Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta

UK v Martine

ÚVOD DO NEURODEGENERÁCIE

Vysokoškolské skriptá

Christián Terkanič a Martin Kolísek

2025

ÚVOD DO NEURODEGENERÁCIE

Vysokoškolské skriptá

Autori: MUDr. Christián Terkanič: Univerzita Komenského v Bratislave – Jesseniova lekárska fakulta UK v Martine, Ústav lekárskej biochémie a Ústredná vojenská nemocnica SNP Ružomberok – Klinika neurológie; doc. RNDr. Martin Kolísek, Dr.rer.nat.(Genet.): Univerzita Komenského v Bratislave – Jesseniova lekárska fakulta UK v Martine, Martinské centrum pre biomedicínu, Laboratórium proteomiky a mitochondriopatií

Recenzenti:

- prof. MUDr. Štefan Sivák, PhD.

Univerzita Komenského v Bratislave – Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzitná Nemocnica Martin – Neurologická klinika

- doc. MUDr. Milan Grofik, PhD.

Univerzita Komenského v Bratislave – Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzitná Nemocnica Martin – Neurologická klinika

- doc. MVDr. Norbert Žilka, DrSc.

Neuroimunologický ústav SAV, Bratislava

- doc. RNDr. Stanislav Stuchlík CSc.

Univerzita Komenského v Bratislave – Prírodovedecká fakulta, Katedra molekulárnej biológie

Vydanie: prvé (2025)

Počet strán: 133

Vydavateľ: Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine

Obsah skrípt neprešiel špecializovanou terminologickou, jazykovou, gramatickou a štylistickou korektúrou. Za uvedené stránky skrípt zodpovedajú autori.

ISBN 978-80-8187-163-4 EAN 9788081871634

POĎAKOVANIE

Naše poďakovanie patrí predovšetkým naším výnimočným kolegom Andrei Ižarik Verešpejovej, Natálii Huňarovej, Li Sheng Chienovi, Martinovi Marákovi, Márii Martinčekovej, Daniele Jurčovej a Jane Rohaľovej, ktorí s nami zdieľajú každodenné pracovné radosti aj strasti. Každý deň v práci s Vami je pre nás potešením a cťou. Ďakujeme aj študentom predmetu Základy klinickej medicíny (PriF UK) v rokoch 2021-2025 za mnohé podnety, ktoré viedli k napísaniu týchto skrípt. Ďakujeme aj svojim najbližším za podporu a pochopenie počas práce na týchto skriptách. V neposlednom rade ďakujeme recenzentom za vecné a konštruktívne pripomienky a usmernenia a Lucii Raheľovej za gramatickú korektúru.

Skriptá vznikli s podporou grantu APVV19-0222.

PREDSLOV

Progres poznania a výdobytky vedy a techniky nás rýchlo vzďaľujú od spôsobu života, na ktorý boli po stáročia odkázaní naši predkovia. Na jednej strane technické vymoženosti a vedecké objavy uľahčili prácu ľudí a signifikantne predĺžili ľudský život, na strane druhej priniesli do našich životov stres a chemické a fyzikálne znečistenie, ktoré bolo pre živé organizmy na našej planéte v minulosti neznáme. Zmyslom života človeka ešte v nedávnej minulosti bolo prácne vytvárať hodnoty nevyhnutné na prežitie a zachovanie rodu. Dnes je uspokojenie týchto potrieb pre väčšinu ľudí v západnom svete zaplatiteľnou a bežne dostupnou samozrejmosťou.

Rýchlosť a množstvo zmien, ktoré sa v globálnom meradle udiali v životoch ľudí počas posledných sto rokov sa žiaľ negatívne podpísali na vzostupe civilizačných ochorení, ktoré boli vzhľadom na ich vtedajšiu vzácnosť pre našich predkov neznáme. Pár rokov dozadu by ako protiargument obstálo tvrdenie, že vzostup incidencie týchto ochorení je daňou za zvyšujúcu sa dĺžku ľudského života. Dnes je však evidentné, že civilizačné ochorenia sa čoraz častejšie vyskytujú aj u mladších ľudí v skorom a strednom dospelom veku, a v prípade niektorých metabolických ochorení (*diabetes mellitus* typ 2) dokonca aj v detskom veku.

V osemdesiatych a deväťdesiatych rokoch minulého storočia boli neurodegeneratívne ochorenia stále považované za vzácne ochorenia, čo do istej miery mohlo súvisieť s limitovanými diagnostickými možnosťami. Vzhľadom na multifaktoriálnu etiopatogenézu neurodegeneratívnych ochorení vlastne podnes nedokážeme s určitosťou stanoviť diagnózu bez *post mortem* vyšetrenia. To prirodzene komplikuje vývoj nových terapií.

Cieľom týchto skrípt je hutne priblížiť študentom lekárskych a prírodovedeckých fakúlt, čo sú neurodegeneratívne ochorenia a aké neurodegeneratívne ochorenia poznáme. Objasnené budú ich jednotlivé špecifiká s ohľadom na fakt, že cieľovým čitateľom je študent medicíny, alebo biomedicíny. Veríme, že tieto skriptá nebudú len „mŕtvym“ textom, ale práve naopak, že sa stanú základom pre otázky a diskusie, a prebudia vedeckú zvedavosť aspoň u tých z Vás, ktorí sa rozhodnete vo svojom ďalšom profesionálnom živote venovať „Neurovedám“.

S úctou, autori

OBSAH

1. **ÚVOD (s. 10)**
2. **NEUROANATOMICKÉ MINIMUM (s. 12)**
   - **2.1. LIMBICKÝ SYSTÉM (s. 16)**
     - 2.1.1. HIPOKAMPÁLNA FORMÁCIA (s. 17)
     - 2.1.2. *CORPUS AMYGDALOIDEUM* (amygdala) (s. 18)
     - 2.1.3. *GYRUS CINGULI* (s. 18)
     - 2.1.4. *GYRUS PARAHIPPOCAMPALIS* (s. 19)
   - **2.2. BAZÁLNE GANGLIÁ (s. 19)**
     - 2.2.1. *STRIATUM* (s. 20)
3. **FYZIOLÓGIA PAMÄTE A UČENIA (s. 22)**
4. **FYZIOLÓGIA POHYBU (s. 27)**
5. **DEMENCIE (s. 31)**
   - **5.1. KLASIFIKÁCIA (s. 34)**
   - **5.2. ALZHEIMEROVA CHOROBA (ACH) (s. 37)**
     - 5.2.1. ETIOPATOGENÉZA (s. 37)
     - 5.2.2. KLINICKÝ OBRAZ (s. 46)
     - 5.2.3. DIAGNOSTIKA (s. 47)
     - 5.2.4. TERAPIA (s. 51)
   - **5.3. FRONTOTEMPORÁLNA LOBÁRNA DEGENERÁCIA (FTLD/FTD) (s. 52)**
     - 5.3.1. ETIOPATOGENÉZA (s. 53)
     - 5.3.2. KLINICKÝ OBRAZ (s. 55)
     - 5.3.3. DIAGNOSTIKA (s. 57)
     - 5.3.4. TERAPIA (s. 58)
   - **5.4. OSTATNÉ TAUOPATIE (s. 59)**
     - 5.4.1. PRIMÁRNA VEKOM PODMIENENÁ TAUOPATIA (PART) (s. 59)
     - 5.4.2. GLIÁLNE GLOBULÁRNE TAUOPATIE (GGT) (s. 59)

5.4.3. VEKOM PODMIENANÁ TDP-43 ASOCIOVANÁ ENCEFALOPATIA S PREDOMINANTNÝM POSTIHNUTÍM LIMBICKÉHO SYSTÉMU (LATE) (s. 60)

5.5. DEMENCIA S LEWYHO TELIESKAMI (DLT) (s. 61)

5.5.1. REVIDOVANÉ KRITÉRIA PRE KLINICKÚ DIAGNÓZU PRAVDEPODOBNEJ A MOŽNEJ DEMENCIE S LEWYHO TELIESKAMI (2017) (s. 64)

5.6. VASKULÁRNA DEMENCIA (s. 66)

5.6.1. EPIDEMIOLÓGIA (s. 67)

5.6.2. KLINICKÝ OBRAZ (s. 68)

5.6.3. DIAGNOSTIKA A TERAPIA (s. 69)

5.7. PRIÓNOVÉ OCHORENIA (s. 69)

5.7.1. CREUTZFELDT-JAKOBOVA CHOROBA (s.70)

5.7.1.1. SPORADICKÁ FORMA CREUTZFELDT-JAKOBOVEJ CHOROBY (s. 71)

5.7.1.2. ODPORÚČANÝ DIAGNOSTICKÝ DIAGRAM NA URČENIE HISTOTYPOV SPORADICKÝCH PRIÓNOVÝCH OCHORENÍ A vCJCH U ĽUDÍ (s. 75)

5.7.1.3. PRIÓNOPATIA S VARIABILNOU SENZITIVITOU NA ÚČINOK PROTEÁZ (s. 75)

5.7.2. GENETICKY PODMIENENÉ PRIONÓZY (s. 76)

5.7.3. ZÍSKANÉ PRIONÓZY (s. 77)

6. EXTRAPYRAMÍDOVÉ OCHORENIA – POHYBOVÉ OCHORENIA (s. 78)

6.1. PARKINSONOVA CHOROBA (PCH) (s. 79)

6.1.1. EPIDEMIOLÓGIA PARKINSONOVEJ CHOROBY (s. 81)

6.1.2. PATOFYZIOLÓGIA PARKINSONOVEJ CHOROBY (s. 83)

6.1.2.1. α-SYNUKLEÍN (s. 83)

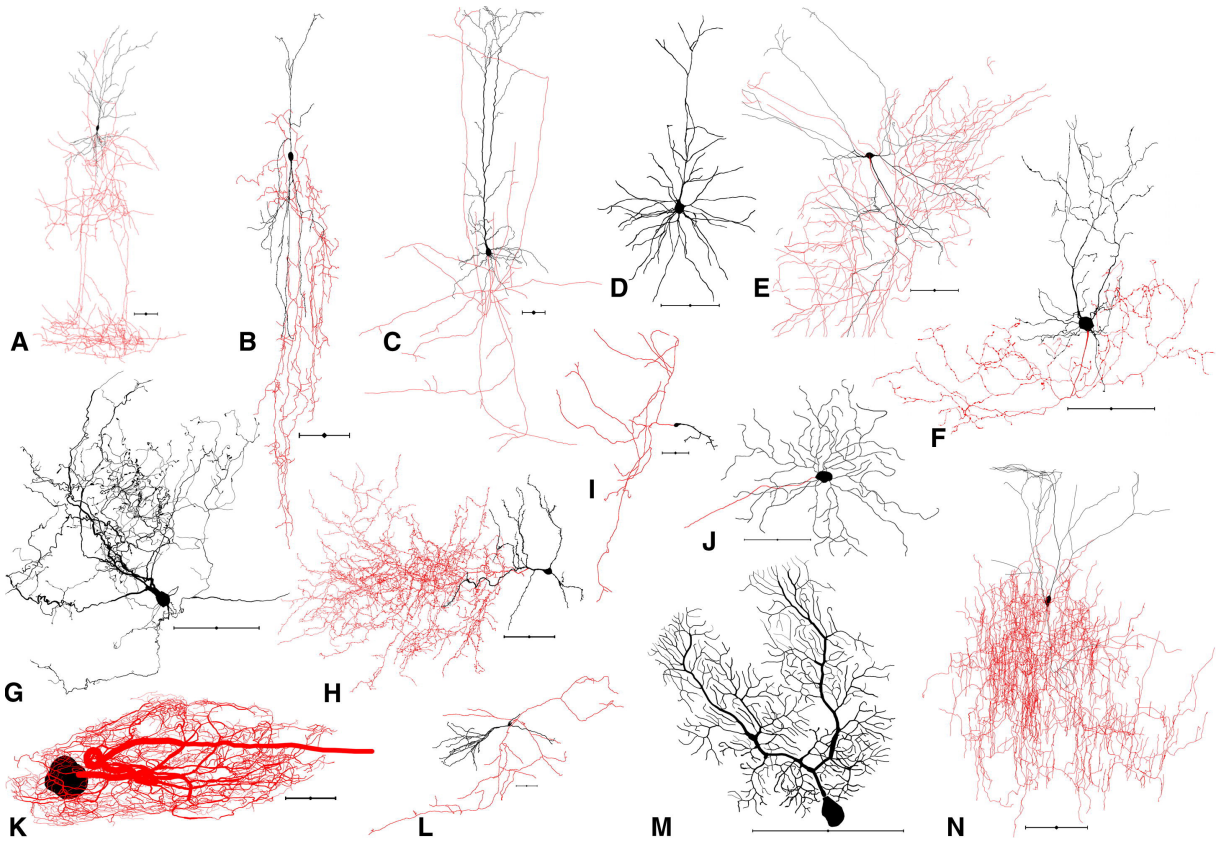
6.1.2.2. MITOCHONDRIE V ETIOPATOGENÉZE PARKINSONOVEJ CHOROBY (s. 85)
6.1.2.3. OSTATNÉ PATOLOGICKÉ MECHANIZMY V PARKINSONOVEJ CHOROBE (s. 86)
6.1.3. ŠÍRENIE α-SYNUKLEÍNU – BRAAKOVA KLASIFIKÁCIA (s. 87)
6.1.3.1. „*BRAIN-FIRST*“ A „*BODY-FIRST*“ PODTYP PARKINSONOVEJ CHOROBY (s. 90)
6.1.4. KLINICKÝ OBRAZ PARKINSONOVEJ CHOROBY (s. 91)
6.1.4.1. NEMOTORICKÉ PREJAVY PARKINSONOVEJ CHOROBY (s. 92)
6.1.4.2. MOTORICKÉ PREJAVY PARKINSONOVEJ CHOROBY (s. 94)
6.1.5 DIAGOSTIKA (s.97)
6.1.6. TERAPIA (s. 100)
6.2. PARKINSONSKÉ SYNDRÓMY (s. 103)
6.2.1. VASKULÁRNY PARKINSONIZMUS (VP) (s. 103)
6.2.1.1. KLINICKÝ OBRAZ (s. 103)
6.2.1.2. DIAGNOSTIKA (s. 104)
6.2.1.3. TERAPIA (s. 104)
6.2.2. PROGRESÍVNA SUPRANUKLEÁRNA PARALÝZA (PSP) (s.104)
6.2.2.1. PATOFYZIOLÓGIA (s. 104)
6.2.2.2. KLINICKÝ OBRAZ (s. 105)
6.2.2.3. DIAGNOSTIKA (s. 107)
6.2.2.4. TERAPIA (s. 109)
6.2.3. MULTISYSTÉMOVÁ ATROFIA (MSA) (s. 110)
6.2.3.1. PATOFYZIOLÓGIA (s. 110)

6.2.3.2. KLINICKÝ OBRAZ (s. 111)
6.2.3.3. DIAGNOSTIKA (s. 112)
6.2.3.4. TERAPIA (s. 113)
6.2.4. KORTIKOBAZÁLNY SYNDRÓM (KBS) (s. 114)
6.2.4.1. PATOFYZIOLÓGIA (s. 115)
6.2.4.2. KLINICKÝ OBRAZ (s. 115)
6.2.4.3. DIAGNOSTIKA (s. 116)
6.2.4.4. TERAPIA (s. 118)
6.3. HUNTINGTONOVÁ CHOROBA (s. 119)
6.3.1. ETIOPATOGENÉZA (s. 120)
6.3.2. KLINICKÝ OBRAZ (s. 120)
6.3.3. DIAGNOSTIKA (s. 121)
6.3.4. TERAPIA (s. 121)
7. LITERÁRNY PREHĽAD (s. 122)

„Dum spiro, spero”

1. ÚVOD

Nervový systém (NS) je najdôležitejším systémom ľudského tela, ktorý umožňuje rýchlu koordináciu ostatných vnútorných systémov a flexibilnú interakciu organizmu s okolím. NS pozostáva z centrálneho NS (CNS) tvoreného mozgom (*cerebrum*) a miechou (*medulla spinalis*) a nervovej periférie (PNS, periférna nervová sústava). CNS, predovšetkým mozog môžeme prirovnať k centrálnej počítačovej jednotke (CPU), ktorá neustále vyhodnocuje, interpretuje a integruje vstupy z periférie. Zároveň vytvára nové vzorce (programy), ktorých cieľom je v spolupráci s PNS udržať homeostázu (integritu/vnútornú stabilitu) organizmu. Štrukturálnu komplexnosť NS najlepšie demonštruje mozog, ktorý u človeka pozostáva približne z 86 - 89 × 10^9 (pôvodne odhadovaných 100 × 10^9 nervových buniek) a približne 10 × viac gliových buniek (Herculano-Houzel, 2012; Azevedo *et al.* 2009). Nervové bunky (neuróny) majú v mozgu človeka najrôznejšiu morfológiu a ich morfologické analógy (Obr. 1) nachádzame v CNS naprieč živočíšnou ríšou. Neuróny mozgu spolu vytvárajú sieť, ktorej odhadovaná celková dĺžka môže dosahovať až 172 × 10^7 km, čo predstavuje 3 × vzdialenosť zo Zeme na Mars, alebo zo Zeme k Slnku (Stuart Bunt, www.quora.com).



Obrázok 1. **Morfologická diverzita neurónov v CNS zvierat**: Príklady digitálne zrekonštruovaných neurónov z databázy NeuroMorpho.org. (A) potkaní neokortex, Martinottiho bunka (NMO_00351); (B) potkaní neokortex, bipolárna bunka (NMO_06144); (C) potkaní neokortex, pyramidálna bunka (NMO_05729); (D) myší neokortex, pyramidálna bunka (NMO_05549); (E) myší hipokampus, Schafferov kolaterálne-asociovaný neurón (NMO_07893); (F) myší mozoček, Golgiho bunka (NMO_06902); (G) mačací mozgový kmeň, vertikálna bunka (NMO_06171); (H) potkaní čuchový uzol, bunka s krátkym axónom (NMO_06222); (I) myší neokortex Cajal-Retziusová bunka (NMO_07521); (J) myšia retina, gangliová bunka (NMO_06379); (K) „Spiny lobster" motoneurón stomatogastrického ganglia (NMO_06635); (L) potkaní hipokampus, granulárna bunka (NMO_06778); (M) myší mozoček, Purkyněho neurón (NMO_00865); (N) potkaní neokortex, interneurón 2/3 vrstvy (NMO_04548). Úsečky indikujú 100 μm; dendrity sú vykreslené čierne a axóny červené. Prevzaté z Parekh *et* Ascoli, 2013.

Pre správnu funkciu neurónov je potrebné, aby ich obklopovalo prostredie s vhodnými fyzikálnymi a chemickými vlastnosťami, ktoré korešpondujú s funkciou neurónov a ich vysokým energetickým obratom. Okolie neurónov tvorí extracelulárna matrix, ako aj bunková frakcia tvorená gliovými bunkami (v mozgu). Glie plnia podporné funkcie cielené na udržanie homeostázy okolia neurónov (chemická, fyzikálna a biologická rovnováha). Pre CNS-špecifickú funkčnú extracelulárnu jednotku predstavuje mozgovomiechový mok (tiež likvor, *liquor cerebrospinalis*), ktorý sa nachádza v mozgových komorách (*ventriculi*), miechovom kanále (*canalis vertebralis*), priestore medzi pavúčnicou (*arachnoidea*, stredná mozgová blana) a cievnatkou (*pia mater*, vnútorná mozgová blana). Tvorba a cirkulácia mozgovomiechového moku úzko súvisí s glymfatickým systémom (detoxifikačný systém mozgu analogický telovému lymfatickému systému).

Za fyziologických okolností sú neuróny schopné regenerovať len vo veľmi obmedzenej miere (hlavne v oblasti enthorinálnej kôry) a zároveň nemôžu byť nahradené inými bunkami tela. V prípade neurodegeneratívnych ochorení dochádza ku progresívnej strate konkrétnej populácie neurónov. Typickým znakom týchto ochorení je akumulácia špecifických proteínov vo vybraných oblastiach mozgu, pričom u mnohých nachádzame spoločný základ patologického procesu - neuronálnu dysfunkciu podmienenú zánikom buniek vplyvom: (1) toxicity hromadiaceho sa proteínu (proteinopatia), (2) oxidatívneho stresu a (3) neurozápalu. V prípade neurodegeneratívnych ochorení dochádza k akumulácii telu vlastných proteínov a vytváraniu nedegradovateľných proteínových komplexov, ktoré na jednej strane aktivujú imunitný systém a na strane druhej pôsobia toxicky v mieste ich ukladania. Okrem priónových ochorení sú všetky ostatne neurodegeneratívne ochorenia považované za neinfekčné, hoci

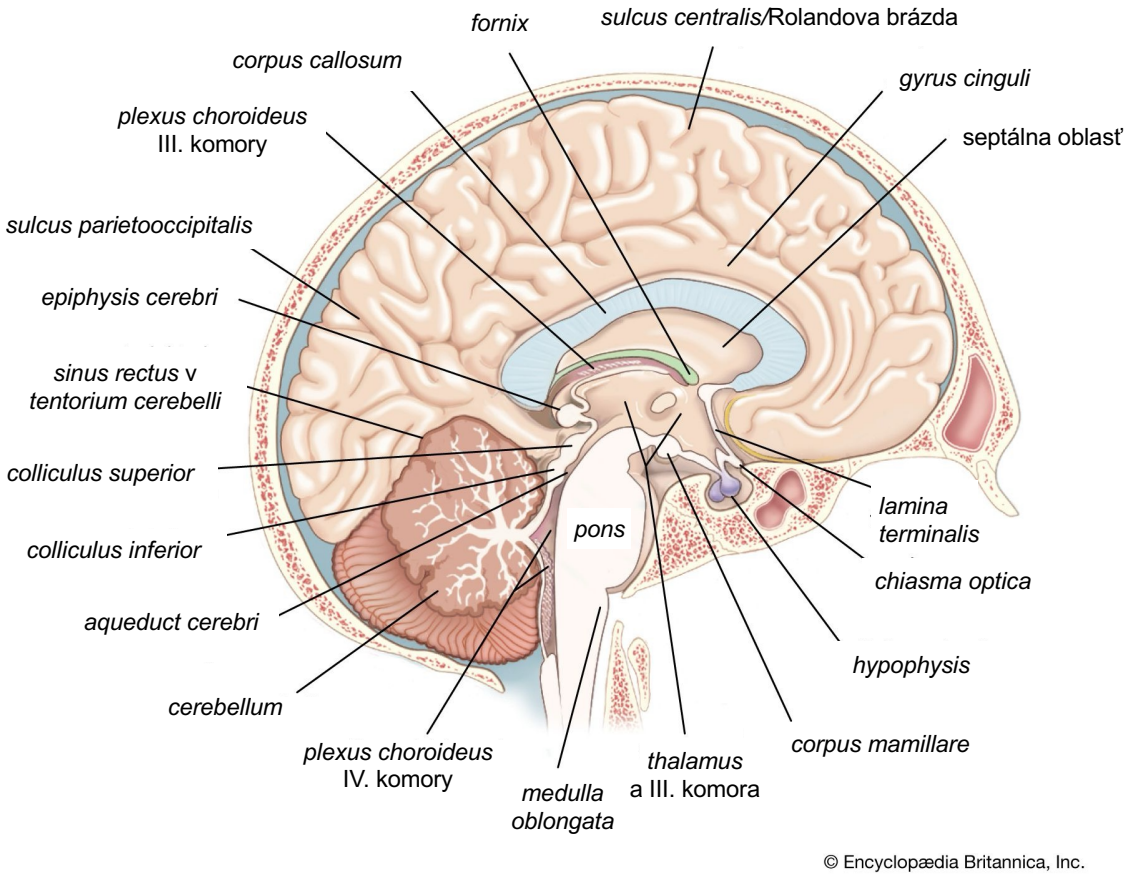
sporadické reporty nevylučujú možnú infekčnosť chorobných foriem proteínu tau (tzv. tauopatie) a α-synukleínu (tzv. synukleínopatie).

Neurodegeneratívne ochorenia môžeme veľmi zjednodušene rozdeliť do štyroch skupín: demencie, extrapyramídové ochorenia (v angličtine označované aj ako *movement disorder*s), chorobné jednotky zo skupiny ochorení motoneurónu a ostatné (napríklad epilepsie, CADASIL (z anglického *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*), chronická traumatická encefalopatia, syndróm MELAS (z anglického *mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke*; multisystémové predominantne progresívne neurodegeneratívne mitochondriálne ochorenie) polyneuropatie, atď.). Na získanie komplexného obrazu o týchto ochoreniach je potrebne disponovať znalosťou morfológie nervového systému, neuropatofyziológie a genetiky. Na úrovni morfológie uvádzame len potrebné bazálne znalosti organizácie nervového systému so zvýraznením funkcie niektorých častí ako sú: limbický systém, bazálne gangliá a systém riadenia pohybu. Získané znalosti nám okrem pochopenia podstaty klinických prejavov umožnia pochopiť aj možnosti diagnostiky a podstatu ich liečby – predovšetkým na úrovni neurofarmakológie.

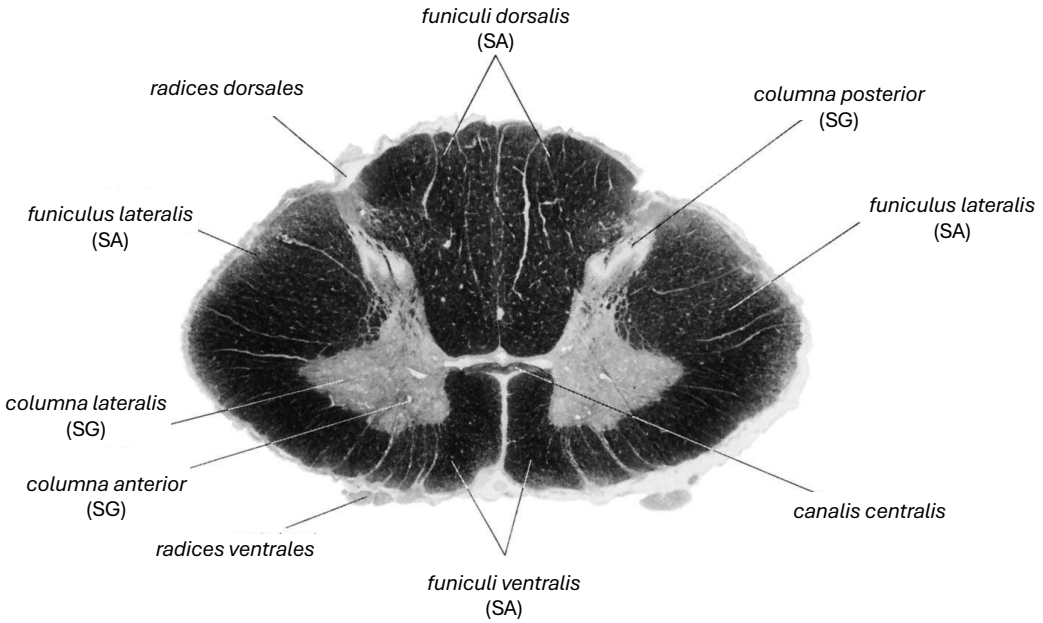
2. NEUROANATOMICKÉ MINIMUM

Nervový systém pozostáva z centrálnej časti (mozgu (Obr. 2) a miechy (Obr. 3) - CNS) a periférnej časti (nervov (*nervi*) a zmyslových orgánov (*organa sensuum*) - PNS). Centrálny nervový systém delíme na:

- miechu
- mozgový kmeň (*truncus cerebrum*) – tvorený predĺženou miechou, (*medulla oblongata*/*bulbus spinalis*), mostom (*pons*) a stredným mozgom (*mesencephalon*)
- medzimozog (*diencephalon*) – zaraďujeme sem *thalamus*, *epithalamus*, *subthalamus* a *hypothalamus*
- mozoček (*cerebellum*)
- koncový mozog (*telencephalon*) – najrostrálnejšia a objemovo najväčšia časť mozgu tvorená dvomi hemisférami, pokrytá mozgovou kôrou so zárezmi (*sulci cerebrales*) a závitmi (*gyri cerebrales*). Väčšie ryhy definujú päť lalokov: frontálny, parietálny, okcipitálny, temporálny a inzulárny.

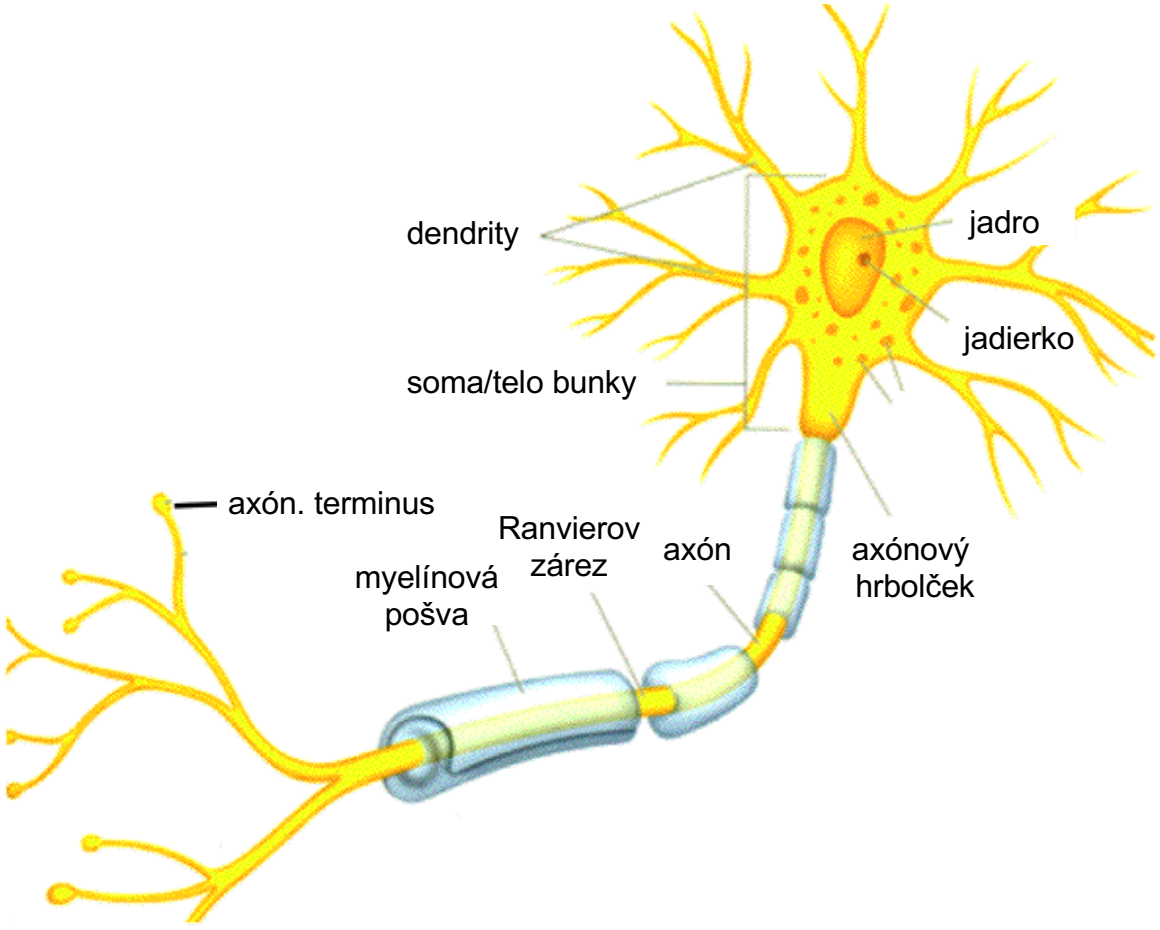


Obrázok 2. Ľavá hemisféra ľudského mozgu - mediálny pohľad. Prevzaté a upravené podľa https://www.britannica.com/science/brain.



Obrázok 3. Prierez miechou. Vysvetlivky: SG, šedá hmota; SA, biela hmota. Prevzaté a upravené podľa www.britannica.com/science/human-nervous-system/The-spinal-cord.

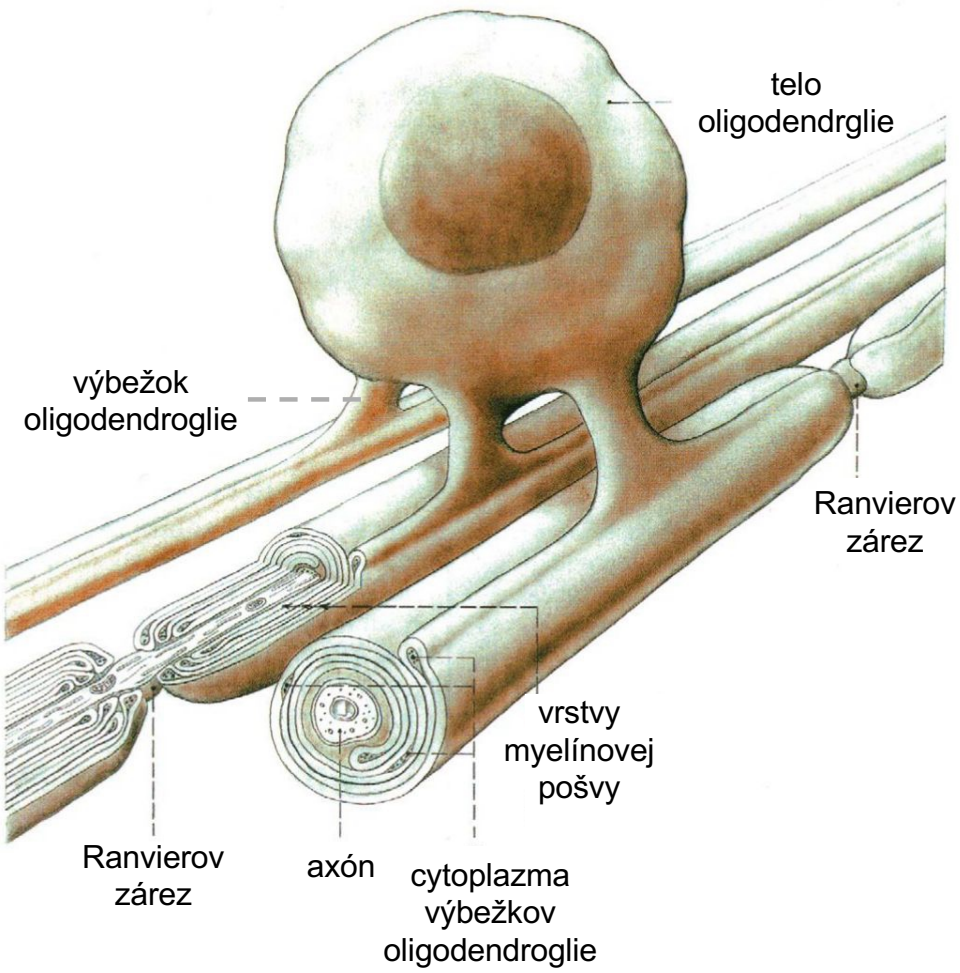
Neuróny sú základnou štrukturálnou a funkčnou jednotkou nervového systému. Špecifická morfologická stavba ich odlišuje od ostatných buniek v tele (Obr. 4). Sú tvorené bunkovým telom (*soma/perikaryon*), ktoré spracováva a odosiela informácie. Z neho vybieha obyčajne jeden axón vedúci informácie z tela neurónu (centrifugálne, eferentná transdukcia) a viacero dendritov, ktoré vedú informácie do tela neurónu (centripetálne, aferentná transdukcia). Axón spolu s gliovými bunkami vytvára nervové vlákno.



Obrázok 4. Morfológia motorického neurónu. Myelínové pošvy motorických neurónov vytvárajú Schwannove bunky. Prevzaté a upravené podľa www.unm.edu.

V CNS aj PNS nachádzame dva základné typy vlákien, a to vlákna myelinizované a nemyelinizované. Myelinizované vlákna obsahujú na svojom povrchu myelínové pošvy obsahujúce lipoproteín myelín. Myelínové pošvy sú segmentované-prerušované Ranvierovými zárezmi. V CNS myelínové pošvy tvoria výbežky oligodendroglií (Obr. 5) a v PNS Schwannove bunky (Obr. 4). Špecifické usporiadanie myelínu vedie k zvýšenému odporu

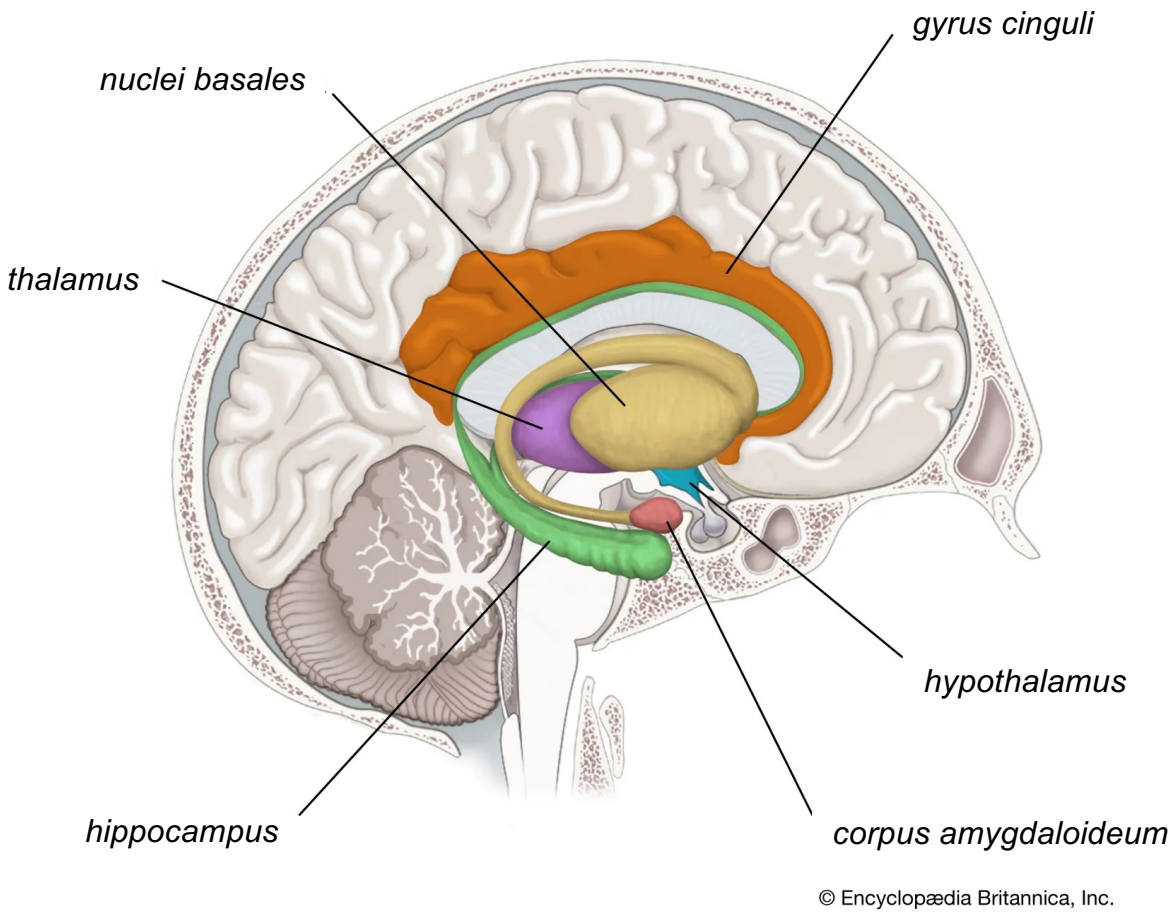
a zníženej kapacitancii, čím sa vytvára dlhá priestorová konštanta umožňujúca rýchle (saltatorické/skokové) vedenie nervových impulzov (impulz „preskakuje“ z jedného Ranvierového zárezu na druhý). Zároveň takáto stavba vedie k makroskopicky odlišnému sfarbeniu jednotlivých častí CNS, ktoré označujeme ako šedá a biela hmota. Biele sfarbenie spôsobuje prítomnosť myelínu. Šedá hmota (*substantia grisea*) je tvorená telami neurónov a biela hmota (*substantia alba*) axónmi, pričom v mozgu je šedá hmota uložená na povrchu a biela hmota koncentricky (v hĺbke hemisfér). V prípade miechy je toto usporiadanie opačné, šedá hmota je uložená centrálne pri miechovom kanáli v tvare motýľa a biela hmota sa nachádza okolo (Obr. 3). Takéto usporiadanie tela a výbežkov vytvára mozgové jadrá (*nuclei*) a mozgové dráhy (*tractus*). Jednotlivé jadrá sú tvorené telami neurónov a mozgové dráhy axónmi. Na základe smeru vedenia informácie rozlišujeme dráhy aferentné - vedúce informácie z tela neurónu a dráhy eferentné - vedúce informácie do tela neurónu.



Obrázok 5. Morfológia oligodendroglie. Myelínové pošvy neurónov v mozgu vytvárajú výbežky oligodendroglií. Prevzaté a upravené podľa https://is.muni.cz.

Komplexnosť a zložitosť usporiadania samostatných štruktúr mozgu, jednotlivých jadier, aferentných a eferentných dráh, ich vzájomne prepojenie a z nich vyplývajúce funkcie tvorí samostatný fascinujúci vedný odbor a zďaleka presahuje možnosti tohto študijného textu. Za účelom zachovania prehľadnosti a zamerania sa budeme venovať len štruktúram, ktoré priamo súvisia s ďalej spomínanými ochoreniami.

2.1. LIMBICKÝ SYSTÉM



Obrázok 6. Základné komponenty limbického systému. Prevzaté a upravené podľa www.britannica.com/science/limbic-system.

Názov pre limbický systém pochádza z latinského slova *limbus*, znamenajúceho lem, čomu zodpovedá jeho makroskopické usporiadanie (Obr. 6). V literatúre je označovaný ako „emocionálny mozog“, pretože sa tu nachádzajú štruktúry, ktoré sú kľúčové pri tvorbe a spracovávaní emócii, podieľajú sa na správaní jedinca, pamäti, ale má aj dôležitý vplyv na

autonómne funkcie a mnohé iné. Ide o komplexný systém. Je tvorený skupinou kôrových a podkôrových štruktúr uložených hlbšie v mozgových hemisférach. V mediálnej rovine ho obkolesuje *corpus callosum* a po stranách sa nachádza *diencephalon*. Delenie jednotlivých štruktúr môže byť buď: (1) na kôrové a podkôrové oblasti na základe ich lokalizácie, (2) zóny na základe histologických vlastností, alebo (3) pásma na podklade funkčného zapojenia. Na pochopenie základnej stavby a funkcií je potrebné poznať kľúčové štruktúry (hipokampálna formácia, *corpus amygdaloideum*, *gyrus cingulis*, *gyrus parahippocampalis* a *nucleus accumbens*) a jednu nervovú dráhu označovanú ako Papezov okruh [Pejpzov] (Hudák *et* Kachlík, 2013).

2.1.1. HIPOKAMPÁLNA FORMÁCIA

Hipokampálna formácia je tvorená samostatným hipokampom (označovaný aj *cornua Ammonis*, po egyptskom bohovi slnka), subikulom *(subiculum)* a *gyrus dentatus.* Jej základnou funkciou je ukladanie pamäťovej stopy z pracovnej respektíve krátkodobej pamäte, do dlhodobej pamäte. Tento proces je označovaný ako konsolidácia pamäťovej stopy. Predný hipokampus je zodpovedný za epizodickú pamäť a zadný hipokampus za proces učenia (Hudák *et* Kachlík, 2013). Na učenie a pamäť je potrebné nazerať ako na proces dynamický, a preto vo všeobecnosti nie je možné určiť len jedinú časť mozgu ako centrum pamäte. Hipokampálna formácia je však kľúčová pre pamäť (dominantne deklaratívnu - epizodickú) a učenie. Jej vysoký excitačný potenciál umožňuje pomerne jednoducho aktivovať neuróny mozgovej kôry a pri opakovanom šírení informácie z hipokampálnej formácie do mozgovej kôry (pri opakovanej excitácii) dochádza k prepisu informácie do dlhodobej pamäte. V prípade demencií, a to hlavne Alzheimerovej demencie (AD), dochádza k akumulácii patologických proteínov – β-amyloidu a (hyper)fosforylovaného tau. Takto hromadiaci sa proteín vedie okrem proteotoxického efektu aj k aktivácii mikroglií, a tým iniciácii a následnej potenciácii neurozápalu. Začiatok ochorenia je popisovaný v oblasti čuchovej kôry (tzv. enthorinálnej kôre), ktorú tiež zaraďujeme medzi štruktúry limbického systému s následným šírením do hipokampov a ďalším šírením do kôrových oblastí. Postupné šírenie patologického procesu vysvetľuje aj rozvoj klinických ťažkostí. V úvode dominujú problémy s epizodickou krátkodobou pamäťou, a postupnou progresiou dochádza ku narušeniu dlhodobej pamäte a ďalších kortikálnych funkcií. Na základe uvedeného, pri zobrazovacích vyšetreniach bude typicky prítomná výrazná atrofia hipokampov, ktorá je často patognomická pre AD. Táto atrofia odpovedá progresívnej strate nervových buniek a glióze spôsobenej ukladaním patologického β-amyloidu a fosforylovaného tau proteínu.

2.1.2. *CORPUS AMYGDALOIDEUM* (amygdala)

Amygdala, označovaná ako centrum emócií a strachu je tvorená skupinou jadier (13) nachádzajúcich sa na mediálnej ploche temporálneho laloka, ktoré sú navzájom prepojené. Tie prijímajú a odosielajú veľké množstvo informácií do kortikálnych a subkortikálnych štruktúr. Delenie amygdaly môže byť na úrovni jadier hoci pre lepšie pochopenie je vhodné jej rozdelenie na podklade funkčných spojení a to do troch skupín: (1) frontotemporálna (bazocelulárne jadrá), (2) autonómna (centrálne jadrá) a (3) čuchová (kortikálne a mediálne jadrá). Takéto delenie nám umožňuje zároveň intuitívne vyvodiť jednotlivé funkcie. Ako už bolo uvedené, amygdala je považovaná za centrum emócii a strachu, pričom je zapojená do tvorby pamäťových stôp, ktoré sú viazané na emócie a to dominantne strach. Pri tvorbe pamäťových stôp sa zúčastňujú spojenia s enthorinálnou kôrou, hipokampom a *gyrus parahippocampalis*. Nemenej dôležitú funkciu má v prepojení so systémom prefrontálnych kôrových centier zapojených do mezolimbického okruhu (tzv. okruhu odmeňovania – *reward* systém), pričom práve tento okruh je zodpovedný za pocit závislosti respektíve túžby (*craving*). Z množstva dráh spájajúcich amygdalu s inými štruktúrami je potrebné v tejto časti vyzdvihnúť spojenie so septálnymi jadrami (označované aj ako *septum verum*). Ide o skupinu drobných jadier považovaných za centrum odmeňovania a hedónie. Ich stimuláciou môžeme vyvolať pocit eufórie a spokojnosti, na druhej strane ich poškodením agresivitu až zúrivosť. Významnou funkciou tejto štruktúry je aj dodávanie acetylcholínu do hipokampu a amygdaly. Spojenie s hypotalamom („centrom pre autonómne funkcie“) a mozgovým kmeňom objasňuje, prečo pri pocite strachu dochádza k zvýšeniu srdcovej frekvencie (*tachykardia*), zrýchlenému dýchaniu (*tachypnoe*) a ustrnutiu (Sah *et al.*, 2003).

2.1.3. *GYRUS CINGULI*

Gyrus cinguli je polkruhovitá štruktúra nachádzajúca sa pod *corpus callosum*, ktorá prechádza do *gyrus parahippocampalis* v temporálnom laloku. Medzi najdôležitejšie funkcie *gyrus cinguli* radíme: súčinnosť pri tvorbe, plánovaní a realizácii pohybu tzv. exekutívne funkcie, pocit šťastia, autonómne funkcie a zapojenie do kontroly impulzov. Zadná časť je prepojená s hipokampom a zodpovedná za priestorovú a verbálnu pamäť. U pacientov s AD pri PET vyšetrení nachádzame v tejto oblasti znížený metabolizmus. *Gyrus cinguli* a *cingulum* (zväzok vlákien v rámci gyru) sa zapája do Papezovho okruhu. V tomto okruhu informácie prechádzajú cez hipokampus do hypotalamu a talamu a následne sa práve prostredníctvom *gyrus cinguli* a cingula dostávajú opätovne do entorinálnej kôry (oblasť 28) a hipokampu.

Obyčajne je tento okruh spájaný s tvorbou emócii, pričom aktuálne je spájaný aj s tvorbou pamäťovej stopy a jej konsolidácie.

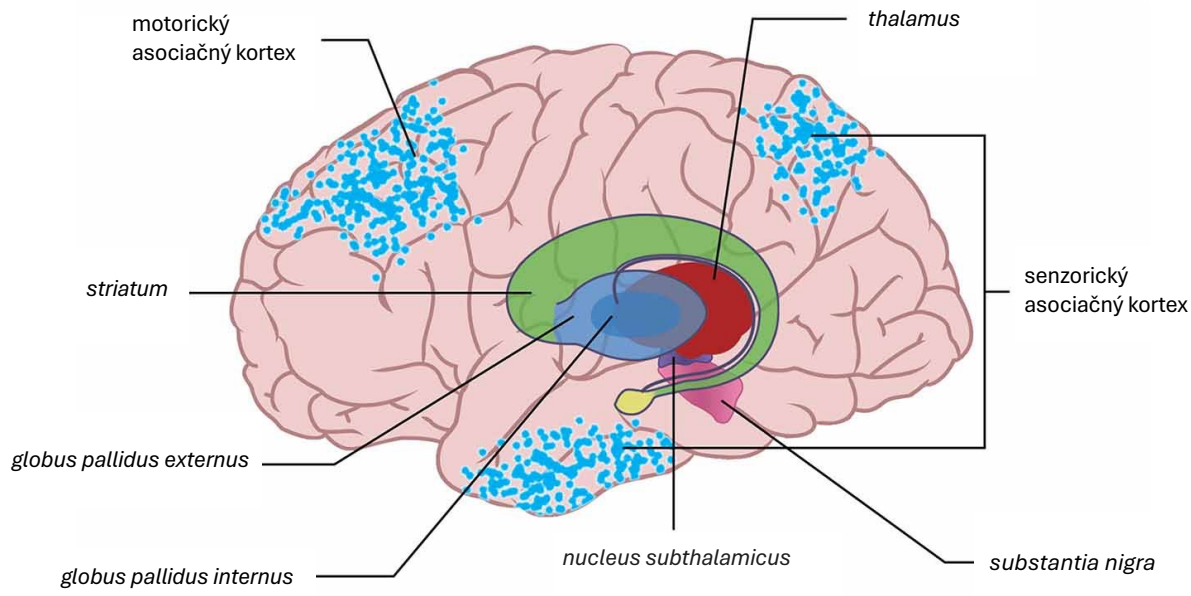
2.1.4. *GYRUS PARAHIPPOCAMPALIS*

Gyrus parahippocampalis nadväzuje na *gyrus cinguli* a rostrálne je ukončený vo forme *uncus gyri parahippocampalis* s dôležitým prepojením na entorinálnu a peririnálnu kôru. Tvorí dôležitú štruktúru pre priestorovú pamäť a orientáciu. Zmeny na úrovni *gyrus parahippocampalis*, entorinálnej a perirhinalnej kôry sú patognomické pre AD. V posledných rokoch pribúdajú informácie o prvých zmenách, rádovo niekoľko rokov až desiatok rokov pred prvou manifestáciou ochorenia a to práve v oblasti *gyrus parahippocampalis*. Príčina, prečo práve neuróny v tejto oblasti sú náchylné na ukladanie patologicky zmeneného proteínu dosiaľ nie je presne objasnená (Sah *et al.,* 2003).

2.2. BAZÁLNE GANGLIÁ

Bazálne gangliá (BG, Obr. 7) sú skupina navzájom prepojených jadier uložených v hĺbke mozgových hemisfér. Ich hlavnou funkciou je výber a realizácia vôľových pohybov, ako aj odpoveď na vonkajšie a vnútorne podnety. Tvoria podporný systém pri realizácií vôľových pohybov, pričom súčasne inhibujú rušivé alebo konkurenčné pohyby. Význam majú tiež v kontrole komplexného nemotorického správania, vrátane emócií, reči, učenia a pamäti. Patrí sem *putamen* a *nucleus caudatus*, ktoré sú sumárne označované ako *striatum*. Ďalej *globus pallidus* (*internus* a *externus*), *substantia nigra* (*pars reticularis* a *pars compacta*) a *nucleus subthalamicus*. K bazálnym gangliám radíme aj niektoré štruktúry z limbického systému: *nucleus accumbens*, ventrálne *pallidum* a ventrálnu tegmentálnu oblasť (Young *et al.,* 2024).

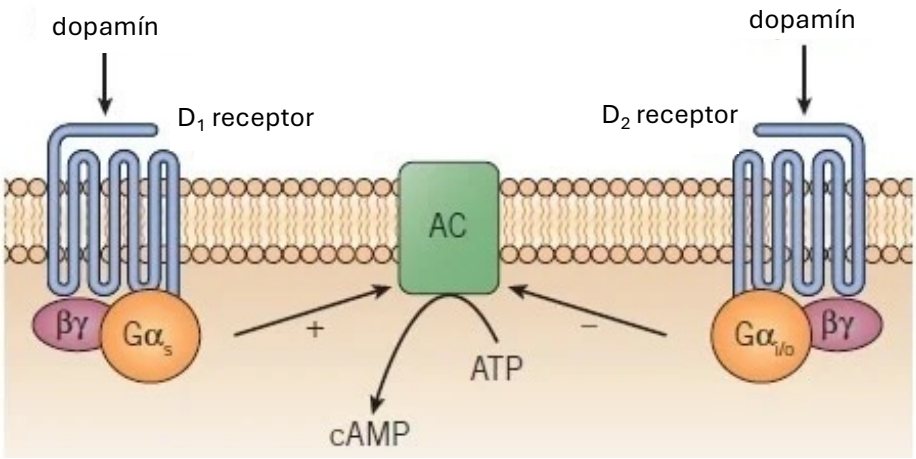
Jednotlivé štruktúry podľa smeru toku informácii delíme na vstupné, výstupné a intermediárne jadrá. Vstupnými jadrami sú *striatum* a *nucleus accumbens*. Dostávajú informácie z mozgovej kôry, talamu a čiastočne aj zo *substantia nigra*. Výstupné jadrá sú *globus pallidus internus* (GPi) a *substantia nigra pars reticularis*. Z týchto jadier následne informácie prechádzajú do talamu a z neho do kôry. Takýto tok informácii vytvára kortiko-bazálne gangliá – talamo – kortikálnu slučku.



Obrázok 7. Bazálne gangliá. Prevzaté a upravené podľa https://en.wikipedia.org/wiki/Basal_ganglia.

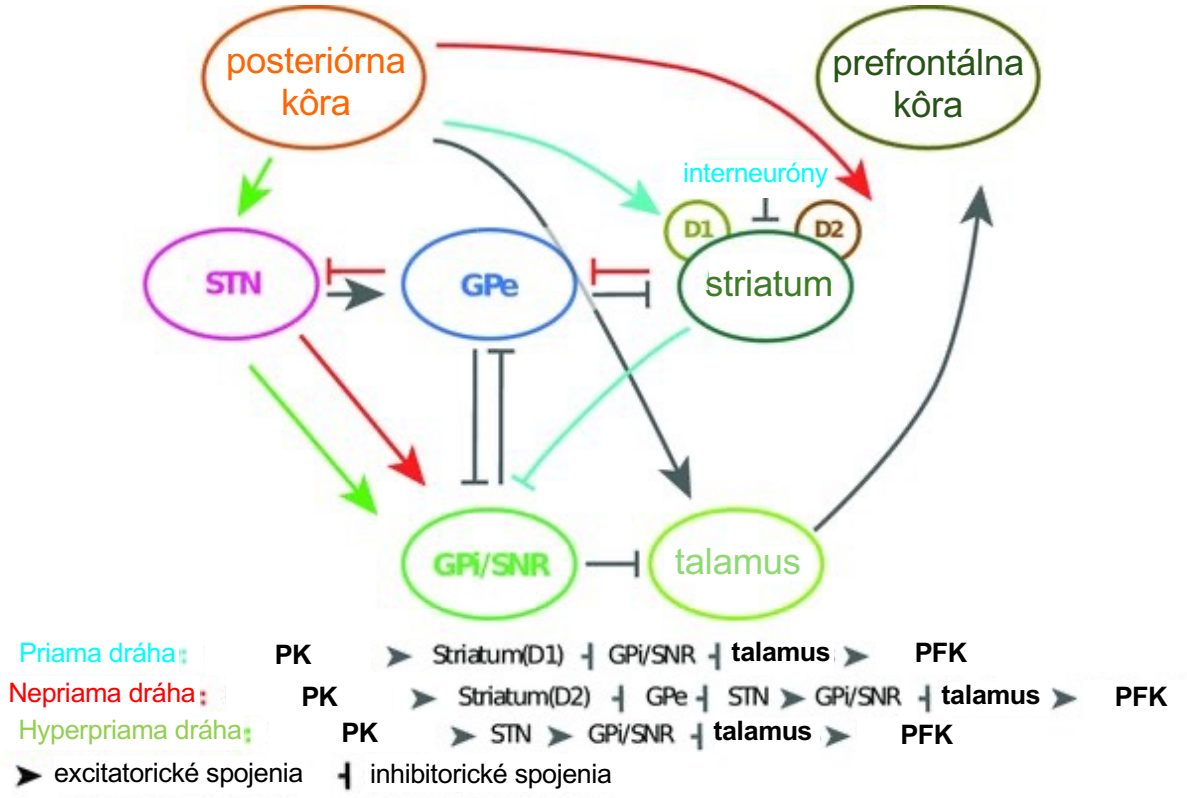
2.2.1. *STRIATUM*

Striatum je tvorené dvoma typmi neurónov: (1) projekčnými D1 a D2 neurónmi a (2) FS-(z anglického *fast spiking*)-interneurónmi. Projekčné neuróny tvoria väčšinu, pričom časť z nich vysiela signál do GPi (*globus pallidus internus*) a *substantia nigra*, a prostredníctvom D1 dopamínových receptorov v nich dochádza k aktivácii adenylátcyklázy (Obr. 8). Toto prepojenie vytvára tzv. priamu dráhu. Druhá časť neurónov je v spojení s GPe (*globus pallidus externus*) a D2 dopamínové receptory v nich inhibujú adenylátcyklázu (Obr. 8). Toto prepojenie je tzv. nepriama dráha.



Obrázok 8. Regulácia adenylátcyklázy (AC) s G-proteínmi spriahnutými D_1 a D_2 receptormi. + indikuje stimulačný a – inhibičný efekt na AC. Prevzaté a upravené podľa www.tocris.com.

Komunikácia medzi bazálnymi gangliami a mozgovou kôrou je zabezpečená prostredníctvom už spomínaných dráh (Obr. 9).



Obrázok 9. Model pracovnej pamäte – graf funkčného prepojenia neurónových štruktúr. Model pozostáva z dvoch rôznych kortikálnych štruktúr, jadier bazálnych ganglií a talamu. Navrhovaný model integruje priamu, nepriamu a hyperpriamu cestu prepojenia bazálnych ganglií. Použité skratky: D1, D1 neuróny; D2, D2 neuróny; GPe, *globus pallidus externus*; GPi, *globus pallidus internus*; PFK, prefrontálna kôra; PK, posteriórna kôra; SNR, *substantia nigra*, STN, *nucleus subthalamicus.* Prevzaté a upravené podľa Celikok *et al.*, 2016.

Priama dráha je tvorená striatom s receptormi, ktorých aktiváciou dochádza k uvoľneniu kyseliny γ-aminomaslovej (GABA) a inhibícii GPi. GPi má za normálnych okolností inhibičnú aktivitu na talamické jadrá. Pokiaľ dochádza k jeho inhibícii, stráca svoj tlmivý vplyv na talamus a pôsobí excitačne na mozgovú kôru. V prípade nepriamej dráhy je prítomný medzikrok. *Striatum* inhibuje aj GPe prostredníctvom GABA. GPe má za normálnych okolností

inhibičný vplyv na *nucleus subthalamicus*. Pokiaľ dochádza k jeho inhibícií, stratí svoj tlmivý vplyv na GPi. Takto aktivovaný GPi následne inhibuje talamické jadrá a z nich projekcie do mozgovej kôry (Fazl *et* Fleisher, 2018). Správne pochopenie fungovania oboch dráh je kľúčové pre zvládnutie patofyziológie Parkinsonovej a Huntingtonovej choroby. Pri Parkinsonovej chorobe (PCH) nastáva poškodenie *substantia nigra* a D1/D2 recepcie. Deplécia dopamínu v prípade D2 receptorov vedie k strate inhibičného vplyvu GPe na *nucleus subthalamicus*, ktoré excituje GPi, čím podporuje tlmivý vplyv talamu na mozgovú kôru. Zároveň deplécia dopamínu v prípade D1 receptorov vedie k zníženej aktivácii GPi čo podporuje tlmivý vplyv na mozgovú kôru. V prípade Huntingtonovej choroby je kľúčová dysfunkcia D2 receptorov. Strata ich tlmivého vplyvu na GPe spôsobuje stratu kontroly nad *nucleus subthalamicus*. Takto dezinhibované *nucleus subthalamicus* nedokáže tlmiť impulzy z GPi do mozgovej kôry a výsledkom je rozvoj hyperkinetických prejavov (Petrovický, 2008).

3. FYZIOLÓGIA PAMÄTE A UČENIA

Pamäť a učenie sú navzájom prepojené, pričom pamäť je výsledkom procesu učenia. Učenie definujeme, ako schopnosť organizmu reagovať na vonkajšie podnety so vznikom procesov v CNS, ktoré vedú k tvorbe pamäťovej stopy (engramu). Na druhej strane, pamäť je definovaná ako schopnosť tvorby, ukladania a vybavovania engramov. Tvorba pamäte pozostáva z niekoľkých krokov: samostatný vznik pamäťovej stopy, konsolidácia (uloženie do dlhodobej pamäte) a vybavovanie.

Pamäť môžeme deliť viacerými spôsobmi najčastejšie využívané delenie je z hľadiska času na:

1. ultrakrátkodobú (senzorická) – obsahuje informácie zo zmyslov. Jej hlavnou úlohou je vyhodnotiť, či prichádzajúca informácia je dôležitá a potrebná k ďalšiemu spracovaniu.

2. krátkodobú – v trvaní rádovo niekoľko sekúnd. Informácie sú následne presúvané do strednodobej až dlhodobej pamäte. Tento typ pamäte má určitú obmedzenú kapacitu. Sú v nej uchovávané informácie (obrazy, slová, zvuky, čísla) bez kontinuity a bez časovo-priestorovej viazanosti. Podľa Baddeleyho (Alan David Baddeley, britský psychológ) rozlišujeme dva podsystémy: (1) fonologický

umožňujúci uchovávať sled čísel alebo slov a (2) konceptuálnu pamäť s informáciami o význame slov alebo myšlienok. Kapacita krátkodobej pamäte bola odhadnutá americkým psychológom Georgom A. Millerom na tzv. magické číslo 7 +/- 2. Toto je možné prakticky otestovať, skúste si prečítať zoznam 10 slov a následne sa rozpamätať na jednotlivé slová. Väčšina ľudí je schopná reprodukovať 5-9 slov, spravidla s lepšou reprodukciou posledných prečítaných slov – fenomén označovaný ako efekt novosti.

3. strednodobú – v trvaní niekoľko minút až hodín. Uchovávané informácie už majú svoju viazanosť v čase a priestore. Obdobne ako pri krátkodobej, informácie môžu vymiznúť alebo prejsť do dlhodobej pamäte.

4. dlhodobú – bez časového obmedzenia a kapacity. Informácie sú uložené logicky do jednotlivých sémantických skupín, čo uľahčuje vybavovanie informácie. Niektorí autori predpokladajú, že prechod do dlhodobej pamäte trvá približne 30 minút. Nestačí však len jednoduché opakovanie slov, ale je potrebné kontextuálne prepojenie jednotlivých informácii (Plháková, 2015).

Dlhodobú pamäť následne delíme na základe typu informácie a účasti vedomia pri ukladaní pamäťovej stopy na: deklaratívnu (explicitnú) a nedeklaratívnu (implicitnú).

Deklaratívna pamäť obsahuje informácie, ktoré si uvedomujeme a sú výsledkom kognitívnych procesov. Patria sem fakty, predstavy, naše skúsenosti a zážitky. Podľa obsahu ju môžeme rozdeliť na:

1. sémantickú – tvorená informáciami o našich faktických znalostiach. Typicky má pomerne veľkú kapacitu, schopnosť dlhodobého uloženia a ľahkého vybavenia. Obsahuje významy slov, slovnú zásobu, konceptuálne vzorce, rozpoznávanie vzorov medzi informáciami a vytváranie spojení medzi nimi. Pri tomto type pamäte zohráva dôležitú úlohu dominantne mozgová kôra s rečovými centrami.

2. epizodickú – pozostáva z informácii o jednotlivých udalostiach s časovou a priestorovou postupnosťou, býva preto označovaná aj ako kontextová. Patria sem spomienky na významné životné udalosti, ale aj spomienky špecifické udalosti viazané

na konkrétne miesto a čas (napríklad dovolenky). Radíme sem aj autobiografickú pamäť, kde sú uchovávané informácie o našich osobných zážitkoch prevažne emocionálneho charakteru.

Nedeklaratívna pamäť obsahuje informácie o jednotlivých činnostiach a schopnostiach, ktoré si zreteľne neuvedomujeme. Ide o pamäť fylogeneticky staršiu a sú v nej obsiahnuté naučené schopnosti a zručnosti. Informácie sú do nej zapisované postupne prostredníctvom opakovaného vykonávania danej činnosti, pričom snaha o verbálne vyjadrenie informácii býva náročná. Postupným opakovaním je možný prechod informácie do deklaratívnej pamäte. Príkladom toho je jazda na bicykli, spočiatku sa jedinec sústredí na jednotlivé kroky potrebné ku jazde, neskôr sa jazda stáva automatickou (Trojan, 2003).

Ako už bolo uvedené na vzniku pamäťovej stopy sa podieľa učenie, ktoré delíme na asociatívne a neasociatívne. Neasociatívne učenie je fylogeneticky staršie, patria sem aj základne schopnosti habituácie a senzitizácie. V prípade, že organizmus je opakovane vystavený rovnakému podnetu z vonkajšieho prostredia, dochádza buď k zníženiu odpovede až nereagovaniu na daný podnet, teda habituácii, alebo naopak k vystupňovaniu odpovede, teda senzitizácii.

V prípade asociatívneho učenia dochádza k združovaniu podnetov, pričom rozlišujeme klasické podmieňovanie na podklade Pavlovovho podmieňovacieho reflexu a inštrumentálne (operatívne) podmieňovanie. Na úvod treba zdôrazniť rozdiel medzi nepodmieneným a podmieneným reflexom. Nepodmienené reflexy sú omnoho staršia skupina reflexov, ktoré do istej miery tvoria základnú výbavu človeka. Ich množstvo je limitované a ku ich vzniku je potrebný dlhší čas. Podmienené reflexy umožňujú zmeniť správanie na podklade aplikovaného impulzu a regulovať intenzitu odpovede (Trojan, 2003).

1. Klasické podmieňovanie demonštroval ruský neurofyziológ Ivan Petrovič Pavlov pri kŕmení psov. Za normálnych okolností pri kŕmení psa dochádza k zvýšenému slineniu (nepodmienená reakcia). Pavlov pritom aplikoval zvukový podnet (podmienený podnet), ktorý viedol k slineniu aj bez podávania potravy. Hneď ako pes počul zvonenie, ktoré si spájal s podávaním kŕmenia, došlo k zvýšenému slineniu a rozvoju podmieneného reflexu. Na udržanie takéhoto reflexu je potrebné posilňovanie, a teda z času na čas, okrem samostatného zvuku podať zvieraťu aj potravu. V prípade, že by sme nedodržali posilňovanie, takýto reflex by po čase vyhasol. Na základe uvedeného, môžeme konštatovať,

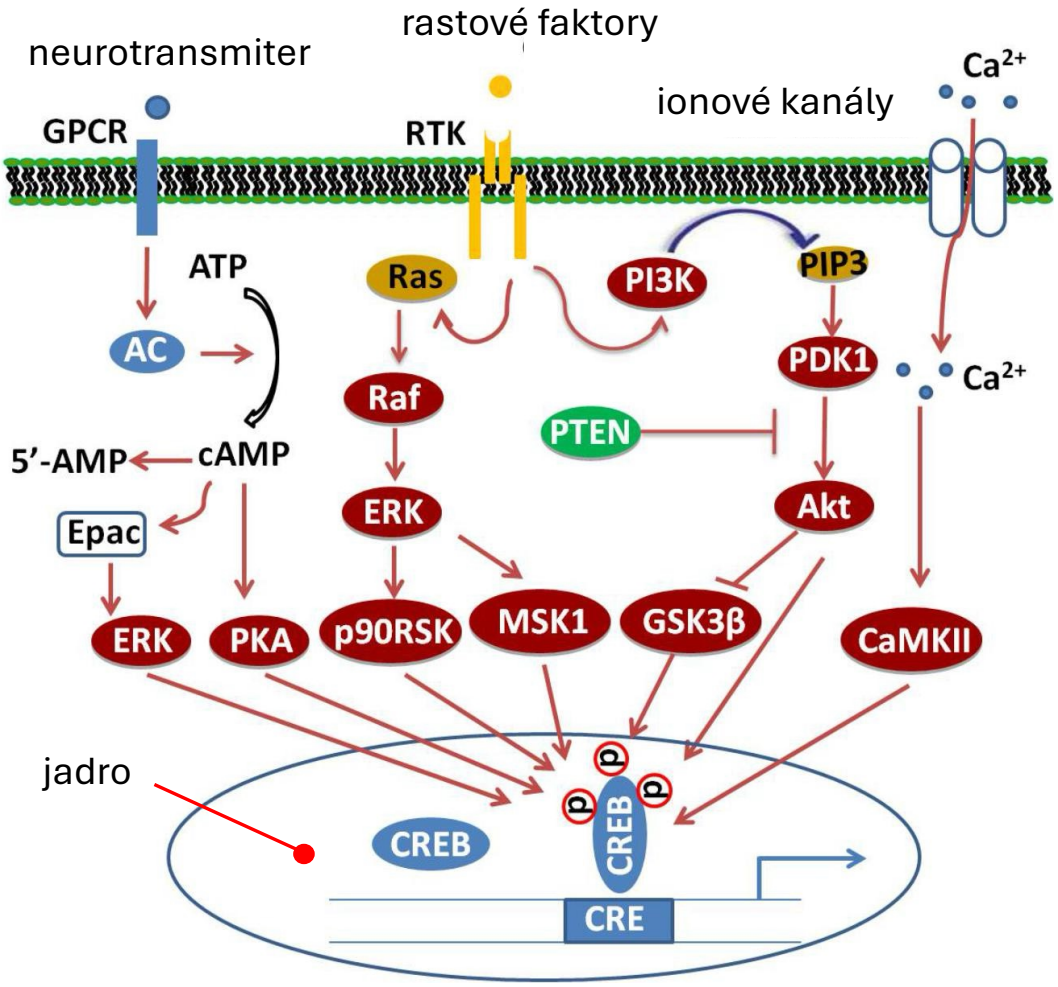
že klasické podmieňovanie je spájané s automatickými reakciami, či už motorickými alebo autonómnymi, pričom jedinec zohráva pasívnu úlohu.

2. Inštrumentálne podmieňovanie funguje na základe vzorca správania. Obdobne to môžeme vysvetliť na experimentálnom zvierati. V prípade, že zviera umiestnime do bludiska, kde sa nachádza potrava oddelená priečkou, ktorú možno otvoriť stlačením gombíka. Najskôr zviera náhodne stlačí gombík zo zvedavosti, pričom sa dostane k potrave. Pri opakovaných pokusoch, už cielene pôjde k gombíku, aby sa dostalo k potrave (Králiček, 2004).

V prípade oboch typov podmieňovania rozlišujeme apetitívne a averzívne podmieňovanie. Apetitívne podmieňovanie je spájané s pozitívnym podnetom alebo odmenou. Na druhej strane averzívne je spájané s negatívnom podnetom respektíve trestom.

Vznik pamäťovej stopy je komplexný dej, ktorého presné mechanizmy dlho neboli objasnené. Progresia znalostí v molekulárnej biológií nám umožnila bližšie porozumieť molekulárnym mechanizmom vzniku pamäte a prechodu informácie z krátkodobej do dlhodobej pamäte. V úvode je potrebné definovať slovo engram. Týmto pojmom označujeme zmenu fyzikálno-chemických vlastností neurónov v CNS, špecificky zapojených do mechanizmu učenia a pamäte. Proces tvorby pamäťovej stopy delíme na: (1) kódovanie, (2) konsolidáciu (synaptická a systémová) a (3) vybavovanie pamäťovej stopy. Vo všeobecnosti môžeme povedať, že vznik krátkodobej pamäte je podmienený zmenou na úrovni už existujúcich proteínov a synapsií. Naopak, vznik dlhodobej pamäte je viazaný na syntézu nových proteínov a zmenu expresie konkrétnych génov. Prvé objavy vznikli na podklade jednoduchého klasického podmieňovania, ktoré preukázalo, že na vzniku reflexnej odpovede sa podieľajú zmeny na synapsiách u špecifickej skupiny neurónov so zvýšenou mierou excitability. Tieto zmeny vznikajú v dôsledku zmien koncentrácie cyklického adenozínmonofosfátu (cAMP), ktorý pôsobí ako sekundárny posol a aktivátor proteínkinázy A (PKA), ktorá následne fosforyluje ďalšie proteíny v oblasti synapsy. To vedie ku zvýšenému uvoľňovaniu neurotransmitera, čo bolo preukázané pri tvorbe podmieňovacieho reflexu a jeho senzitizácii. V prípade opakovanej a prolongovanej aktivácie dochádza k prestupu katalytickej podjednotka PKA do jadra (z cytoplazmy), kde fosforyluje cieľové transkripčné faktory, čím moduluje génovú expresiu. Tieto zmeny vedú k indukcii dlhodobej pamäte. V záujme zachovania rovnováhy, na úrovni synapsy nachádzame okrem PKA (a ďalších kľúčových kináz

ako napr. CaMKII, CaMKIV, RSK2, MAPK, a PKC) aj proteínfosfatázy (napríklad kalcineurín), ktoré pôsobia inhibične a teda potláčajú tvorbu pamäťovej stopy. V animálnych modeloch, na molekulárnej úrovni, regulácia hladiny cAMP ovplyvňuje väzbu *cAMP response element biding protein* (CREB) na *cAMP response element* (CRE) v promótorovej oblasti génov (Kandel, 2012). V závislosti od typu CREB (CREB1-3) môže dochádzať k zvýšeniu transkripcie s následným nárastom synaptických spojení. Signálnu sieť vedúcu k aktivácii CREB znázorňuje obrázok 10.



Obrázok 10. Signálna kaskáda CREB (*cAMP response element biding protein*). Po stimulácii bunkových receptorov spriahnutých s G-proteínom (GPCR) neurotransmitermi je aktivovaná adenylátcykláza (AC), ktorá zvyšuje hladiny cAMP s následnou aktiváciou PKA. Katalytické podjednotky PKA sa translokujú do jadra a fosforylujú CREB na Ser^{133}. Väzba rastových faktorov na receptorové tyrozínkinázy (RTK) stimuluje aktiváciu signálnych dráh PI3K/Akt/GSK3β, Ras/Raf/MEK/ERK/p90/RSK a ERK/MSK1, ktoré následne amplifikujú fosforyláciu CREB na rôznych miestach. Okrem toho aktivácia excitačných NMDA receptorov zvyšuje fosforyláciu CREB prostredníctvom dráh závislých od Ca^{2+}/CaMK. Prevzaté a upravené podľa Wang *et al*, 2018.

Z už uvedeného vyplýva, že zmeny na úrovni génovej expresie a syntézy proteínov sú zodpovedné za ukladanie pamäťovej informácie do dlhodobej pamäte. Tento proces označujeme ako synaptická konsolidácia. Zároveň informácie prechádzajú z hipokampálne viazanej formy (ukladané kontext-špecifické informácie) do oblasti mediálnej prefrontálnej kôry - systémová konsolidácia. Následne vybavovanie pamäťovej stopy, vychádza zo stavu neurálnych okruhov počas ukladania informácie a môže byť závislé od kontextu alebo od samostatného stavu daných okruhov. Vybavovanie informácie je úspešné vtedy, ak sa reaktivujú neuróny zapojené v procese učenia danej informácie. V neposlednom rade ku pamäti a učeniu patrí aj proces zabúdania. Vo všeobecnosti aktuálne prevláda názor, že zabúdanie je spôsobené zmenami na synapsiách, v sieti neurónov zúčastňujúcich sa ukladania daných informácii (Guskjolen *et al*., 2023).

4. FYZIOLÓGIA POHYBU

Svalový tonus je neustaly, reflexne udržiavaný dej, označovaný aj ako svalové napätie. Jeho príčinou je kontinuálna aktivita motoneurónov, ktoré udržujú neustálu aktivitu flektorov aj extenzorov. Táto aktivita však nie je proporčná, v prípade udržiavania postúry prevláda v extenzoroch, teda v antigravitačných svaloch (šijových, chrbtových a dolných končatín), čím sa zabezpečuje vzpriamený postoj. Motorika má okrem svalového tonusu dva hlavné komponenty: (1) postoj a (2) samostatnú pohybovú časť. Schopnosť cielenej motorickej činnosti je podmienená udržaním postoja a je významne podporená činnosťou horných končatín. Na udržiavaní postoja sa zúčastňuje množstvo mechanizmov, pričom neexistuje špecifický senzor. Mozog musí spracovávať informácie zo všetkých senzorických a senzitívnych modalít, pričom prostredníctvom týchto informácii moduluje motorickú aktivitu. Nervové riadenie pohybu je komplexný, fylogeneticky starý mechanizmus, zahŕňajúci miechu, mozgový kmeň a mozgovú kôru (Králiček, 2004). Mechanizmus cieleného pohybu delíme na päť krokov:

1. plánovanie pohybu
2. tvorba/programovanie pohybu
3. príkaz k pohybu

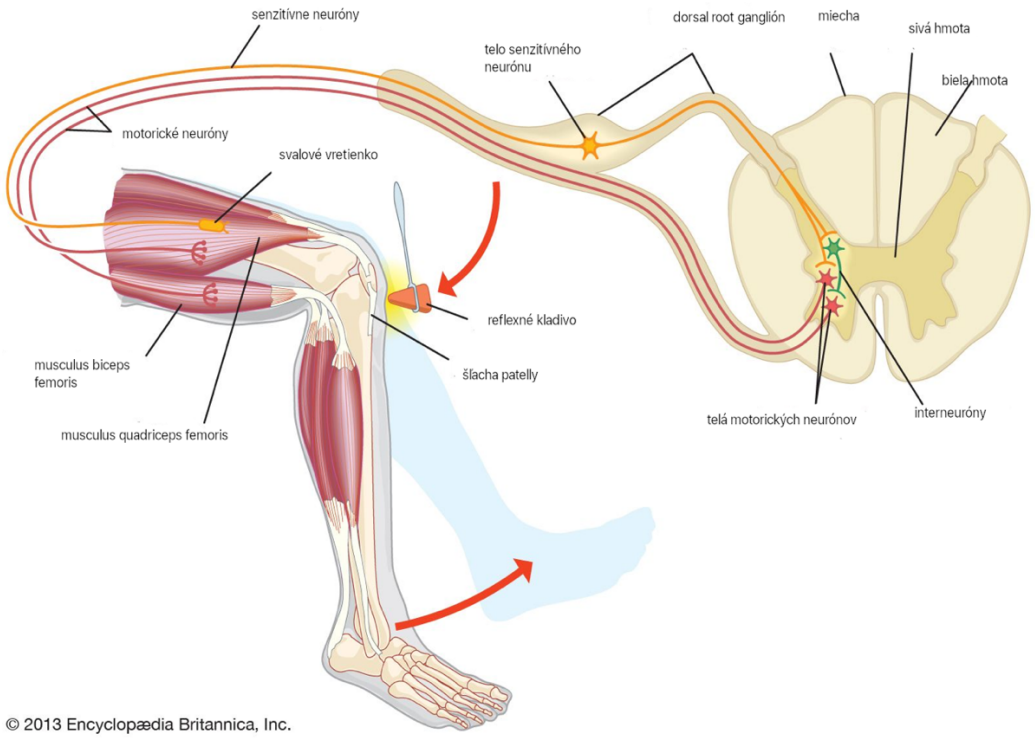
4. prevedenie pohybu

5. kontrola pohybu

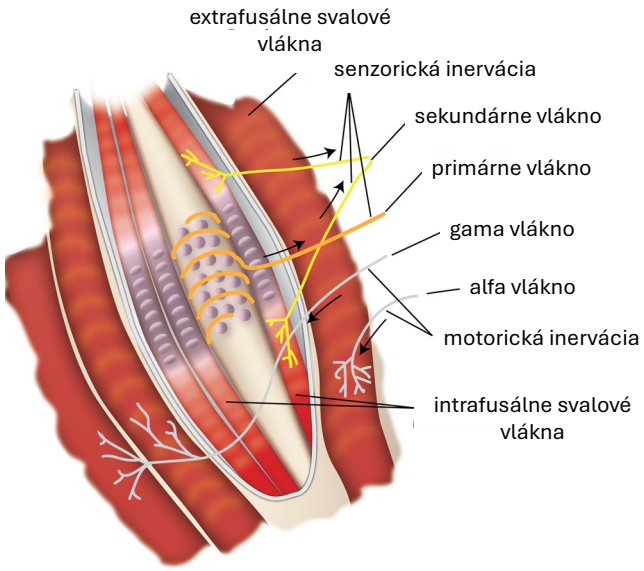
Plánovanie pohybu začína myšlienkou na pohyb. Táto myšlienka vzniká činnosťou asociačných oblastí mozgovej kôry, predominantne v oblasti parietálneho laloka spolu s činnosťou limbického systému, ktorý dodáva motiváciu k vykonaniu danej činnosti. V rámci plánovania je potrebné najskôr získať informácie o polohe tela v priestore a možnostiach pohybu. Túto funkciu zabezpečujú senzitívne a senzorické oblasti kôry spolu s mozočkom. Z motorických oblastí následne prechádza informácia o navrhnutom vzore pohybu do bazálnych ganglií. Ďalším krokom je programovanie pohybu, ktoré prebieha v bazálnych gangliách. V nich sú spracované všetky informácie a vybraný ideálny vzorec pohybu, ktorý je odoslaný do primárnej motorickej kôry. Z *gyrus precentralis* frontálneho laloku, kde je primárna motorická kôra, vychádza príkaz k pohybu do oblastí mozgu, ktoré sú zodpovedné za prevedenie pohybu. Týmito oblasťami sú najmä miechové motoneuróny a motorické jadrá hlavových nervov. Zároveň je dôležitá aj spätná väzba, ktorá prichádza zo svalových a šľachových teliesok. Okrem motoneurónov pri výkone motorickej činnosti zohráva významný podiel *cerebellum*, ktoré informuje kortikálne a subkortikálne oblasti o polohe tela, smere a kvalite pohybu (Hudák *et* Kachlík 2013). Prepojenie mozgovej kôry a miechy je umožnené prostredníctvom pyramídovej dráhy (*tractus corticospinalis*). Tá začína v mozgovej kôre v *gyrus precentralis* frontálneho laloka v tzv. Betzových (a ďalších) pyramídových neurónoch. Ich axóny pokračujú medzi talamom a bazálnymi gangliami vo formácii, ktorú označujeme ako *capsula interna*. V nej prechádza veľká časť informácií (dráh) smerujúcich z a do kôry. Z *capsula interna* vlákna pokračujú do mozgového kmeňa, kde sa krížia a končia v mieche buď priamo na motoneurónoch alebo prepojené cez interneurón. Takéto usporiadanie umožňuje rýchly prenos signálov a vykonávanie vôľových pohybov. Nakoľko je dráha skrížená, pri jej poškodení dochádza k rozvoju príznakov na opačnej strane. Napríklad, vplyvom cievnej mozgovej príhody v pravej hemisfére dochádza k oslabnutiu ľavostranných končatín (Javorka *et al.*, 2001).

Spinálna miecha *(medulla spinalis*, ďalej označovaná len ako miecha) zabezpečuje prenos informácie na kostrové svaly. Tento prenos umožňujú tzv. motoneuróny nachádzajúce sa v predných rohoch miechy. Okrem motoneurónov v mieche sú prítomné početné interneuróny. Tieto bunky vytvárajú spojenia medzi jednotlivými neurónmi a aj medzi sebou,

čím umožňujú spätnoväzobnú reguláciu. Motoneuróny v mieche delíme na ventromediálnu skupinu a dorzolaterálnu skupinu. Ventromediálna skupina prenáša signál do svalov trupu a proximálnych častí končatín, čím zabezpečuje hlavne podpornú motoriku. Axóny týchto neurónov vytvárajú bohaté množstvo kolaterál a tým inervujú veľké množstvo motorických buniek. Dorzolaterálna skupina prenáša signál do distálnych častí končatín umožňujúc tak jemnú cielenú motoriku. Najjednoduchším príkladom prepojenia miechy a svalu je napínací reflex (Obr. 11). Tento reflex môžeme v praxi vidieť pri neurologickom vyšetrení, kedy poklep kladivka na šľachu svalu vyvolá jeho kontrakciu. Vo svaloch sú špecifické senzory, ktoré reagujú na pasívnu zmenu dĺžky svalu, označované ako svalové vretienka. Svalové vretienko (*fusus neuromuscularis*) je tvorené intrafuzálnymi vláknami s centrálnou časťou, ktorá je nekontraktibilná (Obr. 12). Paralelne s vláknami svalu sú extrafuzálne vlákna. V našom príklade poklepu kladivka na sval je podnetom na aktiváciu vretienka natiahnutie extrafuzálnych vlákien a tým aj intrafuzálnych. Zmenou ich dĺžky sa podráždi receptorová časť. Z nich sú informácie prenášané do senzitívnych oblastí miechy, kde sa prepájajú na motoneuróny, ktoré aktivujú. Motoneurón následne vyšle signál do príslušného svalu, čím dochádza k motoneurónov daného svalu.



Obrázok 11. Schematické znázornenie napínacieho reflexu. Prevzaté a upravené z https://www.britannica.com/science/muscle-spindle.



Obrázok 12. Stavba svalového vretienka. Prevzaté a upravené z https://learn.afferentology.org/blog/muscle-spindles-create-stability.

Motoneuróny okrem miechy nachádzame aj v mozgovom kmeni, kde zabezpečujú inerváciu svalstva hlavy. Tieto neuróny na podklade embryologického vývoja delíme na dva druhy: somatické a visceromotorické motoneuróny. Somatické motoneuróny sú kmeňovým ekvivalentom miechových motoneurónov a ich hlavnou funkciou je inervácia okohybných svalov a svalstva jazyka. Visceromotorické motoneuróny zabezpečujú funkciu žuvacieho, mimického svalstva, svalstva hltana a hrtana. Jednotlivé neuróny sú zoskupené do jadier, ktoré majú svoje špecifické usporiadanie (Králičeк 2004).

Organizácia motorickej kôry je o niečo zložitejšia ako miechová. Obdobne tu nachádzame zoskupenie neurónov pre proximálne a distálne časti končatín. Avšak tieto neuróny sa medzi sebou viac prelínajú. Napríklad oblasť pre predlaktie odosiela signály do ruky, zároveň sa však táto oblasť prelína s flektormi, extenzormi a synergistami. Takéto prepojenie umožňuje motorickej kôre určitý stupeň flexibility, ktorý je predpokladom synaptickej plasticity v procese motorického učenia (Králičeк, 2004).

Zhrnúť funkcie jednotlivých častí CNS môžeme nasledovne: primárna motorická kôra odosiela väčšinu motorických signálov do miechy. Premotorické oblasti mozgovej kôry zohrávajú úlohu pri pohyboch vyvolaných externými stimulmi (zvukový alebo vizuálny podnet). Suplementárna motorická kôra má úlohu pri realizácii sekvencie pohybov, a to najmä pokiaľ chýba externý stimul. Kortikospinálny trakt je dôležitým prepojením primárnej motorickej kôry a miechy, pričom významnú úlohu má pri riadení pohybov rúk. Okrem

kortikospinálneho traktu majú významný podiel v motorickej činnosti človeka aj iné dráhy (napríklad *tractus reticulospinalis*). Vestibulárny systém spolu s cerebellom zabezpečujú rovnováhu a koordináciu pohybov v priestore (Rothwell, 2012).

5. DEMENCIE

Demencia je ochorenie, pri ktorom dochádza k postupne progredujúcej poruche kognitívnych funkcií, čo vedie k narušeniu vykonávania základných každodenných činností a strate samostatnosti jedinca. Pokrokmi v medicíne a zlepšením starostlivosti o pacienta dochádza k nárastu populácie vo vyšších vekových kategóriách a teda aj zvýšenému výskytu tohto ochorenia. Predpokladá sa, že v rámci populácie vo veku nad 65 rokov je výskyt demencií na úrovni 5-7%. Podľa odhadov trpí demenciou celosvetovo približne 50 miliónov ľudí pričom do roku 2050 sa predpokladá až strojnásobenie výskytu prípadov demencie (Scheltens *et al.,* 2021). Na Slovensku bola demencia v roku 2019 diagnostikovaná u viac ako 60 tisíc pacientov a v Českej republike približne u 150 tisíc pacientov (*Dementia in Europe Yearbook*, 2019).

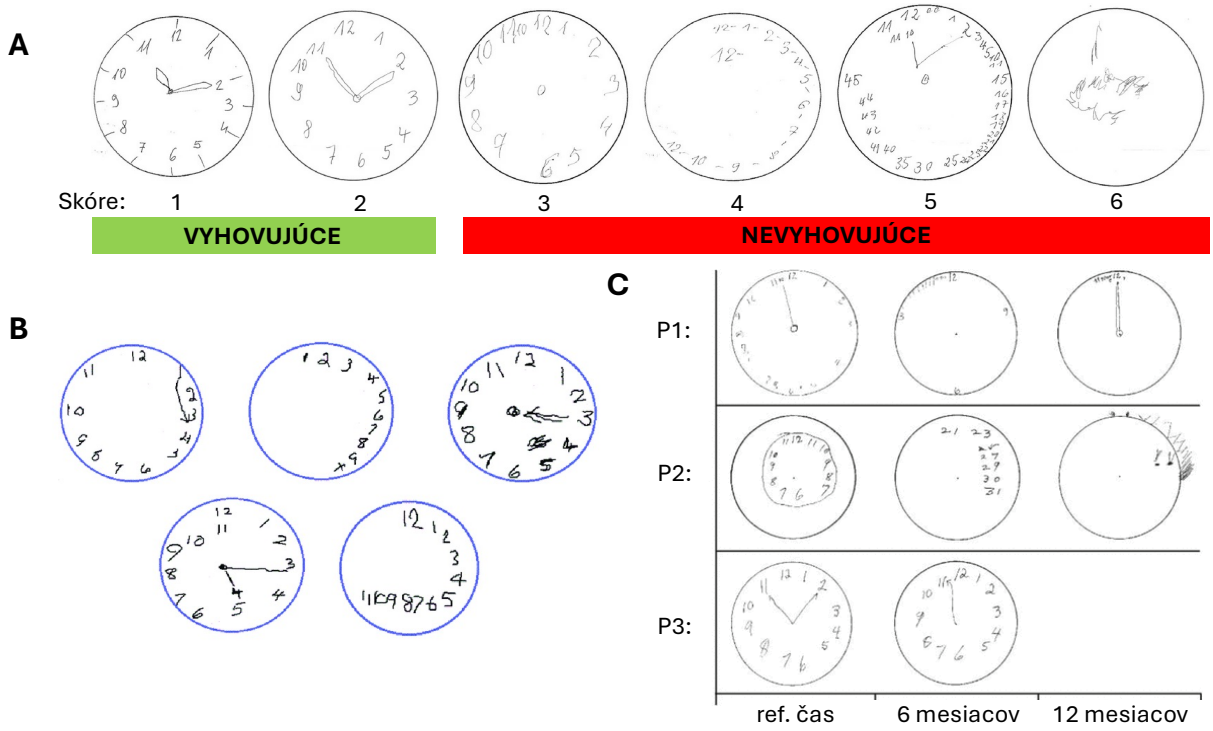
Vo všeobecnosti je vhodnejšie nazerať na demenciu ako na syndróm pri ktorom dochádza ku narušeniu jednotlivých kognitívnych funkcii. Napríklad syndróm demencie s rozpadom jazykových funkcii, obyčajne pri frontotemporálnej demencii. V závislosti od použitej literatúry, najmä v psychiatrickej odbornej literatúre, nachádzame demencie označené ako neurokognitívne poruchy. Delíme ich na veľké neurokognitívne poruchy (*major neurocognitive disorder,* MCD - Alzheimerová demencia (AD), demencia s Lewyho telieskami (LBD), frontotemporálna demencia (FTD), a ďalšie) a ľahkú (neuro)kognitívnu poruchu (*mild cognitive impairment,* MCI). Vychádzajúc z diagnostického a štatistického manuálu duševných porúch (DSM-V), kognitívne funkcie tvorí šesť základných komponentov:

1. komplex pozornosti
2. exekutívne funkcie (schopnosť plánovať, tvoriť rozhodnutia, mentálna flexibilita a pod.)
3. učenie a pamäť
4. jazyk

5. perceptuálno - motorické funkcie

6. sociálne vnímanie/kognícia

Starnutie populácie vedie aj ku zvýšenému výskytu subjektívneho pocitu narušenia kognitívnych funkcií. U väčšiny pacientov sa stretávame s ťažkosťami pri ukladaní novej informácie a jej konsolidácií do dlhodobej pamäte. Pri ich neuropsychologickom vyšetrení (Obr. 13A-C) verifikujeme narušenie jednotlivých kognitívnych funkcii, avšak toto narušenie nevedie k strate samostatnosti jedinca. Tento stav označujeme ako ľahký kognitívny deficit. U istého percenta ľudí predstavuje súčasť normálneho starnutia a vyžaduje si intervenciu v zmysle tréningu pamäte alebo napríklad úpravy životného štýlu. Na druhej strane veľká časť týchto pacientov (50-60%) progreduje do AD alebo iného typu demencie. Pri neurodegeneratívnych ochoreniach platí, že manifestácia prejavov jednotlivých ochorení nastáva vtedy, keď je poškodená signifikantná časť nervového systému. Pokiaľ chceme efektívne liečiť uvedené ochorenia, je potrebné ich zachytiť ich už v prodromálnych štádiách. A práve preto sa aktuálne venuje zvýšená pozornosť identifikácii prognostických markerov a vytvoreniu diagnostických algoritmov s cieľom skorého záchytu a zabráneniu nástupu demencie.



Obrázok 13. Hodinový test. Ide o test, v ktorom má pacient umiestniť číslice od 1 do 12 tak ako na ciferníku hodín a umiestniť veľkú a malú ručičku tak, aby zodpovedala zadaniu (často zadávaným časom je 11:10). (A) Automatický skríning a skórovanie demencie s použitím hlbokého učenia (*deep learning*) v hodinovom teste (HT). Prevzaté a upravené z Chen *et al.* 2020. (B) Príklady výsledku HT u ľudí postihnutých demenciou. Prevzaté a upravené z Harbi *et al.* 2015. (C) Zhoršovanie výsledku hodinového testu je úmerné progresii demencie. Skratky: P, pacient; ref. čas, referenčný čas. Prevzaté a upravené podľa https://neupsykey.com/clock-drawing-test/.

Na rozlíšenie MCI a demencie ponúka DSM-V nasledovné príklady, ktoré sú zhrnuté v Tabuľke 1.

Tabuľka 1. Súhrn charakteristík odlišujúci miernu kognitívnu poruchu (MCI) od demencie. Prevzaté z *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* [https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596]. 5. edícia (2013).

	MCI	**Demencia**
komplex pozornosti	Vykonávanie bežnej činnosti trvá dlhšie, je potrebné opakované kontrolovanie jednotlivých úkonov.	Narušenie vykonávania činnosti s viacerými stimulmi, problém s vybavovaním čísel, adries alebo mentálnymi výpočtami. Komplexné úlohy musia byť zjednodušené na jednotlivé úkony.
exekutívne funkcie	Potrebné zvýšené úsilie pri vykonávaní činnosti, narušenie schopnosti „multitaskingu“, zvýšená únava pri/po komplexných činnostiach.	Významne narušená schopnosť vykonávať úlohy, úloha musí byť izolovaná.
učenie a pamäť	Problém so spomínaním na nedávne skúsenosti, občas vyžadujúc nápovedu. Občasné opakovanie sa v priebehu niekoľkých týždňov.	Neschopnosť si zapamätať krátky zoznam (napríklad pri nákupe). Časté opakovanie sa v konverzácii. Vyžaduje nápovedu.
jazyk	Problémy s nájdením správneho slova, s občasnou náhradou za všeobecný termín. Gramatické chyby v reči.	Narušenie schopnosti presného vyjadrovania s používaním opisných foriem. V pokročilých štádiách problém s rozpamätaním sa na mená rodiny či priateľov.

		Rozvoj gramatických a syntaktických chýb, znížená spontaneita. Často prítomné stereotypie reči, echolália až mutizmus.
perceptuálno-motorické schopnosti	Narušenie priestorovej orientácie s potrebou častejšieho použitia nápovedy (slovnej, mapy). Potrebná zvýšená koncentrácia pri vykonávaní poznaných činností.	Významné narušenie schopnosti vykonávať predtým poznanú činnosť (používanie prístrojov, šoférovanie).
sociálne vnímanie	Mierne narušenie rozpoznávania emócií, výrazu tváre, znížená empatia. Môže byť prítomná znížená inhibícia správania, občasný nepokoj.	Signifikantné zmeny v správaní, v postojoch (napríklad v obliekaní, politike, sexuálne témy). Nadmerné lipnutie na niektorých témach. Zvyčajne bez prítomnosti nadhľadu na vyššie uvedené.

5.1. KLASIFIKÁCIA

Klasické delenie je na základe poškodených funkcií:

- kortikálne demencie - vznikajú pri poškodení dominantne mozgovej kôry. Ich hlavnou črtou je porucha pamäte a/alebo v kombinácii s narušenými kôrovými funkciami, napríklad: apraxia, afázia, agnózia.

- subkortikálne demencie - rozvíjajú sa pri poškodení podkôrových štruktúr. V klinickom obraze dominuje poškodenie exekutívnych funkcii (tj. schopnosti plánovať úkony), poruchy pamäte, spomalenie psychomotorického tempa.

Častejším je delenie založené na etiopatogenéze:

- Primárne neurodegeneratívne demencie
  1. AD
  2. DLT
  3. FTD

4. demencia pri Parkinsonovej chorobe a ďalších ochoreniach

- Vaskulárne demencie
  1. multiinfarktová demencia
  2. demencia po náhlej cievnej mozgovej príhode
  3. demencia pri autoimunitných procesoch CNS (napr. vaskulitída)

- Sekundárne demencie
  1. pri metabolických ochoreniach (Wilsonova choroba, porfýria, hepatálna encefalopatia)
  2. pri endokrinopatiách (tyreopatia, porucha funkcie nadobličiek, prištítných teliesok)
  3. infekčnej etiológie (HIV, neurosyfilis, lymská borelióza)
  4. toxickej etiológie (alkohol, intoxikácie ťažkými kovmi, farmakogénne podmienené)
  5. posttraumatická demencia
  6. pri ochoreniach kardiovaskulárneho a krvného systému
  7. normotenzný hydrocefalus
  8. pri onkologických ochoreniach

Z klinicko-patologického hľadiska je potrebné si hneď na úvod uvedomiť, že jednotlivé primárne demencie vznikajú na podklade akumulácie patologického proteínu v konkrétnych častiach mozgu, čo následne vedie k rozvoju ťažkostí pacienta. Väčšina primárnych demencií vzniká z dôvodu akumulácie jedného alebo viacerých z týchto šiestich proteínov:

- β-amyloid

https://www.proteinatlas.org/ENSG00000142192-APP/structure+interaction#proteinstructure

- tau proteín

https://www.proteinatlas.org/ENSG00000186868-MAPT/structure+interaction#proteinstructure

- TAR DNA viažúci proteín 43 (TDP-43)

https://www.proteinatlas.org/ENSG00000120948-TARDBP/structure+interaction#proteinstructure

- FUS proteín

https://www.proteinatlas.org/ENSG00000089280-FUS/structure+interaction#proteinstructure

- α-synukleín

https://www.proteinatlas.org/ENSG00000145335-SNCA/structure+interaction#proteinstructure

- priónový proteín

https://www.proteinatlas.org/ENSG00000171867-PRNP/structure+interaction#proteinstructure

V mnohých prípadoch je prítomná akumulácia viacerých proteínov, príkladom duálnej proteinopatie je ACH s akumuláciou tau proteínu a β-amyloidu. Zhrnutie korelácie jednotlivých syndrómov a typu akumulovaného proteínu reflektuje Tabuľka 2.

Tabuľka 2. Jednotlivé typy syndrómov kognitívnej deklinácie/demencie v korelácii s akumulovaným proteínom. Prebraté z Elahi *et* Miller, 2017.

Klinický syndróm	Neuropatológia
AD	
Klasický amnestický typ	3R/4R tau proteín (neurofibrilárne klbká) a amyloidové plaky
Behaviorálny dysexekutívny typ	3R/4R tau proteín (neurofibrilárne klbká) a amyloidové plaky
Zadná kortikálna atrofia	3R/4R tau proteín (neurofibrilárne klbká) a amyloidové plaky
Logopenický variant primárnej progresívnej afázie (PPA)	3R/4R tau proteín (neurofibrilárne klbká) a amyloidové plaky
FTD	
Behaviorálny variant	TDP-43 proteín
Non-fluentný/ agramatický variant PPA	4R tau proteín
Sémantický variant PPA	TDP-43 proteín
Progresívna supranukleárna paralýza	4R tau proteín
Kortikobazálny syndróm	Tau proteín
DLT	
Demencia s Lewyho telieskami/Demencia pri Parkinsonovej chorobe	α-synukleín
Priónové ochorenia	
Creutzfeldt-Jakobová choroba	„scrapie“ priónový proteín PrP^{Sc}

5.2. ALZHEIMEROVA CHOROBA (ACH)

Alzheimerova demencia/choroba (AD/ACH) je najčastejšie diagnostikovanou demenciou. S prvým opisom sa stretávame v roku 1907, kedy Alois Alzheimer zdokumentoval prípad 55-ročnej ženy Auguste Deter, ktorá trpela na progresívnu poruchu kognitívnych a behaviorálnych funkcií. V danom období sa jednalo o diagnózu neuropatologickú, pričom sám Alzheimer popísal „špeciálne substancie“ v mozgovej kôre. Až neskôr bolo odhalené, že ide o hyperfosforylovaný tau proteín, ktorý vytvára neurofibrilárne klbká a neuritické/senilné plaky spolu s β-amyloidom (O’Brien *et* Wong 2011). Podľa Medzinárodnej spoločnosti pre ACH bola v roku 2018 predpokladaná prevalencia ACH vo svetovej populácii na úrovni 50 miliónov ľudí. Odhaduje sa, že do roku 2050 dôjde k zdvojnásobeniu až ztrojnásobeniu tohto počtu (Scheltens *et al.*, 2021).

5.2.1. ETIOPATOGENÉZA

Presný mechanizmus vzniku ACH dosiaľ nie je známy. Jednou z hypotéz je akumulácia patologicky zmeneného β-amyloidu. Za fyziologického stavu je amyloidový prekurzorový proteín (APP) transmembránovým proteínom v bunkách. Predpokladá sa, že má vplyv na rast buniek a ich prežívanie. APP je vo veľkej miere exprimovaný v neurónoch, v ktorých je transportovaný prostredníctvom rýchleho axonálneho transportu do oblasti synaptických terminál. APP môže byť štiepený dvoma cestami:

- neamyloidogénnou cestou prostredníctvom α- sekretázy a γ-sekretázy

- amyloidogénnou cestou prostredníctvom β-sekretázy označovanej aj ako BACE-1 (*β-site APP cleavage enzyme 1*) a γ-sekretázy. Peptidy produkované γ-sekretázou majú variabilné množstvo aminokyselín v rozsahu 37-42 aminokyselín. Dlhšie varianty, najmä Aβ40 a Aβ42 majú vyššiu tendenciu k agregácii do fibríl s tvorbou senilných plakov.

Amyloid β indukuje hyperfosforyláciu tau proteínu, čo následne vedie k rozvoju neurozápalu, oxidatívnemu stresu a excitotoxicite. Tieto zmeny sa dejú najmä v bunkách s cholínergnou neurotransmisiou a vedú k narušeniu ukladania pamäťových stôp. Na základe uvedeného boli do liečby zaradené inhibítory acetylcholínesterázy, ktoré zabezpečujú zvýšenie množstva acetylcholínu v synaptických štrbinách, čím vedú k zlepšeniu klinických ťažkostí.

Úlohu v narušení synaptického prenosu má aj hyperfosforylovaný tau proteín v oblasti dendritických tŕňov, kde ovplyvňuje postsynaptické receptory. Zároveň takto zmenený tau proteín nemôže plniť svoju úlohu v stabilizácii mikrotubulov a axonálnom transporte. Ďalším výskumom a hlavne lepším pochopením ostatných proteínopatií sa má za to, že amyloid sa šíri podobne ako prión. To znamená, že patologicky zmenený proteín slúži ako matrica pre nesprávne poskladanie (*misfolding*) ďalších proteínov, čím sa patologický proces šíri ďalej v CNS (Soria Lopez *et al.*, 2019). V etiopatogenéze má vplyv aj genetika, a to predovšetkým pri monogénových formách s autozomálne dominantnou dedičnosťou spôsobených mutáciami v *APP* a *PSEN1* a *PSEN2* (presenilín 1 a 2). Pri sporadických formách, ktoré sú omnoho častejšie sa predpokladá polygenetický podklad. Rizikovým faktorom je nosičstvo variantu 4 *APOε* (apoproteín ε). *APOε* sa vyskytuje v troch alelovariantách *ε2*, *ε3* a *ε4*. Proteín Apoε je okrem pečene tvorený aj v mozgu a má za úlohu transport hydrofóbnych lipidov. Najčastejšie sa v populácii stretávame s *ε3*, ktorá je asociovaná s neutrálnym rizikom. V prípade *APOε4* sa predpokladá, že podporuje tvorbu fibríl z β-amyloidu a znižuje jeho klírens. V prípade heterogenity *ε3*/*ε4* je riziko rozvoja ACH 3-násobne vyššie, u homozygótov *ε4*/*ε4* až 15-násobne vyššie (Raulin *et al.*, 2019). Na druhej strane, existujú aj protektívne faktory. Jedným z nich je vzácny, recesívne dedený, tzv. Christchurch variant *APOε* kódujúci *APOε* so zámenou Arg136Ser. V tomto prípade bola u recesívneho homozygota preukázaná extrémna rezistencia voči mutáciám v *PSEN1* (Arboleda-Velasquez *et al.*, 2019).

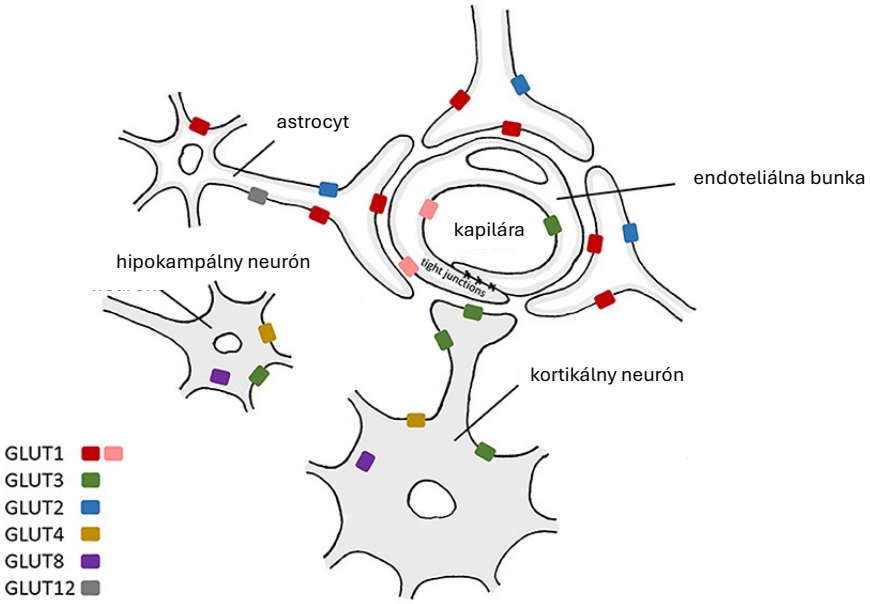
Sučasný výskum prináša nové teórie vzniku ACH. Jedna z nich je založená na zistení, že mozog pacientov s ACH je v stave inzulínovej rezistencie a na pozitívnej korelácii medzi cukrovkou typu 2 a zvýšeným rizikom vzniku a rozvoja ACH. Aj preto bola ACH v odbornej literatúre označená aj ako *diabetes mellitus* typ 3.

Glukóza sa dostáva do neurónov mozgu rozličnými spôsobmi:

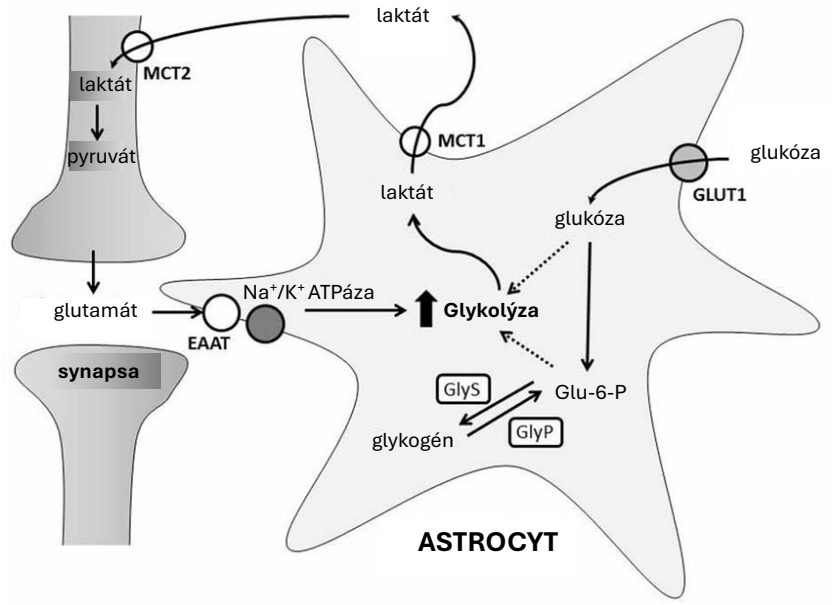
- nezávisle od inzulínu cez GLUT3 transportér funkčne spojený s NMDA receptorom a jeho depolarizáciou. Jedná sa o najčastejší spôsob vstupu glukózy do neurónov (Obr. 14).

- závisle od inzulínu cez GLUT4 transportér (kortex, hipokampus, mozoček), a to hlavne počas energeticky náročných úloh, akými je napríklad aj učenie (Obr. 14) (McNay *et* Pearson-Leary, 2020).

- špecifickým je laktátový (mliečnanový) prenos z astrocytov do neurónov. Glukóza vstupuje do astrocytov cez GLUT1 a v nich je spracovaná glykolýzou na laktát, ktorý je následne transportovaný do neurónov ako alternatívny zdroj energie počas hypoglykémie (Obr. 15).

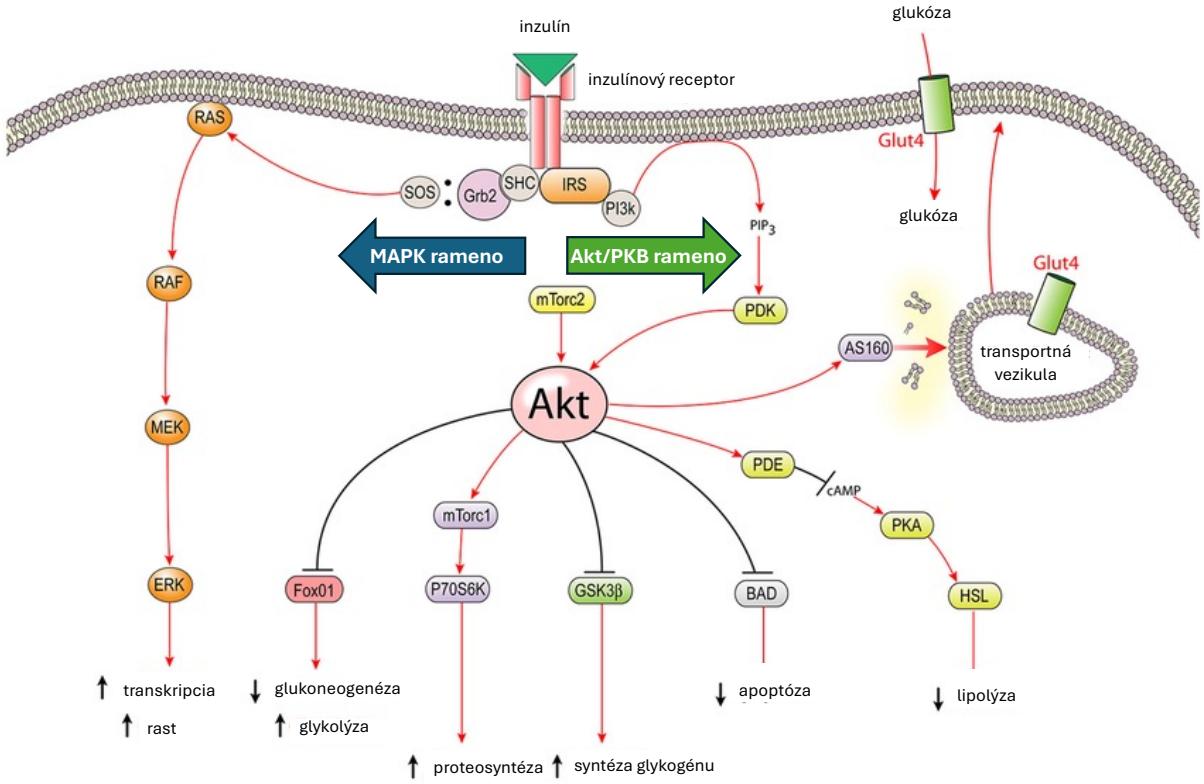


Obrázok 14. Expresia glukózových transportérov v mozgu. Prevzaté a upravené z Kyrtata *et al.*, 2021.



Obrázok 15. Hypotéza kyvadlového transportu laktátu medzi astrocytmi a neurónmi. Voľná glukóza je vychytávaná astrocytmi prostredníctvom transportérov GLUT1 a konvertovaná na glukózu-6-fosfát (Glu-6-P). Glu-6-P je uložená ako glykogén syntetizovaný glykogénsyntázou (GlyS). Počas väčšej potreby energie, glykogenolýza, sprostredkovaná glykogénfosforylázou (GlyP), vytvára Glu-6-P ako substrát pre glykolýzu. Synaptický prenos indukuje glykolýzu astrocytov a produkciu laktátu prostredníctvom vychytávania glutamátu. To zvyšuje spotrebu glukózy a/alebo rozklad glykogénu v astrocytoch. Laktát je z astrocytov transportovaný do extracelulárneho priestoru pomocou MCT1 (*monocarboxylate transporter 1*, kódovaný génom *SLC16A1*) a prijímaný cez MCT2 (*monocarboxylate transporter 2*, kódovaný génom *SLC16A7*) neurónmi. Neuróny môžu premeniť laktát na pyruvát, ktorý po premene na acetyl-CoA vstúpi do oxidačnej fosforylácie. Skratky: EAAT, *excitatory amino acid transporters 1&2.* Prevzaté a upravené podľa Stobart *et* Anderson, 2013.

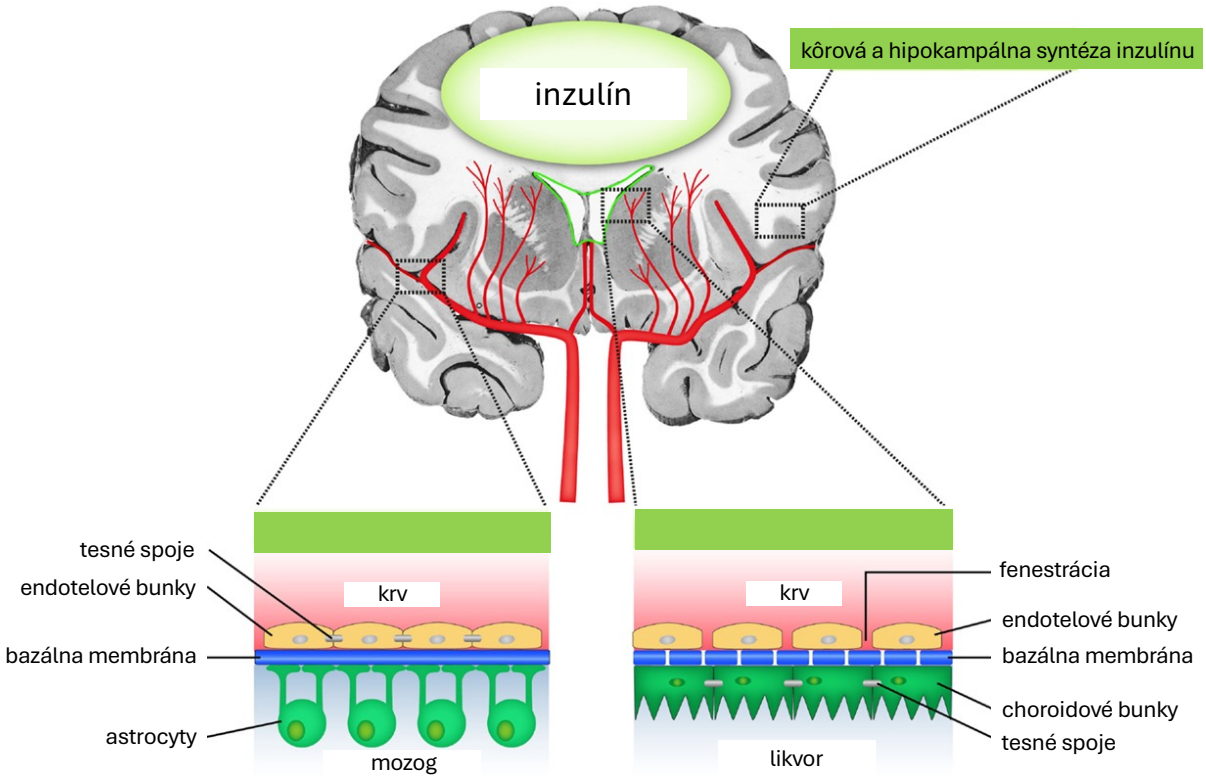
Inzulín po naviazaní sa na svoj receptor aktivuje široké spektrum adaptorových proteínov, pričom najdôležitejšie sú z rodiny substrátov pre inzulínový receptor (IRS) a rodiny SHC (*Src homology 2 domain-containing*)-transformujúcich proteínov. Po naviazaní sa na receptor, dochádza k autofosforylácii β-podjednotky a aktivácii adaptorových proteínov s následným sledom kinázových reakcii. Aktiváciou SHC rodiny je vo výsledku aktivovaná MAPK(Erk) (mitogénom-aktivovaná proteín kináza (extracelulárnym signálom-regulovaná kináza)) dráha a aktiváciou IRS je aktivovaný mTOR (*mammalian target of rapamycin*) a mnohé ďalšie dráhy (Obr. 16), čo vysvetľuje aj pleiotropnú funkciu tohto hormónu.



Obrázok 16. Inzulínová signalizácia. Intracelulárna inzulínová signalizácia je iniciovaná aktivitou inzulínového receptora (tyrozínkinázová aktivita), ktorá vedie k aktivácii Akt/PKB dráhy aj MAPK dráhy. Najlepšie charakterizovanou funkciou inzulínovej signalizácie je glukózová homeostáza; avšak inzulín stimuluje niekoľko ďalších bunkových mechanizmov vrátane biosyntézy proteínov, glykogénu a lipidov. Skratky: Substrát inzulínového receptora (IRS), kináza glykogénsyntetázy β (GSK3β), extracelulárnym signálom regulovaná kináza (ERK), *Src homology 2 domain containing* proteín (Shc), proteín *forkhead box O1* (FOXO1), Akt substrát 160 kDa (AS160), komplex *mammalian target of rapamycin* (mTorc), p70 ribozomálna proteínová S6 kináza (p70S6K), hormón-senzitívna lipáza (HSL), fosfodiesteráza (PDE), proteínkináza A (PKA), fosfatidylinozitol-3,4,5-trisfosfát dependentná proteín kináza (PDK), protein 2 viazaný na receptor rastového faktora (Grb2), *son of sevenless* (SOS). Prevzaté a upravené podľa Grote *et* Wright 2016.

Pankreatický inzulín (90%) prechádza z periférie (krvi) do mozgu cez hematoencefalickú bariéru (HEB) alebo do cerebrospinálnej tekutiny (likvoru) v cirkumventrikulárnych oblastiach (Obr. 17). Jeho hlavnou úlohou je regulácia metabolizmu a zároveň má vplyv na neurotransmiterové systémy a vznik dlhodobej pamäťovej stopy. Dôležitosť inzulínu pre mozog podčiarkuje fakt, že približne 10% inzulínu si mozog vytvára sám pričom jeho tvorbu zabezpečujú subpopulácie kortikálnych neurónov, neurálne progenitorové bunky v hipokampe a epiteliálne bunky choroidálnych plexov (Obr. 17).

Inzulínové receptory sú lokalizované presynapticky aj postsynapticky a ovplyvňujú rast neurónov, uvoľňovanie katecholamínov, expresiu GABA/NMDA/AMPA receptorov, neuronálnu plasticitu pri dlhodobej konsolidácii pamäťovej stopy, inhibujú apoptózu a podporujú prežívanie neurónov. Narušenie funkcie inzulínu vedie k zvyšovaniu jeho koncentrácie a toxicite β-amyloidu, nakoľko práve inzulín degradačné enzýmy (IDE) sa zúčastňujú degradácie β-amyloidu. V prípade inzulínovej rezistencie sú prítomné zvýšené hladiny inzulínu, v obmedzenej miere prechádza cez HEB a aktivita IDE je sústredená na jeho rozklad.

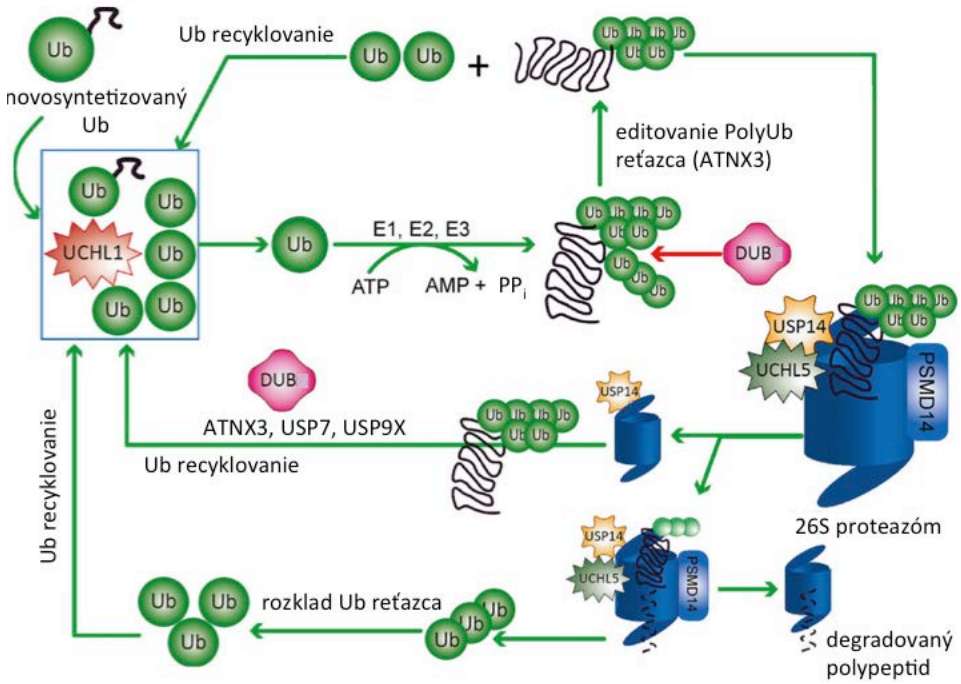


Obrázok 17. Pôvod mozgového inzulínu: Prechod inzulínu do mozgu z periférie a syntéza inzulínu mozgom. Periférny inzulín môže vstúpiť do mozgu cez: (1) hematoencefalickú bariéru (HEB) prostredníctvom selektívneho transportu sprostredkovaného prenášačom, (2) cez krvno-likvorovú bariéru v cirkumventrikulárnych oblastiach difúziou, a (3) môže byť syntetizovaný subpopuláciami neurońov v kortexe a hipokamoch, ako aj epiteliálnymi choroidovými bunkami. Prevzaté a upravené podľa Akintola *et* van Heemst, 2015.

V súčasnosti mnohé štúdie poukazujú na neurozápal ako na základný proces v indukcii inzulínovej rezistencie. Periférne inzulínová rezistencia spôsobená *diabetes mellitus* a obezita

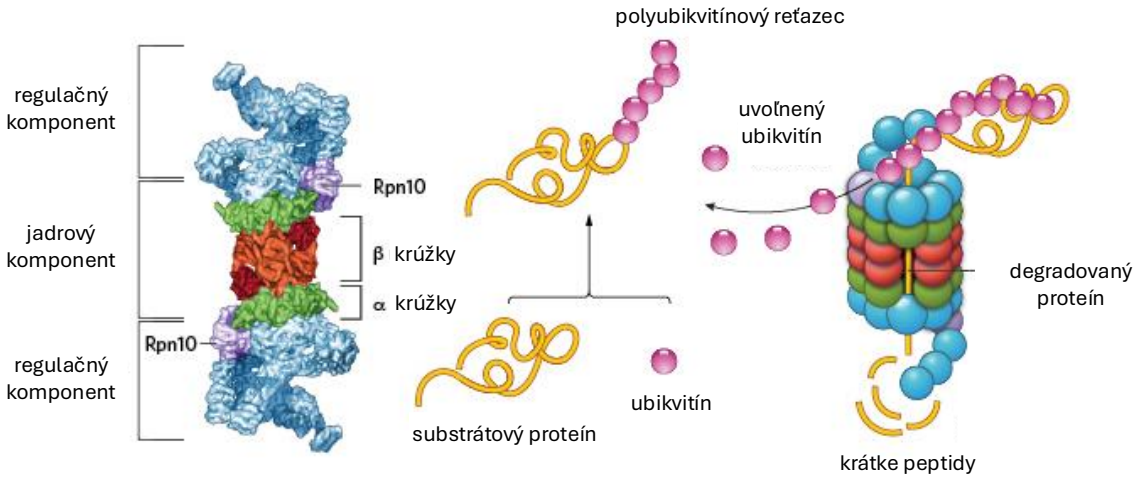
vedú k zvýšenej hladine cytotoxických lipidov, ktoré prechádzajú HEB a indukujú neurozápal spolu s inzulínovou rezistenciou v mozgu. Aktivované mikroglie na základe uvedeného uvoľňujú množstvo prozápalových cytokínov. Takýmto spôsobom vzniká bludný kruh neurozápalu, oxidatívneho stresu a kumulácie patologicky zmenených proteínov (Michailidis *et al.*, 2022).

Za tradičné degradačné dráhy pre proteíny je považovaná ubikvitinácia, degradácia proteazómom a autofágia. Tie sú tiež zodpovedné za recykláciu proteínov v CNS (Obr. 18, 19, 20). Funkčné zlyhanie týchto dráh v CNS môže viesť k rozvoju proteinopatií.

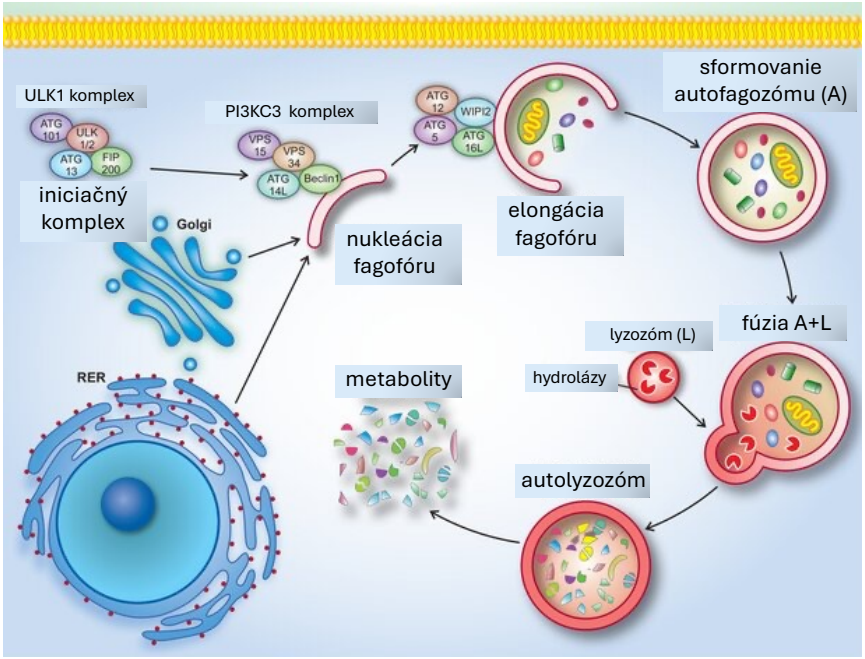


Obrázok 18. Komplexný proces ubikvitinácie a deubikvuitinácie. Za degradáciu nesprávne zložených proteínov zodpovedajú rôzne deubikvitinázy (DUB). Novo vytvorený ubikvitín (Ub) fúzuje s C-terminálnym koncom peptidov a je štiepený ubikvitín karboxyl-terminálnou hydrolázou L1 (UCHL1). UCHL1 udržiava stabilnú zásobu monoubikvitínu (mUb) a dodáva Ub na ubikvitináciu nesprávne zložených proteínov. Kaskáda enzýmov zložená z Ub-aktivujúceho enzýmu (E1), konjugačného proteínu (E2) a Ub-proteín ligázy (E3) sa podieľa na tvorbe polyubikvitínových (polyUb) reťazcov/značiek na substrátových proteínoch. Polyubikvitínovaný reťazec je modifikovaný DUB, akou je napríklad ATXN3 (ataxín-3). ATXN3 deubikvitinuje dlhé polyUb reťazce, pričom má nízku alebo žiadnu aktivitu v prípade, že polyUb reťazec pozostáva zo štyroch alebo menej Ub zvyškov. V bunke slúži ako "kontrolór kvality" zabezpečujúci správne rozpoznanie substrátových proteínov proteazómom 26S. mUb uvoľnený ATXN3 je spätne recyklovaný do rezerv mUb. DUB vrátane USP14 (z anglického

ubiquitin specific peptidase 14, je súčasťou proteazómu), pracujú dvoma spôsobmi: (I) USP14 svojou deubikvitinázovou aktivitou a len málo pochopenými alosterickými vplyvmi zabraňuje degradácii polyUb proteínov proteazómom 26S (Kim *et* Goldberg, 2017), zatiaľ čo DUB ako napríklad USP7, ATXN3 a USP9X uľahčujú deubikvitináciu polyUb reťazcov a recykláciu mUb; a (II) USP14 môže tiež pracovať v proteazóme v kombinácii s inými DUB vrátane PSMD14 (z anglického *proteasome 26S subunit, non-ATPase 14*) a UCHL5, a tak degradovať nesprávne zložené proteíny na malé peptidy (Kim *et* Goldberg, 2017). PolyUb reťazec je následne rozložený na mUb a recyklovaný. Obrázok bol prevzatý a modifikovaný podľa Gadhave *et al.*, 2016.



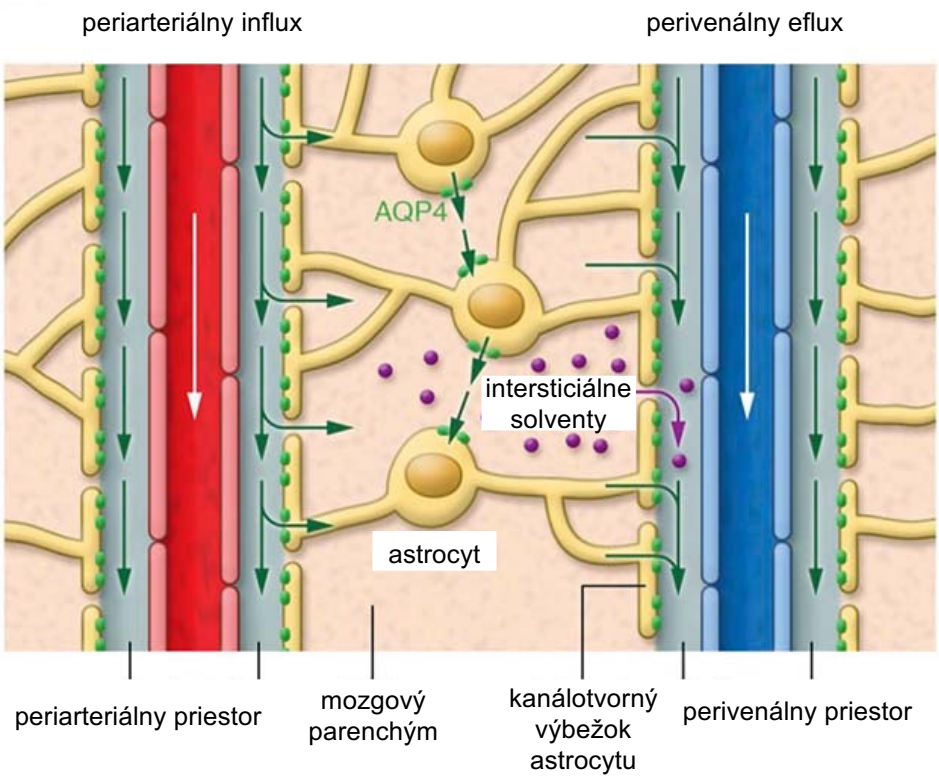
Obrázok 19. Schématické znázornenie proteazómu 26S. Proteazóm 26S pozostáva z jadrového komponentu 20S tvoreného dvoma α-krúžkami a dvoma β-krúžkami. Jadrový komponent má tvar súdka, ktorého dno a vrch zakrývajú regulačné komponenty 19S. Rpn10 spája jadrový komponent a regulačné komponenty, pričom funguje ako pánt. Súčasne funguje ako esenciálna súčasť mechanizmu kotviaceho polyubikvitinovaný proteín na proteazóm, ktorý degraduje proteín na krátke peptidy. Obrázok bol prevzatý a modifikovaný podľa https://www.the-scientist.com/infographic-proteasome-basics-31600



Obrázok 20. Autofágia. Proces autofágie pozostáva z niekoľkých po sebe idúcich krokov: (1) iniciácie; (2) nukleácie fagofóru; (3) elongácie fagofóru; (4) fúzie autofagozómu s lyzozómom a degradácie karga v autolyzozóme. Obrázok bol prevzatý a modifikovaný podľa Ahmadi-Dehlaghi *et al.*, 2023.

Objavom glymfatického systému (Obr. 21) sa obrazne otvorili ďalšie dvere vedúce k pochopeniu komplexnosti proteínovej homeostázy na úrovni mozgu. Názov je odvodený od astrocytov, typu gliových buniek (gli-) a podobnosti s periférnym lymfatickým systémom. Cerebrospinálna tekutina (CSF) vzniká ultrafiltráciou krvnej plazmy z kapilár v mozgových komorách. Takto vytvorená CSF prechádza jednotlivými komorami a vstrebáva sa do žilového systému mozgu a miechy. Recentnými štúdiami bolo odhalené, že CSF sa vstrebáva aj do hlbokých lymfatických uzlín v krčnom úseku ale zároveň sa spätne dostáva do mozgu prostredníctvom periarteriálnych priestorov. Glymfatický systém je vysoko organizovaný transportný systém zúčastňujúci sa exportu intersticiálnej tekutiny a proteínov. Transport je zabezpečený prostredníctvom perivaskulárnych priestorov vytvorených vaskulárnymi nožičkami astrocytov, ktoré obklopujú cievy. Vytvárajú tzv. glymfatické perivaskulárne tunely umožňujúce rýchly tok tekutiny priamo do subarachnoidálneho priestoru (Obr. 21). Takýto transport je polarizovaný. Influx je zabezpečený prostredníctvom penetrujúcich artérií a cez akvaporínové kanály (AQP4). Eflux prebieha cez perivenózne priestory a pozdĺž kraniálnych a spinálnych nervov. Tok glymfatickým systémom je výrazne ovplyvňovaný spánkom, potenciovaný najmä počas prvých hodín spánku. Jednou z hypotéz je, že počas prirodzeného starnutia sa skracuje dĺžka NREM (nonREM, z anglického *non rapid eye movement*), čo

narušuje export proteínov a môže viesť k ich ukladaniu do extracelulárneho prostredia. Dosiaľ nie je presné známe, akým spôsobom hromadiace sa proteíny pri neurodegeneratívnych ochoreniach ovplyvňujú glymfatický systém respektíve či práve porucha tohto transportného systému môže stáť za vznikom neurodegenerácie (Nedergaard *et* Goldman, 2020).



Obrázok 21. Schematické znázornenie glymfatického systému. Cerebrospinálna tekutina (CST, z anglického *cerebrospinal fluid* (CSF)) vteká do mozgového parenchýmu z periarteriálnych kanálov a vymieňa sa s intersticiálnou tekutinou (IST, z anglického *interstitial fluid* (ISF)). Celý proces je facilitovaný akvaporínom 4 (AQP4). Koncové výbežky astrocytov tvoria steny periarteriálnych a perivenóznych kanálov. CST zmiešaná s IST opúšťa mozgový parenchým vstupom do perivenálneho kanála. Biele šípky indikujú smer toku krvi. Zelené šípky indikujú smer toku CST a IST. Fialové častice znázorňujú solventy v IST. Prevzaté a modifikované podľa Wostyn *et* Goddaer, 2022.

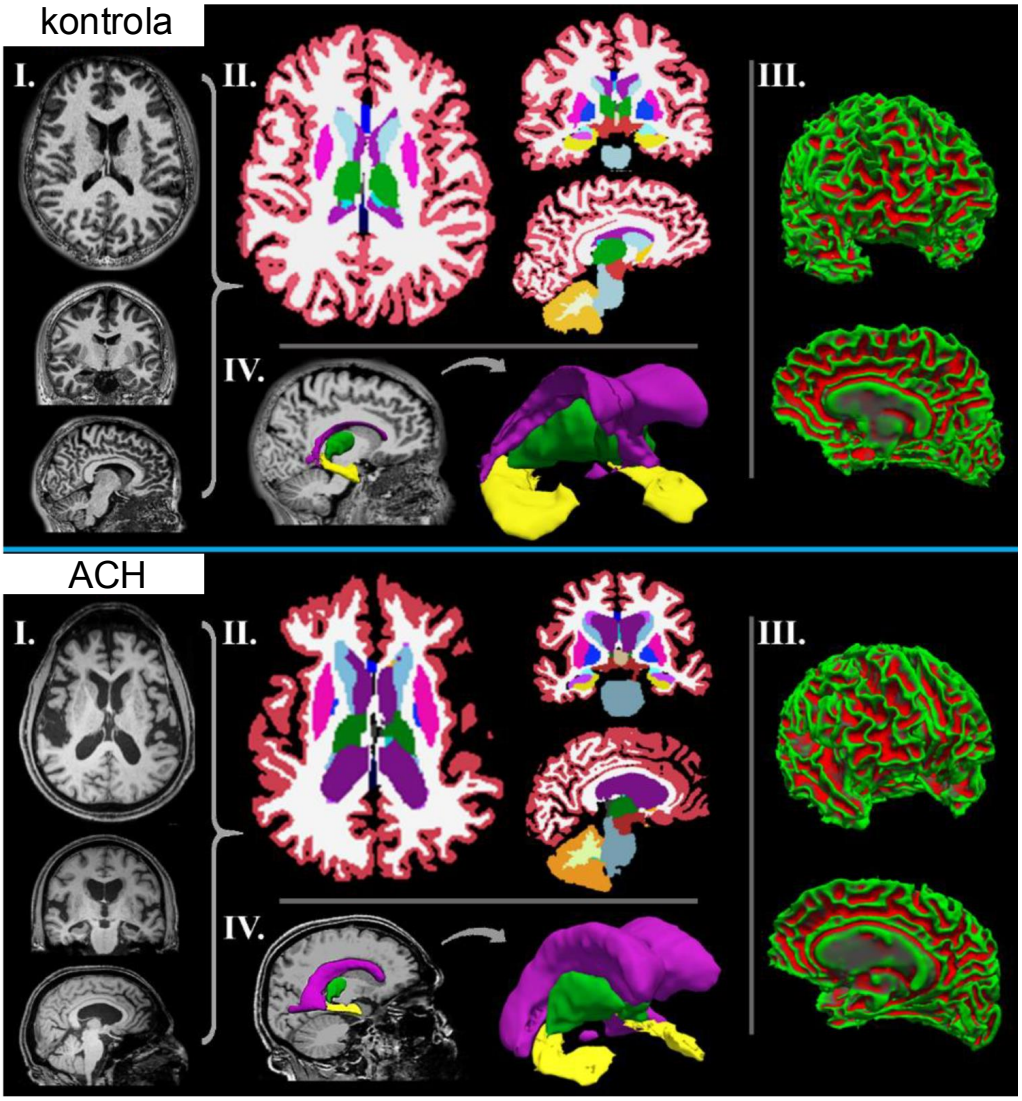
5.2.2. KLINICKÝ OBRAZ

Klinický obraz je často v začiatkoch veľmi nenápadný. Približne u 1/3 prípadov sa s prvými prejavmi stretávame vo forme neuropsychiatrických príznakov, akými sú depresia, anhedónia, strata záujmu o sociálne kontakty a ďalšie. Prechod z MCI do demencie býva pomerne nenápadný, pacienti majú problém s plánovaním a organizovaním stretnutí, sledovaním deja napríklad v televízii, viesť motorové vozidlo či obsluhovať telefón. Často si

prvé prejavy všimne skôr rodina než pacient. Z mnestických funkcií na začiatku býva narušená krátkodobá pamäť, hlavne epizodická pamäť, čo reflektuje iniciálne neuropatologické zmeny v temporálnom laloku (*hippocampus* a entorinálna kôra). Pacienti si nepamätajú dátumy, čísla, položky z nákupného zoznamu. Môžu sa javiť roztržito s problémom fixovať a udržať myšlienkový sled. Pokiaľ majú zopakovať slová zo zoznamu, napríklad 5-7 slov, nastáva problém s ich vybavením, a zároveň nepomáha ani použitie nápovedí. Toto je charakteristický rozdiel oproti prejavom subkortikálnej demencie, pri ktorých efekt nápovedy vedie k vybaveniu informácie. Dochádza teda k problémom s tvorbou pamäťovej stopy, ale jej uloženie sa javí nepoškodené. V priebehu ACH sledujeme postupné demaskovanie straty sémantickej pamäte, pacienti nemajú problém len s vyhľadávaním slov, ale aj so stratou významu slov, čo prispieva k miere závažnosti kognitívneho deficitu. Sú narušené exekutívne funkcie, schopnosti plánovať činnosti a riešiť problémy. V niektorých prípadoch sa objavujú aj problémy s rečou. Tá je pomalá, prítomné sú ťažkosti s vybavovaním si slov, hezitáciami v reči s anomickými pauzami. Pomerne zriedkavo môžu byť prvými prejavmi narušenie vizuokonštrukčných a exekutívnych schopností alebo deficit v jazyku. Špecifickým prípadom je posteriórna kortikálna atrofia, pri ktorej sú neuropatologické zmeny sústredené do oblasti okcipitálneho laloka a zadnej časti parietálneho laloka. Vzhľadom na lokalizáciu daných zmien majú pacienti problém s vizuálnou identifikáciou predmetov/osôb (vizuálna agnózia), apraxiou alebo sa u nich rozvíja tzv. Bálintov syndróm (charakterizovaný zachovanou schopnosťou rozlíšiť detaily objektu, ale neschopnosťou ho vnímať ako celok) (Bondi *et al.*, 2017). V pokročilých štádiách sa ku poruche krátkodobej pamäte pridáva aj porucha dlhodobej pamäte, pričom pacienti bývajú dezorientovaní vo všetkých modalitách (čase, priestore a osobou) a nekritickí voči svojim deficitom. Nespoznávajú svoju rodinu, strácajú sa aj v známych prostrediach, reč býva redukovaná na pár slov až s prechodom do akinetického mutizmu. Okrem kognitívnych prejavov majú pacienti aj neuropsychiatrické prejavy. Progresiou ochorenia sa k afektívnym poruchám pridávajú halucinácie a bludy, ktoré môžu byť sprevádzané agresivitou pacienta. Taktiež je prítomná inverzia spánku, nočné blúdenie, zmätenosť či denné pospávanie (Kálova, 2017).

5.2.3. DIAGNOSTIKA

Diagnostika ACH je dosiaľ postavená na klinických kritériách a MR zobrazovacích metódach (Obr. 22).



Obrázok 22. Príklad MRI (I.; T1-vážená MRI na 3 Tesla MR-skeneri) a MR-volumetrického (II.; MR-volumetria vykonaná v softvéri Freesurfer) neurozobrazenia kontrolného subjektu (40-ročná žena) a pacienta s ACH (42-ročná žena) v axiálnom, koronálnom a sagitálnom reze. Pri ACH sa zjavná atrofia prejavuje v bielej hmote (III. 3D model celého mozgu), ako aj vo viacerých štruktúrach mozgu (IV. 3D model vybraných oblastí mozgu; atrofia hipokampu/žltá, atrofia talamu/zelená, zväčšené bočné komory/fialová). Prevzaté a upravené podľa Hnilicova *et al.*, 2023.

V dôsledku rozvoja metód molekulárnej biológie a trendom využívania biomarkerov ku precíznejšej diagnostike, očakávame v najbližšom období zmenu diagnostických kritérií.

Základom pre diagnostiku je prítomnosť demencie, ktorá je definovaná nasledovne:

- prítomnosť kognitívnych a/alebo neuropsychiatrických príznakov, ktoré narúšajú každodenné aktivity alebo funkčnú výkonnosť v práci

- pokles vo výkonnosti a/alebo fungovaní oproti predchádzajúcemu obdobiu

- kognitívny deficit potvrdený mimo subjektívnych ťažkostí pacienta, ale aj objektívnym vyšetrením neuropsychologickými testami - od „*bed-side*“ testov po komplexné vyšetrenie klinickým psychológom

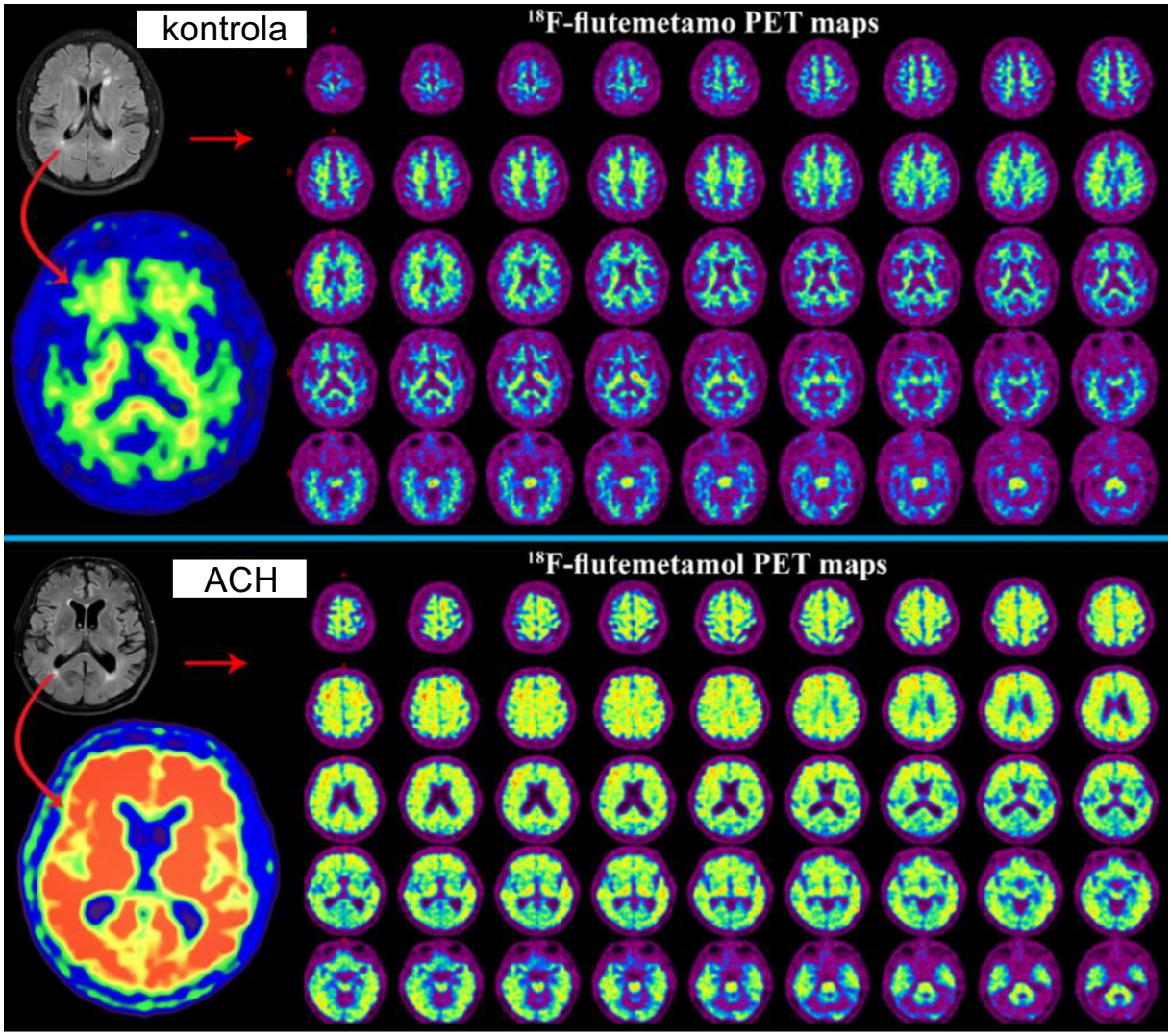
Aby sme však mohli hovoriť o pravdepodobnej ACH, je potrebný pomalý progresívny priebeh, iniciálne dominujúci amnestický deficit vo forme narušenia krátkodobej pamäte a v zriedkavejších prípadoch aj narušenia jazyka (problémy s vyhľadávaním slov, vizuo-priestorovými ťažkosťami alebo exekutívnym deficitom). Využitie biomarkerov v diagnostike je zatiaľ obmedzené na výskumné účely. S určitosťou vieme povedať, že vplyvom veku dochádza ku akumulácii β-amyloidu, avšak do akej miery je priamo zodpovedný za vznik ochorenia momentálne nedokážeme presne posúdiť. Predpokladá sa skôr komplexný mechanizmus zahŕňajúci ukladanie hyperfosforylovaného tau proteínu, synaptickú dysfunkciu, aktiváciu glií a v konečnom dôsledku zánik neurónov. V roku 2023 bol navrhnutý koncept diagnostiky založenej na kombinácii biomarkerov získavaných z likvoru a/alebo séra v kombinácii so zobrazovacími metódami. Kľúčovú úlohu má potvrdenie dominujúcej proteinopatie - ukladanie patologického β-amyloidu spolu s fosforylovaným tau proteínom. Zhrnutie návrhu nového konceptu diagnostiky ACH sumarizuje Tabuľka 3.

Tabuľka 3. Nový koncept diagnostiky Alzheimerovej choroby.

Kategória biomarkeru	**Likvorový/Plazmatický biomarker**	**Zobrazovacie metódy**
<u>Hlavné biomarkery ACH</u>		
A (Aβ proteínopatia)	Aβ42	Amyloidová PET
T1 včasné (fosforylovaný tau)	p-tau 217, p-tau 181, p-tau 231	
T2 neskoré (AD tau proteínopatia)	pT205, MTBR-243, nefosforylované tau fragmenty	Tau PET
<u>Biomarkery nešpecifických procesov asociovaných s ACH patofyziológiou</u>		

N (dysfunkcia/degenerácia neuropilu)	Ľahké reťazce neurofilamentov	MR/CT mozgu, FDG PET
I (zápalové zmeny)	Gliový fibrilárny acidický proteín	
<u>Biomarkery možnej asociovanej ko-patológie</u>		
V (vaskulárne poškodenie)		vaskulárne zmeny na zobrazovacích vyšetreniach
S (alfa-synukleín)	seeding assay α-synukleínu (RT-QuIC test)	

Klasický model predpokladá sled pozitivity biomarkerov, pričom na úvod dominuje pozitivita A+ (amyloid) a následne T+ (tau) (Jack Jr. *et al.*, 2024). Preto sa v súčasnosti javí tau-PET vyšetrenie ako prínosné, nakoľko vysoký stupeň vychytávania rádiofarmaka nachádzame vo väčšine prípadov v spojitosti s akumuláciou β-amyloidu u pacientov s kognitívnym deficitom (Obr. 23). Na druhej strane, pozitivita amyloidovej PET býva často u starších pacientov bez preukázateľného signifikantného kognitívneho deficitu.



Obrázok 23. Príklad PET neurozobrazenia s ^{18}F-flutemetamolom (Vizamyl) u kontrolného subjektu (73-ročný muž) a pacienta s ACH (72-ročný muž). U ACH pacienta je viditeľná jemná kortikálna atrofia so zväčšenými komorami (T1-vážená MRI na 3 Tesla MR-skeneri) a zvýšená retencia rádioindikátora Vizamyl, čo v porovnaní s kontrolným subjektom dokazuje prítomnosť depozície β-amyloidu v ACH mozgovom tkanive. Prevzaté a upravené podľa Hnilicova *et al.,* 2023.

5.2.4. TERAPIA

V terapii sú schválené dve skupiny liečiv:

- inhibítory acetylcholínesterázy (ACEi) - acetylcholín má dôležitú úlohu pri pamäti, pozornosti, učení a mnohých iných funkciách. Mechanizmus pôsobenia vychádza z hypotézy narušenia cholínergnej transmisie u pacientov s ACH. Za fyziologického stavu je acetylcholín syntetizovaný v cytoplazme neurónov z cholínu a acetylkoenzýmu

A a následne je transportovaný do synaptických vezikúl. Vplyvom ukladania patologického β-amyloidu dochádza k strate cholínergných neurónov a zároveň k interakcii medzi acetylcholínesterázou a Aß peptidmi. Zabránenie rozkladu acetylcholínu prostredníctvom ACEi môže viesť k zlepšeniu kognitívnych funkcií.

- antagonisty NMDA receptorov (N-metyl D-aspartát) - hyperaktivácia NMDA receptorov vedie k zvýšenému influxu vápnika do bunky a uvoľňovaniu glutamátu, ktorý vedie k aktivácii procesov smerujúcich k zániku bunky a narušeniu synpatickej transmisie.

Medzi ACEi zaraďujeme donepezil, rivastigmín a galantamín. Donepezil sa reverzibilne viaže na ACE, čím zvyšuje koncentráciu acetylcholínu na synapsii. Bolo preukázané, že zlepšuje kogníciu a správanie, avšak nemá zásadný vplyv na progresiu ACH. Rivastigmín okrem toho, že inhibuje ACE, pôsobí aj ako inhibítor butyryl-cholínesterázy nachádzajúcej sa v gliových bunkách. Výhodou tejto molekuly je možnosť aplikácie transdermálne prostredníctvom náplasti. Vďaka takejto aplikácii u pacientov sú redukované nežiadúce účinky, akými môžu byť nauzea, zvracanie, nechutenstvo, strata hmotnosti. Galantamín je často považovaný za štandardný prvolíniový liek. Tak, ako všetky lieky v tejto skupine, sa viaže na ACE a kompetitívne ju inhibuje. V mnohých štúdiách boli skúšané rôzne formy od nano častíc aplikovaných nazálne až po transdermálne náplasťové systémy. Aktuálne je v SR dostupná len tabletková forma.

Zo skupiny inhibítorov NMDA receptorov je dostupný memantín. Z patofyziologického hľadiska jeho hlavnou úlohou je zabrániť prílišnej aktivácii glutamínergnej transmisie spôsobujúcej neurotoxicitu. Tento liek je určený predovšetkým pre stredne ťažké a ťažké kognitívne deficity, pričom vo väčšine prípadov býva dobre tolerovaný s nízkym výskytom nežiadúcich účinkov. V súčasnosti prebieha množstvo klinických štúdii, pričom vo fáze 3 sú monoklonálne protilátky zamerané na ß-amyloid, inhibítory agregácie tau proteínu, glutamátové modulátory a inhibítory tyrozínkinázy (Breijyeh *et* Karaman, 2020).

5.3. FRONTOTEMPORÁLNA LOBÁRNA DEGENERÁCIA (FTLD/FTD)

Frontotemporálna lobárna degenerácia (FTLD) predstavuje spektrum ochorení charakterizovaných ukladaním rozličných proteínov do mozgu s dominantným postihnutím frontálnych a temporálnych lalokov. Označenie FTLD ostáva rezervované pre neuropatológov, pričom v klinickej praxi skupinu týchto ochorení označujeme ako frontotemporálna demencia

(FTD). S prvým rozvojom prejavov sa stretávame okolo 58. roku života. FTD predstavuje druhú najčastejšiu formu presenilnej demencie (Rusina *et al.* 2021). Klinický obraz môže byť tvorený príznakmi, izolovanými alebo prekrývajúcimi sa z troch okruhov: behaviorálne, sémantické a afatické (respektíve non-fluentné).

5.3.1. ETIOPATOGENÉZA

Podkladom týchto ochorení, hlavne v sporadickej forme, je akumulácia patologického proteínu v neurónoch a/alebo gliových bunkách, pričom hlavnú skupinu proteínov tvorí tau proteín, TDP-43 (*transactive response DNA binding protein 43 kDA*) a FUS (*tumor related fused in sarcoma*). V prípade familiárnych foriem bola preukázaná asociácia aj s inými mutáciami ako napríklad mutácia *C9orf72* (*chromosome 9 open reading frame 72*) často asociovaná s kombináciou FTLD a ALS. Väčšina autorov k tejto skupine zaraďuje aj iné tau-proteinopatie, akými sú progresívna supranukleárna paralýza (PSP) a kortikobazálny syndróm (KBS), pričom však ide o klinicky vzdialené entity s prekrývajúcim sa narušením exekutívnych funkcií (Cséfalvay *et al.* 2020).

Rozvojom metód molekulárnej biológie a pribúdajúcimi štúdiami, prešla klasifikácia FTD dynamickými zmenami. Aktuálne môžeme klasifikáciu FTD za účelom zachovania prehľadnosti rozdeliť na klinické syndrómy:

- behaviorálny variant - dominujú zmeny správania a osobnosti. Zahŕňajúc stratu inhibícii, nevhodné správanie, stratu empatie, hyperoralitu, apatiu, hypersexualitu. Príkladom je človek, ktorým bol ohľaduplný, spoločensky príjemný a následne sa začne prejavovať vulgárne a agresívne aj v bežných situáciách.

- sémantický variant - pri tomto variante je hlavne narušené rozpoznávanie objektov a významov slov, čo vedie k poruche pomenovania a porozumenia. Napríklad, keď človek nevie rozoznať bežné predmety ako je šálka a stráca schopnosť ich pomenovať.

- non-fluentný variant - pripomínajúci Broccovu afáziu, pre ktorú je typické narušenie produkcie reči (namáhavá reč obsahujúca agramatizmy). Reč je zvyčajne tvorená krátkymi vetami s narušenou skladbou.

Oba rečové varianty bývajú označované aj ako primárna progresívna afázia (PPA), pričom k tejto skupine radíme zatiaľ aj logopenický variant (aktuálne je zvažovaná reklasifikácia do spektra atypickej Alzheimerovej choroby) a apraxiu reči (Rusina *et al.*, 2021).

Podľa dominujúcej proteinopatie:

- FTLD – TAU: najčastejší variant, pri ktorom dochádza k narušeniu funkcie tau proteínu. Tento proteín zabezpečuje stabilizáciu mikrotubulov a v prípade jeho fosforylácie alebo acetylácie sa patologické formy ukladajú v neurónoch. V mozgu existuje 6 rozličných izoforiem, ktoré sa líšia prítomnosťou mikrotubuly-viažucich opakovaní. Zostrihom môžu vznikať izoformy s opakujúcimi sa sekvenciami, označované ako 3R alebo 4R, podľa množstva zvyškových aminokyselín. Ich následný pomer a lokalita ovplyvňujú výsledný klinický obraz.

    - 3R tauopatie: Morfologický obraz je považovaný za klasický pre FTLD. Bol opísaný už v 19. storočí československým psychiatrom Arnoldom Pickom. V mikroskopickom obraze sú prítomné intracytoplazmatické telieska, označované ako Pickové telieska a neuróny majú charakteristický „opuchnutý“ obraz tzv. balónové neuróny alebo Pickové neuróny. Klinicky prebieha najčastejšie vo forme behaviorálneho variantu.

    - 4R tauopatie: Do tejto skupiny patrí kortikobazálny syndróm, progresívna supranukleárna paralýza (PSP) a choroba s argyrofilnými zrnami. Kortikobazálny syndróm je charakterizovaný parkinsonizmom s narušenými kortikálnymi funkciami (apraxia, *alien limb* fenomén, afázia, narušené vizuokonštrukčné schopnosti a iné) s typickou asymetriou prejavov. Mikroskopicky je kľúčová prítomnosť astrocytových plakov, tvorených zhlukmi astrocytov s tau proteínom. V prípade PSP sa stretávame s kombináciou príznakov, akými sú parkinsonizmus, narušenie vertikálnych pohľadov, posturálna instabilita a narušenie kognitívnych funkcií. Histologicky sú prítomné neurofibrilárne klbká, inklúzie v gliových bunkách, typické chumáčovité „*tufted*“ astrocyty. Patologický proces postihuje primárne oblasť mozgového kmeňa a mozočku, pričom chumáčovité astrocyty sú lokalizované v mozgovej kôre. Ďalšou entitou,

ktorú zaraďujeme do tejto skupiny je choroba s argyrofilnými zrnami. Tieto zrná sa nachádzajú v dendritoch, hlavne v oblasti kôrového neuropilu. U pacientov sa rozvíja porucha kognitívnych funkcií s prechodom do demencie, v mnohých prípadoch pripomínajúc behaviorálny variant FTLD. Podobnú patológiu nachádzame ale aj u ostatných 4R tauopatií a u pacientov s hipokampálnou sklerózou vo vyššom veku.

- FTLD – TDP-43: TDP43 má za fyziologických okolností funkciu jadrového proteínu regulujúceho transkripciu. V prípade FTLD dochádza ku akumulácii patologického proteínu v cytoplazme s tvorbou intracelulárnych inklúzií, intranukleárnych inklúzií a dystrofických neuritov. Na základe ich prítomnosti a distribúcie v jednotlivých častiach mozgu rozlišujeme morfologické subtypy I-IV. Klinicky najčastejšími fenotypmi sú syndrómy podobné ALS, sémanticky variant PPA a behaviorálny variant FTD. V tejto skupine treba vyzdvihnúť mutáciu *C9orf72* asociovanú s ALS, pri ktorej vo väčšine prípade má demencia rýchly priebeh a prejavy postihnutia motoneurónov.

- FTLD – FUS: FUS podobne ako TDP43 plní funkciu proteínu regulujúceho transkripciu. Pri jeho patologickej akumulácii migruje z oblasti jadra do cytoplazmy, kde sa hromadí s tvorbou inklúzií. Tieto prípady predstavujú zriedkavé varianty, najčastejší je atypický variant so skorým začiatkom behaviorálnych zmien (okolo 40. roku života) s nálezom atrofie frontotemporálne a ncl. caudatus. Patrí sem aj BIBD (*basophilic inclusion body disease*), NIFID (*neuronal intermediate filament inclusion disease*).

- FTLD – UPS (ubiquitin-positive inclusion): Najzriedkavejší variant pri ktorom nie sú prítomne TDP-43/ FUS inklúzie. V morfologických neuropatologických štúdiách boli popísane prípady mutácie génu CHMP2B (multivesicular body protein 2B) (Irwin *et al.*, 2015)

5.3.2. KLINICKÝ OBRAZ

Pre non-fluentný variant je charakteristická narušená produkcia reči, v ktorej sú prítomné *anómie*, sťažený opis až neschopnosť pomenovať jednotlivé objekty. Pacient často potrebuje dlhší čas na pomenovanie predmetu – takáto pauza v reči je označovaná ako anomická pauza. Pacient nahrádza pomenovanie opisom alebo jednoduchým označením „táto

vec, tento“ a podobne. Okrem toho sú v reči prítomné *parafrázie*, teda zámena hlások alebo celých slov. V prípade non-fluentného variantu dominujú fonematické parafrázie tj. vynechávanie hlások v slovách s následným vznikom skomolených slov. Okrem komolenia slov a poruchy pomenovania sa u týchto pacientov stretávame aj s *agramatizmom.* Reč má narušenú syntax (napríklad sú vynechané predložky, spojky, prípadne je nesprávne použitý rod a podobne) (Ambler *et al.*, 2008). Tieto zmeny vedú k značnej redukcii vetnej skladby až ku telegrafickému štýlu reči. Veľmi pomaly dochádza k redukcii rečového prejavu, pripomínajúc tak Broccovu afáziu, s ktorou sa najčastejšie stretávame pri cievnych mozgových príhodách v ľavom frontálnom laloku. Okrem problémov so samotnou produkciou reči majú pacienti ťažkosti s porozumením komplexných viet. Na rozdiel od iných typov demencii, v prípade „rečových“ demencií v psychologickom vyšetrení okrem reči nenachádzame signifikantné narušenie iných kognitívnych domén. U niektorých pacientov je prítomné ľahké narušenie exekutívnych funkcií ale domény ako vizuokonštrukčné schopnosti, samostatná pamäť a komplex pozornosti sú zachované (Cséfalvay *et al.*, 2020).

Sémantický variant, ako už vyplýva z názvu, sa prejavuje poruchou sémantickej zložky pamäte, v ktorej sú uložené všetky faktografické informácie získavané počas života, a aj informácie o význame slov a slovná zásoba. Podobne ako u pacientov s non-fluentným variantom trvá dlhší čas, kým si pacient spomenie na hľadané slovo, pričom často dochádza k jeho zámene z podobnej kategórie, napr. stôl zamení za stoličku. Na začiatku ochorenia je reč plynulá a bez gramatických chýb iba s diskrétnymi zmenami v zmysle uvedenej anómie. Viazne porozumenie slovesám a zámenám. V pokročilých štádiách je pomenovanie nahradené len označovaním „to“ alebo „tamto“. Na rozdiel od non-fluentného variantu býva rečový prejav plynulý s narušením porozumením, čo pripomína klasickú Wernickeho afáziu, označovanú aj ako „slovný šalát“. Pacient nerozumie významu jednotlivých slov a nie je schopný pomenovať predmety. Pri psychologickom hodnotení je často náročné správne diferencovať postihnutie jednotlivých kognitívnych domén vzhľadom na narušené porozumenie. Prítomné sú aj rozličné formy agnózie - poruchy rozpoznávania predmetov (zraková agnózia – nerozpoznanie videných predmetov pri intaktnom zraku; prozopagnózia – neschopnosť rozoznať tváre; taktilná agnózia označovaná aj ako stereoagnózia – neschopnosť rozoznať predmety hmatom). V pokročilých štádiách šírením patologického procesu z temporálneho do frontálneho laloka sa rozvíja orbitofrontálny syndróm, ktorý je typický pre behaviorálny variant FTD charakterizovaný stratou sociálnych inhibícií a emočnou labilitou (Cséfalvay *et al.*, 2020). V prípade dominujúceho poškodenia ľavého temporálneho laloka majú pacienti tendenciu k rozvoju vizuálneho kompulzívneho správania (napríklad opakované hranie puzzle, zbieranie mincí,

zbieranie pestrofarebných predmetov). Pri dominujúcom poškodení pravého temporálneho laloka dominujú verbálne kompulzie (opakované písanie odkazov, listov, telefónnych čísel) (Bang *et al.*, 2015)

Behaviorálny variant zodpovedá obrazu orbitofrontálneho/prefrontálneho syndrómu pri poškodení bázy frontálneho laloka. Pacienti strácajú sociálne inhibície, čo vedie k nemiestnemu humoru, označovanému ako mória. V spoločnosti strácajú zábrany a narúšajú spoločenské normy. Prítomné môžu byť sexuálne narážky, nevhodné emočné reakcie a poznámky. Strácajú nadhľad nad vlastnými činmi a správaním. Stretávame sa aj s poruchou kontroly impulzov prejavujúcou sa zvýšenou chuťou do jedla, často s patologickou fixáciou na jeden typ jedla, hypersexualitou, patologickým hráčstvom či konzumáciou omamných látok. U časti pacientov môže vzniknúť apaticko-abulický syndróm so stratou záujmov a poruchou nálad v zmysle depresívnej nálady. Dosiaľ neuroanatomický neobjasnený príznak je rozvoj stereotypného správania. Prejaviť sa môže stereotypnou chôdzou, ale aj častým opakovaním sa v reči. Zároveň u niektorých pacientov bol opísaný rozvoj nových schopností, ako napríklad maľovanie, skladanie básni či hudobné sklony (Rusina *et al.*, 2021). Pri testovaní kognitívnych funkcií býva narušená najmä exekutívna doména, spočiatku so zachovanými vizuokonštrukčnými schopnosťami (Cséfalvay *et al.*, 2020). V závislosti od literatúry sa uvádza, že v 40% prípadov sa u týchto pacientov prejaví aj poškodenie motoneurónov (vo forme spasticity, hyperreflexie, slabosti, svalovej atrofie a podobne). Taktiež u časti pacientov bol preukázaný rozvoj parkinsonizmu s častým prechodom do tzv. parkinson plus syndrómov, a to najmä kortikobazálneho syndrómu alebo progresívnej supranukleárnej paralýzy *(Bang et al.*, 2015).

5.3.3. DIAGNOSTIKA

Základ diagnostiky tvorí dôkladne zhodnotená anamnéza od pacienta ako aj heteroanamnéza od rodinných príslušníkov. Okrem anamnézy je potrebné psychologické vyšetrenie jednotlivých kognitívnych domén, pričom v iniciálnom štádiu býva narušenie vo väčšine prípadov veľmi diskrétne. Pri rečových afáziách má dôležité postavanie logopedické vyšetrenie, ktoré nám umožní presne rozpoznať a klasifikovať narušené zložky reči, čím sa identifikuje podtyp rečovej afázie. Z neurozobrazovacích metód má v bežnej klinickej praxi dominantné postavenie magnetická rezonancia. V prípade behaviorálneho variantu nachádzame atrofiu frontálnych lalokov, inzuly a *gyrus cingularis anterior.* Pri non-fluentnom variante je atrofia lokalizovaná primárne v ľavostrannej spodnej frontálnej kôre a inzulárnej kôre a u sémantického variantu je prítomná asymetrická (najmä ľavostranná) atrofia antero-inferiórnej časti temporálneho laloka (Bruun *et al.*, 2019).

Doposiaľ bolo odhalených viacero mutácií génov, ktoré sú spájané s jednotlivými subtypmi FTD. Najčastejšie vyšetrovanými génmi sú gén pre tau proteín (*MAPT*), gén pre TDP-43 proteín (*TARDBP*) a gén pre progranulín (GRN). Zriedkavejšie formy predstavujú gén pre peptid obsahujúci valozín (*VCP*), gén pre *fused in sarcoma* (*FUS*), gén pre ubikvilín 2 (*UBQLN2*) a mnohé ďalšie (Rusina *et al.*, 2021). V prípade familiárnych foriem najčastejšou mutáciou je expanzia hexanukleotidu (G4C2) v *C9orf72* spájaná s kombináciou FTD a ALS (Bang *et al.*, 2015).

5.3.4. TERAPIA

Aktuálne neexistuje kauzálna liečba týchto ochorení t.j. liečba, ktorá by dokázala vyliečiť pacientov. Základom je podporná a symptomatická liečba. Symptomatická liečba v prípade behaviorálneho variantu pozostáva z ovplyvnenia porúch správania najčastejšie inhibítormi spätného vychytávania serotonínu a iných neurotransmiterov (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*/SARI, *serotonin antagonist and reuptake inhibitor*). Sem patrí*:* trazodón - s dobrým efektom na spánok, citalopram - ovplyvňujúci behaviorálne prejavy, iritabilitu a depresiu, a s limitujúcim účinkom aj sertralín a paroxetín). Používajú sa aj atypické neuroleptiká s nižšou afinitou k D2 receptorom za účelom zníženia rizika rozvoja extrapyramídovej symptomatiky (kvetiapín, klozapín, aripiprazol) a antiepileptiká pre ich efekt na thymostabilizáciu (valproát). Efekt inhibítorov acetylcholínesterázy používaných pri ACH nebol preukázaný, práve naopak, ich podávanie môže zhoršiť príznaky, najmä pri behaviorálnom variante (Magrath Guimet *et al.* 2022).

V prípade podpornej liečby dôležitú úlohu zohráva, v závislosti od typu, psychológ a logopéd. Potrebná je edukácia rodiny a širšieho okolia o charaktere ochorenia a o zmenách v správaní, ktoré u pacienta môžu nastať. Ďalej je kľúčová edukácia rodiny o spôsobe komunikácie s pacientom, prevencii syndrómu vyhorenia pri starostlivosti o pacienta, zvládaní krízových situácii súvisiacich s poruchami správania (dominantne pri behaviorálnom variante). Pri ďalšej podpornej terapii je nutné zamerať sa na možnosti zjednodušenia každodenných činností, snahu uchovať záľuby a obľúbené aktivity pacienta, stretávanie sa v pacientskych združeniach alebo skupinových psychologických cvičeniach (Rusina *et al.* 2021). Pri rečových demenciách má dôležité postavenie logopéd. Okrem samostatnej diagnostiky sa podieľa aj na terapii, v ideálnom prípade hneď v počiatku ochorenia.

V súčasnosti, s ohľadom na objavy v molekulárnom pozadí FTD, sú v klinickom skúšaní viaceré lieky. U nosičov mutácie *MAPT* génu sú v skúšaní protilátky proti tau proteínu, ktoré však dosiaľ nepriniesli uspokojivé výsledky. Ďalšia skupina experimentálnych liečiv je

založená na princípe antisense oligonukleotidov. Študujú sa aj postupy využívajúce CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*)-Cas technológiu. Masívny rozvoj molekulárnej biológie priniesol nielen detailnejšie pochopenie podstaty ochorenia, ale zároveň aj nádej pre pacientov, že v budúcnosti bude dostupná molekulárna liečba FTD (Magrath Guimet *et al.*, 2022).

5.4. OSTATNÉ TAUOPATIE

5.4.1. PRIMÁRNA VEKOM PODMIENENÁ TAUOPATIA (PART)

V rámci starnutia populácie sa stále častejšie stretávame s pacientami, u ktorých v dôsledku starnutia dochádza k patologickým zmenám na mozgu, podobným neurodegenerácií, avšak bez toho aby sa klinicky prejavili. Na druhej strane u časti pacientov s klinicky potvrdenou ACH, pri neuropatologickom vyšetrení *post mortem* nenachádzame zmeny potvrdzujúce túto diagnózu. Táto mätúca situácia viedla k definovaniu chorobnej jednotky nazvanej primárna vekom podmienená tauopatia. PART je neurodegeneratívne ochorenie vedúce k akumulácii hyperfosforylovaného tau proteínu vo forme neurofibrilárnych klbiek a absencii amyloidových depozitov. Na rozdiel od ACH, akumulácia neurofibrilárnych klbiek nepostihuje neokortex. Ako špecificky náchylné na tvorbu agregátov sa javia niektoré subkortikálne štruktúry *locus* (*coeruleus*, *nucleus basalis Meynerti*, amygdala a dorzálne rafeálne jadro). V klinickom obraze nachádzame zvyčajne ľahké narušenie kognitívnych funkcií vo forme MCI, podľa niektorých autorov, s výraznejším deficitom sémantickej pamäte. Pri použití biomarkerovej diagnostiky je prítomná normálna hladinu β-amyloidu, čo je hlavný diferenciálny znak oproti ACH. Prítomné sú zvýšené koncentrácie fosforylovaného tau proteínu v krvi aj likvore. Na MR nachádzame cerebrálnu atrofiu (Hickman *et al.*, 2020). Wang a kolektív (2020) v skupine 98 pacientov ukázali akumuláciu tau proteínu exkluzívne v hipokampe a temporálnom laloku, pričom u väčšiny nebol preukázaný závažný kognitívny deficit. Oproti pacientom s ACH, u pacientov s PART je nízka incidencia Apoε4 a zvýšená incidencia H1/H1 haplotypu MAPT. Dosiaľ nie je úplne známe, či sa jedná o neskorú formu ACH s pomalšou progresiou, formu FTD alebo o samostatnú klinickú jednotku (Hickman *et al.*, 2020).

5.4.2. GLIÁLNE GLOBULÁRNE TAUOPATIE (GGT)

Gliálne globulárne tauopatie sú skupinou ochorení recentne objavených a zaradený do skupiny 4R tauopatií. Pre tieto ochorenia je typická prítomnosťou patologického tau proteínu

vo forme inklúzií v gliálnych bunkách – nachádzame globulárne inklúzie v astrocytoch a oligodendrocytoch. Ďalším diferenciálnym znakom je rozličné zafarbenie pri farbení podľa Gallayasa.

Aktuálne, podľa distribúcie inklúzií, rozlišujeme tri rôzne typy GGT (Ahmed *et al.*, 2013):

- vo frontotemporálnej oblasti, klinický obraz imituje FTD
- v motorickom kortexe a kortikospinálnej dráhe. Takáto akumulácia vedie k fenotypu pripomínajúcemu FTD s pyramídovými a extrapyramídovými prejavmi. Často preto bývajú klinicky zamieňané za PSP a KBS
- difúzna kumulácia vo frontotemporálnej oblasti, motorickom kortexte, kortikospinálnej dráhe a s postihnutím dolného motoneurónu. Klinický fenotyp tak pripomína kombináciu PSP/KBS ale s MND

Doteraz bolo publikovaných len niekoľko štúdií s malým počtom pacientov. Klinický obraz je veľmi široký a zahŕňa okrem iného zmeny správania, poruchy reči, parkinsonizmus, narušenie kognitívnych funkcií, kortikálnych funkcií (hlavne apraxia) a okulomotorické abnormality. U väčšiny pacientov vo vysokom veku nachádzame pri MR vyšetrení asymetrickú atrofiu frontotemporálnych lalokov. Obdobne, pri PET vyšetrení pozorujeme frontotemporálnu hypoperfúziu a v závislosti od typu aj hypoperfúziu v oblasti motorickej kôry. Doposiaľ však ide o výlučne *post mortem* diagnózu, nakoľko chýba špecifický klinický obraz, ako aj paraklinické vyšetrenia, ktoré by ešte počas života pacienta umožnili odlíšiť túto entitu od iných tauopatií (Buciuc *et al.*, 2023).

5.4.3. VEKOM PODMIENANÁ TDP-43 ASOCIOVANÁ ENCEFALOPATIA S PREDOMINANTNÝM POSTIHNUTÍM LIMBICKÉHO SYSTÉMU (LATE)

LATE je primárne neurodegeneratívne ochorenie postihujúce osoby vo vyššom veku, pričom odhadovaná incidencia je 20-50% vo veku nad 80 rokov. Táto diagnóza je podobne ako GGT *post-mortem* diagnózou. Patofyziologickým podkladom je akumulácia TDP-43 proteínu, hlavne v oblasti amygdaly, hipokampu a *gyrus frontalis medius*. U časti pacientov dochádza k hipokampálnej skleróze, pri ktorej progresívne ubúdajú neuróny najmä v oblasti CA1

hipokampu a *subicule*. Rizikové varianty asociované s LATE boli identifikované v génoch: *GRN*, *TMEM106B*, *ABCC9*, *KCNMB2* a *APOε* (Nelson *et al.*, 2019).

Klinický obraz je tvorený izolovaným mnestickým deficitom (hlavne epizodickej pamäte) na úrovni jednodoménového alebo viacdoménového deficitu s pomalou progresiou. U veľkej časti pacientov nachádzame kombinovanú patológiou s ACH alebo vaskulárnou demenciou. V prípade kombinácie s ACH patológiou bol preukázaný rýchlejší progres poruchy kognitívnych funkcií s klinicky ťažším stupňom postihnutia. Na úrovni proteínov je predpokladaná ich vzájomná interakcia a možný synergický efekt. Podozrenie na túto chorobnú jednotku vzniká pri negativite biomarkerov a zobrazovacích vyšetrení pri ACH. Aktuálne v diagnostike demencií využívame tri základne typy biomarkerov: A - β amyloid, T - tau a N - neuronálne poškodenie. V prípade profilov A -, T -, N + a A +,T -, N+ vzniká signifikantné podozrenie na neurodegeneratívne ochorenia, ktorých základom je iná proteinopatia ako ACH. Podľa literatúry až 30% nealzheimerických demencií môžu tvoriť LATE pacienti (Nelson *et al.* 2019). Pri zobrazovacích vyšetreniach, hlavne pri MRI nachádzame atrofiu anteriórnych štruktúr frontálneho laloka a mediálnej plochy temporálneho laloka (Duong *et* Wolk 2022). Tieto zmeny sú najvýraznejšie v amygdale, hipokampe a *gyrus frontalis medius*, ale aj v iných oblastiach, akými sú inferiórna oblasť frontálneho laloka alebo inzulárna kôra. Dodnes však nie sú presne definované kritériá na odlíšenie LATE od AD a FTD.

5.5. DEMENCIA S LEWYHO TELIESKAMI (DLT)

Demencia s Lewyho telieskami (DLT, označovaná aj ako DLB z anglického *dementia with Lewy bodies*) je synukleínopatia, ktorá predstavuje druhú najčastejšiu príčinu demencie po AD. Medzi synukleínopatie zaraďujeme aj Parkinsonovu chorobu a multisystémovú atrofiu (MSA). Rozpoznanie DLT je kľúčové pre atypický efekt antipsychotík, ktoré môžu byť pre pacienta fatálne. V populácii sú častejšie postihnutí muži než ženy s typickým vekom nástupu medzi 70. až 85. rokom života. Teda, jedná sa o skupinu pacientov starších, než sa stretávame pri nástupe ACH (Prasad *et al.*, 2023).

Ochorenie vzniká v dôsledku hromadenia patologického α-synukleínu. V skupine synukleínov rozlišujeme 4 typy: α, β, γ a synoretín. V rámci humánnych ochorení najdôležitejšie postavenie má α-synukleín. Za fyziologických okolností je lokalizovaný presynapticky v cytoplazme. Za patologických okolností dochádza k jeho fosforylácii a oligomerizácii (monoméry > diméry > oligoméry) s tvorbou nerozpustných agregátov, a to vo forme Lewyho teliesok a neuritov. Lewyho telieska sú ukladané v jednotlivých častiach

mozgu a ich *staging* (rozsah patológie v jednotlivých častiach mozgu) je hodnotený podľa Braakových kritérií (1-6 štádií) a McKeithových kriterií (mozgový kmeň, limbický systém a neokortikálne štruktúry) (Alafuzoff *et* Hartikainen, 2018). V súčasnosti je snaha o modifikáciu škálovacích systémov neuropatologických zmien pri hromadení α-synukleínu. Hodnotí sa päť anatomických štruktúr: olfaktorická oblasť, amygdala, mozgový kmeň, limbický systém a neokortikálne štruktúry (Attems *et al.,* 2021).

V klinickom obraze, ako aj u ostatných synkuleínopatií, býva často prítomná porucha správania v REM (*rapid eye movement*) fáze spánku. Spánok je za fyziologických podmienok tvorený dvoma fázami - REM a non-REM (NREM) - pričom NREM tvorí väčšinu spánku (65-75% a REM zvyšných 15-25%). NREM spánok delíme na 4 štádia počas ktorých je α-aktivita postupne nahradzovaná pomalšími rytmami. Po približne 90 minútach neprerušovaného spánku nastáva REM fáza, ktorá je charakterizovaná stratou svalového tonusu (svalstvo relaxuje) okrem okohybných svalov, z čoho vyplýva aj názov tejto fázy. Zároveň je to fáza, počas ktorej sa nám snívajú sny a je prítomná zvýšená aktivita sympatika. Za REM fázu sú zodpovedné neuróny v oblasti mosta (*pons*) a mezencefala s mnohopočetnou neurotransmisiou, okrem iného aj s cholínergnou aktivitou. V patologickom stave, často aj dekádu pred rozvojom iných klinických prejavov, dochádza vplyvom poškodenia týchto neurónov a poškodenia cholínergnej transmisie k narušeniu REM fázy a strate svalovej atónie. Dosiaľ nie je úplne známy mechanizmus zodpovedný za poruchy správania v REM a jeho previazanosť na synukleínopatie. Taktiež nedokážeme presne predpovedať, do ktorého typu synukleínopatie bude pacient fenokonvertovať. Z longitudinálnych štúdii vyplýva, že pacienti s MCI, hlavne v oblasti vizuálnej priestorovej domény, majú vyššiu pravdepodobnosť konverzie do DLT. (Barone *et* Henchcliffe, 2018). Porucha správania v REM fáze (RBD, *REM behavior disorder*) je relatívne senzitívnym príznakom predikujúcim možný rozvoj neurodegeneratívneho ochorenia. Medzi prejavy patrí rozprávanie zo sna, kričanie, kopanie, „boxovanie“ a ďalšie, častokrát viazané aj na tématiku sna, ktorú si niektorí pacienti môžu ráno pamätať.

Kľúčovým klinickým znakom DLT je takzvaná triáda, pozostávajúca z fluktujúceho kognitívneho deficitu v kombinácii s parkinsonizmom a vizuálnymi halucináciami. Kognitívny deficit je na úrovni pozornosti, vizuálných priestorových schopností a exekutívnych funkcií. Na rozdiel od ACH porucha krátkodobej pamäte nebýva taká výrazná, minimálne na začiatku klinickej manifestácie ochorenia. Progresiou ochorenia dochádza aj k narušeniu mnestických funkcií. Profil narušenia kognitívnych funkcií pripomína vaskulárnu demenciu, ale s výraznou fluktuáciou v čase. V niektorých prípadoch je klinický obraz tvorený stavom pripomínajúcim delírium, náhlymi kvalitatívnymi zmenami vedomia so zmenou v správaní, nezrozumiteľnou

rečou alebo narušenou vigilitou. Ďalším kľúčovým prejavom sú halucinácie, najmä vizuálne. V úvode simplexné, nerušivé bez výraznejšieho emočného zafarbenia, neskôr často veľmi detailné a štruktúrované. Pacienti referujú vizuálne halucinácie s ľudmi a/alebo zvieratami alebo pocit, že za nimi niekto kráča (Prasad *et al.*, 2023). Bludy, čiže poruchy myslenia, bývajú zriedkavé. Môžeme sa stretnúť s poruchou identifikácie osôb alebo s Capgrasovým fenoménom, kedy je pacient presvedčený, že blízku osobu nahradil dvojník (Kralova, 2017). Posledným z kľúčových prejavov je parkinsonizmus, pričom prevládajú príznaky ako spomalenosť pohybov (bradykinéza) a zvýšenie svalového tonusu vo forme rigidity. Len zriedkavo sa u týchto pacientov stretávame s pokojovým tremorom. Priebeh DLT býva progresívny a na rozdiel od ACH býva rýchlejší, s úmrtím pár rokov od prepuknutia ochorenia. Podpornými klinickými prejavmi sú časté pády, synkopy a narušené funkcie autonómneho nervového systému.

Diagnostika je založená predovšetkým na klinickom obraze a prítomnosti triády kľúčových prejavov. Pri MR zobrazení mozgu nachádzame len minimálnu atrofiu mediálnej plochy temporálneho laloka, v prípade nálezu výraznej atrofie ide najskôr o ACH alebo kombináciu patologických zmien. Aktuálne nie sú dostupné molekulárne biomarkery DLT. Použitie biomarkerov ako α-synukleín, tau proteín či β-amyloid prinieslo v jednotlivých štúdiách rozporuplné výsledky. Na rozlíšenie od ACH je možné využiť ^{123}I-MIBG scintigrafiu, ktorá v prípade DLT môže preukázať znížené vychytávanie rádiofarmaka v srdci. MIBG je syntetický analóg norepinefrínu a jeho znížené vychytávanie poukazuje na stratu sympatikovej inervácie. Pre synukleínopatie je typické postihnutie autonómneho systému, čo nám síce umožňuje odlíšiť DLT od ACH, avšak nie od PCH. V prípade diagnostickej neistoty u pacientov s parkinsonskou symptomatikou a poruchou kognitívnych funkcií platí arbitrárna hranica 1 rok. Pokiaľ nastane porucha kognitívnych funkcii do 1 roka od rozvoja parkinsonizmu, je vysoká pravdepodobnosť, že ide o DLT.

V terapii, podobne ako u ACH, využívame inhibítory acetylcholínesterázy (donepezil, rivastigmín, galantamín) a pri progresii memantín, ktorý pôsobí ako antagonista na NMDA receptoroch. Nakoľko pri DLT je narušená dopamínergná signalizácia, nepoužívajú sa klasické antipsychotiká, pretože môžu viesť k fatálnym nežiadúcim účinkom. V prípade poruchy správania sú preferované atypické antipsychotiká ako napríklad kvetiapín (Prasad *et al.* 2023).

5.5.1. REVIDOVANÉ KRITÉRIÁ PRE KLINICKÚ DIAGNÓZU PRAVDEPODOBNEJ A MOŽNEJ DEMENCIE S LEWYHO TELIESKAMI (2017)

Ústredný znak:

- demencia

Hlavné klinické znaky:

- premenlivá kognícia s výraznou fluktuáciou pozornosti a bdelosti
- opakujúce sa vizuálne halucinácie, ktoré sú zvyčajne dobre štruktúrované a detailné
- porucha správania v REM fáze spánku (RBD)
- jeden alebo viac spontánnych základných znakov parkinsonizmu: bradykinéza, pokojový tremor alebo rigidita

Podporné klinické znaky:

- výrazná citlivosť na antipsychotiká
- posturálna nestabilita
- opakované pády
- synkopa alebo iné prechodné epizódy straty vedomia
- ťažká autonómna dysfunkcia (napr. zápcha, ortostatická hypotenzia alebo inkontinencia moču)
- hypersomnia

- hyposmia
- halucinácie v iných modalitách
- systematizované bludy
- apatia, úzkosť a depresia

Orientačné biomarkery:

- Znížené vychytávanie dopamínovým transportérom v bazálnych gangliách preukázané SPECT/PET
- Abnormálna (nízka absorpcia) ^{123}I-MIBG scintigrafia myokardu
- Polysomnografické potvrdenie REM spánku bez atónie

Podporné biomarkery:

- Relatívne zachovanie štruktúr mediálneho temporálneho laloka na CT/MRI
- Generalizované nízke vychytávanie na SPECT/PET perfúznom/metabolickom skene so zníženou okcipitálnou aktivitou ± znak „cingulárneho ostrova“ na FDG (^{18}F deoxyglukóza)-PET zobrazení
- Výrazná posteriórna aktivita pomalých vĺn na EEG s periodickými fluktuáciami v rozsahu pre-alfa/theta

Interpretácia uvedeného:

Pravdepodobná DLT

a. Sú prítomné dva alebo viac základných klinických znakov

b. Je prítomný iba jeden hlavný klinický znak ale s jedným alebo viacerými indikatívnymi biomarkermi

Možná DLT

a. Iba jeden hlavný klinický znak

b. Je prítomný jeden alebo viac indikatívnych biomarkerov ale neexistujú žiadne hlavné klinické znaky

DLT je menej pravdepodobná ak:

a. Prítomnosť akéhokoľvek iného fyzického ochorenia alebo poruchy mozgu, vrátane cerebrovaskulárneho ochorenia, postačuje na to, aby čiastočne alebo úplne vysvetlila klinický obraz pacienta. Hoci uvedené nevylučuje diagnózu DLT, môže slúžiť na indikáciu zmiešaných alebo súbežných patológií prispievajúcich ku klinickému obrazu.

b. Ak sú parkinsonské znaky jediným hlavným klinickým znakom a prvýkrát sa objavia v štádiu ťažkej demencie.

DLT verzus Parkinsonova choroba s demenciou (PCHD)

DLT by mala byť zvažovaná, keď sa demencia vyskytne pred alebo súčasne s parkinsonizmom. Skratka PDD (z anglického *Parkinson disease and dementia*) je rezervovaná na označenie demencie, ktorá sa vyskytuje v kontexte dobre rozvinutej Parkinsonovej choroby. V praxi by sa mal používať termín, ktorý je najvhodnejší pre konkrétnu klinickú situáciu. Často je vzhľadom na diagnostickú neistotu užitočné použiť všeobecný termín, ako je napríklad choroba s Lewyho patológiou. Vo výskumných štúdiách, v ktorých je potrebné rozlišovať medzi DLT a PDD, sa naďalej odporúča existujúce 1-ročné pravidlo medzi nástupom demencie a parkinsonizmu.

5.6. VASKULÁRNA DEMENCIA

Vaskulárna kognitívna porucha (VKP, z anglického *vascular cognitive impairment* (VCI)) je definovaná ako narušenie kognitívnych funkcií, v prípade vaskulárnej demencie (VD)

aj s obmedzením každodenných činností, pričom v jej etiológií dominuje vaskulárna zložka. Tou môže byť artérioskleróza, artérioloskleróza, mozgové infarkty a amyloidová angiopatia. Históriu vaskulárnej demencie možno datovať až k prípadom demencie s nástupom po mozgovej hemorágii („postapoplektická demencia“), ktoré opísal už Thomas Willis v roku 1672 (Román, 2003). Avšak kauzalita medzi artériosklerózou a kognitívnou poruchou resp. demenciou začala byť v širokom meradle akceptovaná až začiatkom 20 storočia, predovšetkým vďaka práci Otta Binswangera a Aloisa Alzheimera. Akceptovanie ACH ako separátnej a presne definovanej nozologickej jednotky, však spôsobilo útlm v štúdiu VD a renesancia zvýšeného záujmu vo vzťahu k štúdiu VD prišla až v 60. rokoch minulého storočia (Román, 2003; Sveikata *et* Assal, 2023).

Súčasné trendy v neurológii poukazujú na nutnosť dôkladného vyšetrenia a stanovenia podielu vaskulárnej zložky v etiológii demencie. Nie je neobvyklé, že kognitívny deficit, ktorý v počiatkoch sprevádzajú dominujúce vaskulárne charakteristiky v priebehu času fenokonvertuje do niektorého z neurodegeneratívnych typov (napríklad AD, DLT). Napokon dnes je všeobecne akceptovanou vedomosťou, že vo väčšine prípadov demencií sa stretávame s kombináciou viacerých patológií, vrátane vaskulárnej (Wolters *et* Ikram, 2019).

5.6.1. EPIDEMIOLÓGIA

Podľa viacerých štúdií je VD v USA druhým najčastejším typom demencie. Podľa odhadov v Európe má VD približne 20% podiel na celkovom počte diagnostikovaných demencií. V rozvojových krajinách a Ázii je to zhruba 30% podiel na celkovom počte diagnostikovaných demencií, čo z nej robí najčastejší typ demencie v daných krajinách (Wong *et* Chui, 2022). Zaujímavosťou je, že od konca minulého storočia s vekom asociované riziko vzniku VD klesá každú dekádu približne o 20%. To môžeme zrejme pripísať lepšiemu porozumeniu vaskulárnym ochoreniam a s tým spojenú lepšiu a včasnejšiu diagnostiku ako aj pokročilú liečbu so signifikantným preventívnym účinkom proti rozvoju vaskulárneho poškodenia na úrovni mozgu (Wolters *et* Ikram, 2019).

Rizikové faktory spojené s rozvojom môžeme rozdeliť do dvoch hlavných skupín:

1. kardiovaskulárne, ktoré vedú k artériosklerotickým kardiovaskulárnym ochoreniam s následne zvýšeným rizikom cerebrálneho vaskulárneho ochorenia. Týmito faktormi sú: artériová hypertenzia, fajčenie, *diabetes mellitus*, fibrilácia predsieni, dyslipidémia.

2. genetické faktory, ako napríklad nosičstvo alely pre variant 4 apolipoproteínu ε (*Apoε4*), ktorý je asociovaný so zvýšeným rizikom vzniku AD a cerebrálnej amyloidovej angiopatie (Wong *et* Chui, 2022).

5.6.2. KlLINICKÝ OBRAZ

Základ klinického obrazu tvoria narušené kognitívne funkcie na rozličných úrovniach. VKP môže postihnúť akúkoľvek doménu z kognitívneho profilu. Najčastejšie je poškodenie frontálnych lalokov a/alebo subkortikálnych štruktúr, čo podmieňuje predovšetkým narušenie exekutívnych funkcií. Niekedy sa dokonca svojim prejavom môže VKP/VD podobať neurodegeneratívnym ochoreniam, napríklad AD. Dôležitým diferenciálnym znakom VD, hlavne v počiatočných štádiách, je schodovitý priebeh deklinácie kognitívnych funkcií s fluktuáciami. Naopak pre ACH a iné demencie je typický graduálny priebeh. U pacientov s VD sú často diagnostikované neuropsychiatrické prejavy, akými sú depresia a apatia. Pri neurologickom vyšetrení pátrame po centrálnych parézach po prebehnutých cievnych mozgových príhodách, ale aj po menej nápadných známkach poškodenia subkortikálnych štruktúr, akými sú zvýšenie svalového tonusu, iritačné pyramídové javy, frontálne deliberačné javy či narušenie stoja a chôdze (Smith, 2017).

VD fenotypovo delíme na štyri základne podtypy (Wong *et* Chui 2022):

1. subkortikálna ischemická vaskulárna demencia – charakteristický je pomalý progresívny rozvoj narušenia exekutívnych funkcií, pozornosti a spracovania informácií.

2. demencia po cerebrovaskulárnej príhode – deficit vzniká bezprostredne po mozgovej príhode alebo do šiestich mesiacov od mozgovej príhody. Charakter narušenia kognitívnych funkcií závisí od narušenia konkrétnej anatomickej oblasti mozgu.

3. mnohoinfarktová demencia – vzniká pri poškodení viacerých väčších kortikálnych oblastí. V pestrom klinickom obraze je prítomná afázia, apraxia, „*neglect*“ syndróm a mnohé ďalšie.

4. zmiešaná demencia – najčastejšie v kombinácii s AD.

5.6.3. DIAGNOSTIKA A TERAPIA

Diagnostika je založená na dôkladnej komplexnej anamnéze. Tá zahŕňa odber osobnej anamnézy pacienta, s dôrazom na časovú os pri genéze ťažkostí celkovo a pri genéze kognitívneho deficitu. Dôležité je aj posúdenie previazanosti VKP/VD s ostatnými somatickými ochoreniami pacienta. Ďalej treba zohľadniť jednotlivé rizikové vaskulárne faktory, užívanú medikáciu, rodinnú anamnézu ako aj neuropsychiatrické príznaky. Samotné neurologické vyšetrenie je zamerané na odhalenie jednotlivých príznakov svedčiacich pre vaskulárne poškodenie CNS. Z orientačných neuropsychologických testov má význam MOCA, ktorá umožňuje verifikovať exekutívny deficit. V ďalšom kroku je prínosné detailné vyšetrenie pacienta klinickým psychológom. Zo zobrazovacích metód je metódou prvej voľby MR zobrazenie mozgu, ktoré umožňuje vizualizáciu vaskulárnych zmien a posúdenie ich závažnosti a lokalizácie. Dôležitým je aj posúdenie celkovej mozgovej atrofie ako aj hipokampálnej atrofie, najmä v prípade podozrenia na zmiešanú demenciu.

Terapia pozostáva z farmakologických a nefarmakologických opatrení. Z farmakologických opatrení je to hlavne ovplyvnenie rizikových vaskulárnych faktorov prostredníctvom antitrombotík, hypolipidemík a antihypertenzív. Podľa súčasných odporúčaní je možná aj terapia inhibítormi acetylcholínesterázy pre ich priaznivý efekt na cerebrálnu cirkuláciu. Z nefarmakologických opatrení je to najmä kognitívny tréning, úprava životného štýlu s dôrazom na zmenu stravovacích návykov a pravidelnú fyzickú aktivitu ako aj aktívne zapájanie sa do každodenného sociálneho života (Sanders *et al*. 2025).

5.7. PRIÓNOVÉ OCHORENIA

Priónové ochorenia (prenosné spongiformné encefalopatie, PSE) sú zriedkavé fatálne ochorenia postihujúce ľudí aj zvieratá. Ich vznik je podmienený akumuláciou patologického priónového proteínu označovaného ako PrP^{Sc} (Obr. 24). Na rozdiel od fyziologického proteínu má PrP^{Sc} zmenenú konformáciu, je stabilnejší - má hydrofóbnym charakter, je rezistentný voči proteázam a má schopnosť polymerizovať (Obr. 24). Takto zmenený proteín sa akumuluje v jednotlivých častiach CNS. Vznik priónového proteínu môže byť spontánnou konverziou fyziologického proteínu, na podklade genetickej mutácie alebo expozíciou exogénnemu patologickému priónovému proteínu (Wang *et al.*, 2019). Na základe uvedenej cesty vzniku rozlišujeme:

- sporadické priónové ochorenia (sporadická Creutzfeldt-Jakobova choroba - CJCH)

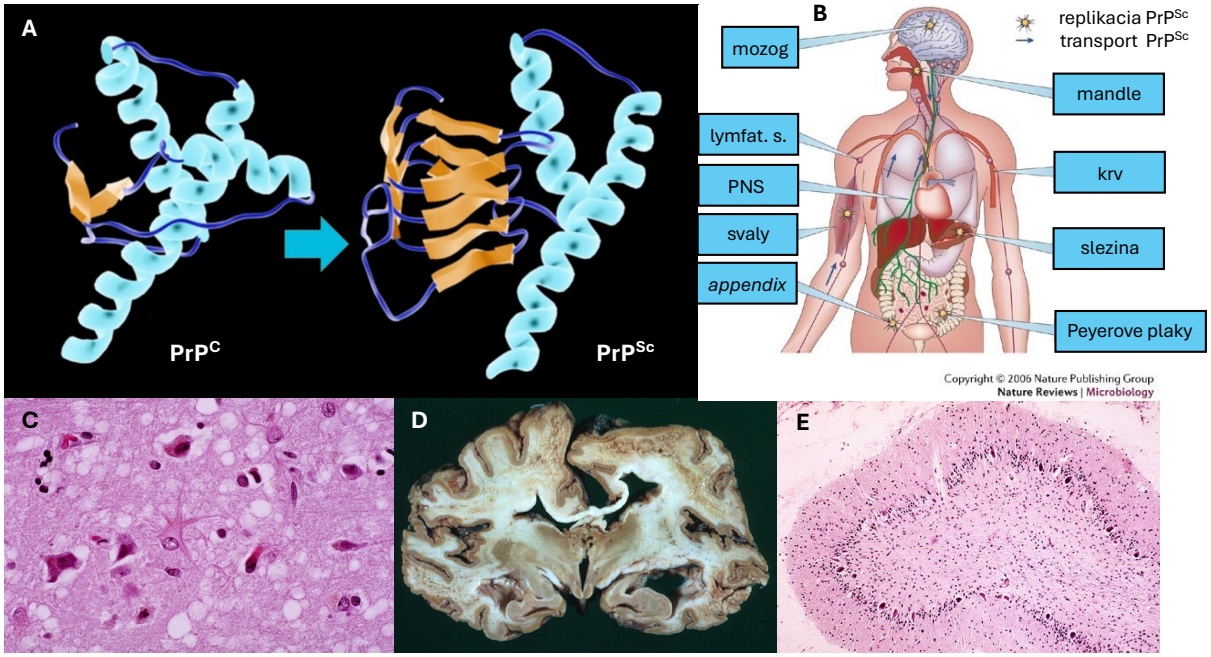
- geneticky podmienené (genetický variant CJCH, Gerstman-Sträussler-Scheinkerova choroba (GSSCH), familiárna fatálna insomnia (FFI))

- získané ochorenia (kuru, iatrogennný variant CJH)

5.7.1. CREUTZFELDT-JAKOBOVA CHOROBA

V roku 1921 Alfons Jakob popísal niekoľko prípadov ľudských priónových ochorení, ktoré boli veľmi podobné prípadom popísaným Hansom Creutzfeldtom. Na základe relatívne súčasného popísania ochorenia vznikol názov Creutzfeldt-Jakobová choroba. Nasledovalo dlhé obdobie, kedy nebolo jasné, ako toto ochorenia vzniká. Predpokladaný pôvodca bol „pomalý" vírus. Profesor Stanley B. Prusiner preukázal, že pôvodcom nie je vírus ale proteín, ktorý označil ako proteínovú infekčnú jednotku (časticu) – tzv. prión (Obr. 24A,B). V ďalšom období, toto ochorenie spôsobujúce presenilnú demenciu so spongiformnou encefalopatiou (Obr. 24C,D,E) bolo považované za neprenosné a veľmi vzácne, preto nevzbudzovalo veľkú pozornosť. Netrvalo dlho a bola spozorovaná podobnosť medzi kuru, ochorením domorodcov v Papui Novej Guineiy a klusavkou oviec (*scrapie*). To následne viedlo k podozreniu na možnú prenosnosť tohto ochorenia. V roku 1966 bol laboratórne potvrdený prenos kuru na primáty a zároveň aj prenos medzi primátmi prostredníctvom intracerebrálnej inokulácie (Haltia, 2000).

Modernú éru výskumu spustila pandémia „choroby šialených kráv" v roku 1986 vo Veľkej Británii. Zdrojom nákazy bolo krmivo pre dobytok pochádzajúce z mŕtvych oviec, ktoré neprešlo tepelným spracovaním pri vysokých teplotách. Dôsledky tejto pandémie mali dosah aj na ľudskú populáciu so vznikom variantnej CJCH (vCJCH) v roku 1996 (Eggenberger 2007).

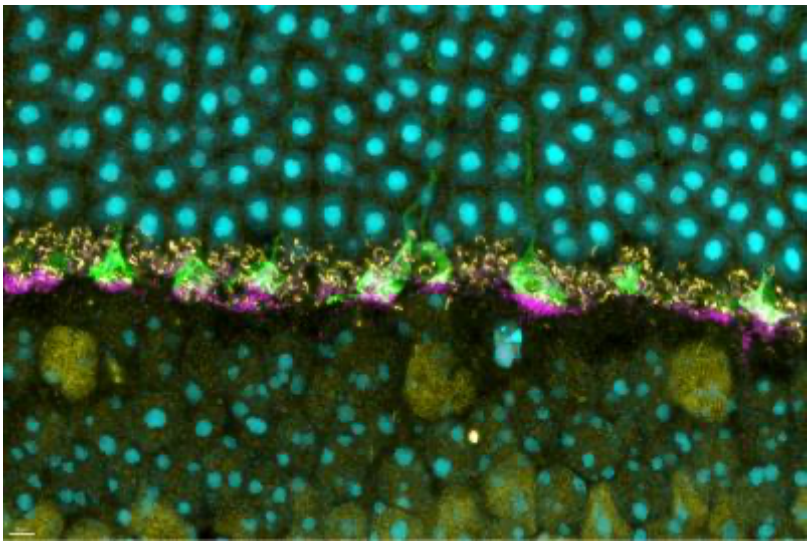


Obrázok 24. Patologické charakteristiky Creutzfeldt-Jakobovej choroby. (A) Na molekulovej úrovni dochádza ku konverzii normálneho priónu (PrP^{C}) na aberantný prión (PrP^{Sc}), ktorý je schopný ďalej konvertovať PrP^{C} na PrP^{Sc}. V PrP^{C} má α-helikálna štruktúra zastúpenie až 42%, zatiaľ čo štruktúra β-skladaného listu sa podieľa na celkovom proteíne len 3%. V prípade PrP^{Sc} sa až 43% proteínu organizuje do štruktúry β-skladaného listu (presnejšie β-helixu) a podiel α-helikálnej štruktúry je len 30% (Pan *et al.*, 1993). Prevzaté a upravené podľa *https://cjdfoundation.org/types-of-prion-disease/*. (B) Ľudské tkanivá a krv sa podieľajú na šírení a transporte patologického priónu. Orálne požité aberantné prióny sú absorbované v čreve a transportované do krvi a lymfy. Po periférnom replikačnom kroku v slezine, slepom čreve, mandliach resp. iných lymfatických tkanivách sú prióny transportované do mozgu predovšetkým perifémymi nervami. Priamy prienik do mozgu cez hematoencefalickú bariéru je tiež možný. Prevzaté z Aguzzi *et* Heikenwalder, 2006. (C) Histopatologický obraz mozgového tkaniva so spongiformnou degeneráciou. (D) Výrazná atrofia mozgu u pacienta s pokročilou CJCH. (E) Cerebelárna degenerácia u pacienta s CJCH. A – E prebraté z *https://neuropathology-web.org*.

5.7.1.1. SPORADICKÁ FORMA CREUTZFELDT-JAKOBOVEJ CHOROBY

Sporadická forma CJCH (sCJCH) tvorí väčšinu prípadov humánnych prionóz. Celosvetovo je udávaná prevalencia 1:1 000 000 obyvateľov. Situácia na Slovensku je ale jedinečná, so zvýšeným výskytom tohto ochorenia a geografickým ohraničením v prípade genetických foriem. Posledné publikované dáta, ktoré hodnotili obdobie 2007 – 2022, preukázali zvýšenú incidenciu sporadických variantov v Bratislavskom kraji a genetických variantov v Žilinskom kraji. Za uvedené obdobie bolo diagnostikovaných 287 prípadov CJCH na celom území Slovenska. Zároveň v týchto rokoch incidencia stúpala v oboch prípadoch (Žáková *et al.,* 2024).

Predpokladom pre vznik sporadickej formy je spontánna konverzia fyziologického priónového proteínu (PrP^C, Obr. 24A). Príčina tejto konverzie nie je známa. PrP^C je kódovaný génom *PRNP* nachádzajúcim sa na krátkom ramienku 20. chromozómu (20p). Presná fyziologická funkcia tohto proteínu nie je známa, hoci doterajší výskum naznačuje, že PrP^C zohráva dôležitú úlohu pri zabezpečení normálnej funkcie retinálnych synapsií (Obr. 25.).



Obrazok 25. Vonkajšia vrstva sietnice myši. Normálny priónový proteín (PrP^C, purpurový) je viditeľný na báze fotoreceptorových zakončení, nazývaných kužeľové pedikly čapíkov (zelené). Špecializované synapsie sú zobrazené žltou farbou. Jadrá fotoreceptorov nad synapsiami a jadrá bipolárnych buniek pod synapsiami sú zafarbené na modro. Kužeľové pedikly prenášajú informácie o detekovanom svetle do ďalších nervových buniek sietnice, ktoré prenášajú informácie do mozgu, kde sa vytvárajú obrazy. Priónový proteín je nevyhnutný pre normálnu činnosť sietnicových synapsií. Prevzaté z *https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/prion-diseases*.

Na základe relatívnej molekulovej hmotnosti rozlišujeme dve formy patologického priónu (I-21kDa, typ II-19kDa), ktoré sa líšia veľkosťou neglykozylovaného C-koncového jadra rezistentného na proteázy. Za klinicky významný faktor sa považuje polymorfizmus *PRNP* génu v kodóne 129, ktorý môže kódovať metionín (M) alebo valín (V). Typ PrP^{Sc} a genotyp polymorfného kodónu 129 významne súvisí s fenotypovou variabilitou ochorenia a oba parametre poskytli molekulárny základ pre jeho klasifikáciu. Tá v súčasnosti zahŕňa šesť hlavných fenotypových variantov, z ktorých každý je výsledkom špecifickej kombinácie genotypu kodónu 129 a typu PrP^{Sc} (1, 2 alebo 1+2), iba s tromi výnimkami: prípady MM1 a MV1 sa javia ako fenotypovo nerozoznateľné a boli zlúčené do jedného podtypu (MM/MV1), zatiaľ čo kombinácie MM2 a MV2 sú obe spojené s dvoma podtypmi s výraznými histopatologickými znakmi. Podtyp MM2 vykazujúci konfluentné vakuoly a prevládajúcu

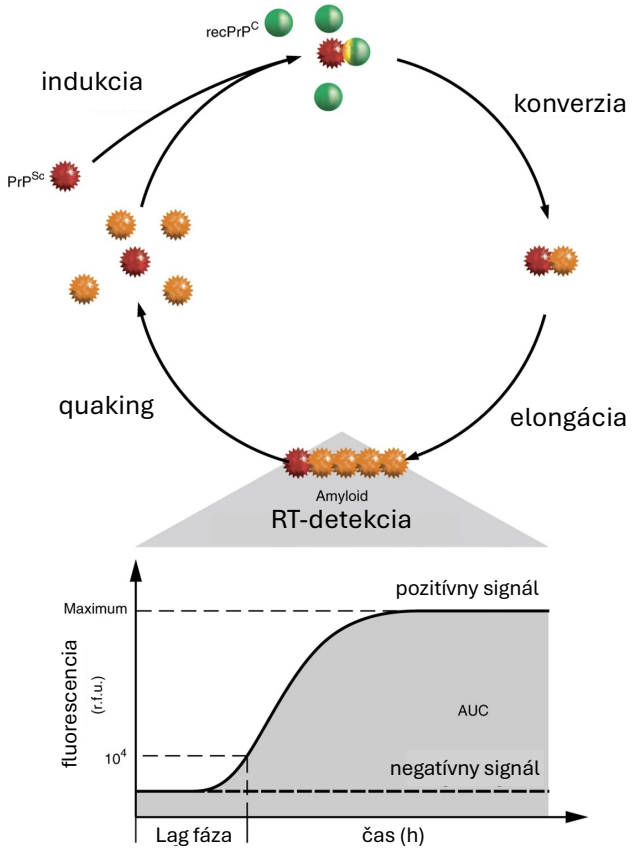
kortikálnu patológiu bol označený ako MM2-kortikálny (MM 2C), zatiaľ čo podtyp charakterizovaný výraznou atrofiou talamických a dolných olivárnych jadier bol definovaný buď ako sporadická forma fatálnej insomnie (sFI) alebo ako sCJD MM2-talamická (MM 2T). Podobne najbežnejší podtyp MV2 s cerebelárnymi amyloidnými plakmi typu kuru bol označený ako MV 2-kuru (MV 2K), zatiaľ čo zriedkavé prípady MV2 s kortikálnymi konfluentnými vakuolami boli označené ako MV2-kortikálne (MV 2C). Najčastejšou kombináciou je MM/V1 s typickým klinickým obrazom rýchlo progredujúcej demencie a krátkym trvaním ochorenia, medián prežívania je 4-6 mesiacov (Wang *et al.*, 2019).

Klinický obraz je tvorený poruchou kognitívnych funkcií progredujúcou do demencie, narušením rovnováhy a behaviorálnymi prejavmi. Zriedkavo sa môžeme stretávať s kortikálnou slepotou alebo vizuálnymi halucináciami. Neurologické prejavy sú často multifokálne, rýchlo progredujúce. Väčšina pacientov sa terminálne dostáva do stavu akinetického mutizmu (pacienti sú pri vedomí, ale napriek tomu prejavujú neschopnosť spontánne hovoriť a pohybovať sa). Priemerná dĺžka trvania ochorenia je 4,5 mesiaca pričom 80% pacientov umiera do prvého roka (Haltia, 2000).

Diagnostika je založená na klinickom obraze v kombinácii s ďalšími vyšetreniami. Elektroencefalografia preukáže u väčšiny pacientov, bohužiaľ často až v neskorých štádiách, prítomnosť periodických, bi- až trifázických komplexov hrot-vlna (Obr. 26). Tento nález nie je špecifický, pretože môže byť prítomný aj u delíria inej etiológie (napríklad pri pečeňovej dysfunkcii). Na MR mozgu sú typické hyperintenzívne zmeny v oblasti bazálnych ganglií, v kortikálnych oblastiach (temporálne, parietálne alebo okcipitálne). V prípade niektorých variantov je možné nájsť hyperintenzity v talamoch. Obdobne ako EEG zmeny, zmeny na MR mozgu nemusia byť prítomné vo včasných štádiách. Štandardom je likvorologické vyšetrenie, kde stanovujeme v našich podmienkach 14-3-3 proteín. Ide o nešpecifický biomarker neuronálneho poškodenia, ktorý má len obmedzenú senzitivitu. Rozvoj metodík molekulárnej biológie umožnil využitie *Real Time Quaking-Induced Conversion* (RT-QuIC, Obr. 27), ktorá deteguje patogénny priónový proteín vysoko špecificky a senzitívne v krátkom čase. Definitívnu diagnostiku je možné uskutočniť až *post mortem* histopatologickým vyšetrením (Obr. 24C,D,E) (Wang *et al.*, 2019).



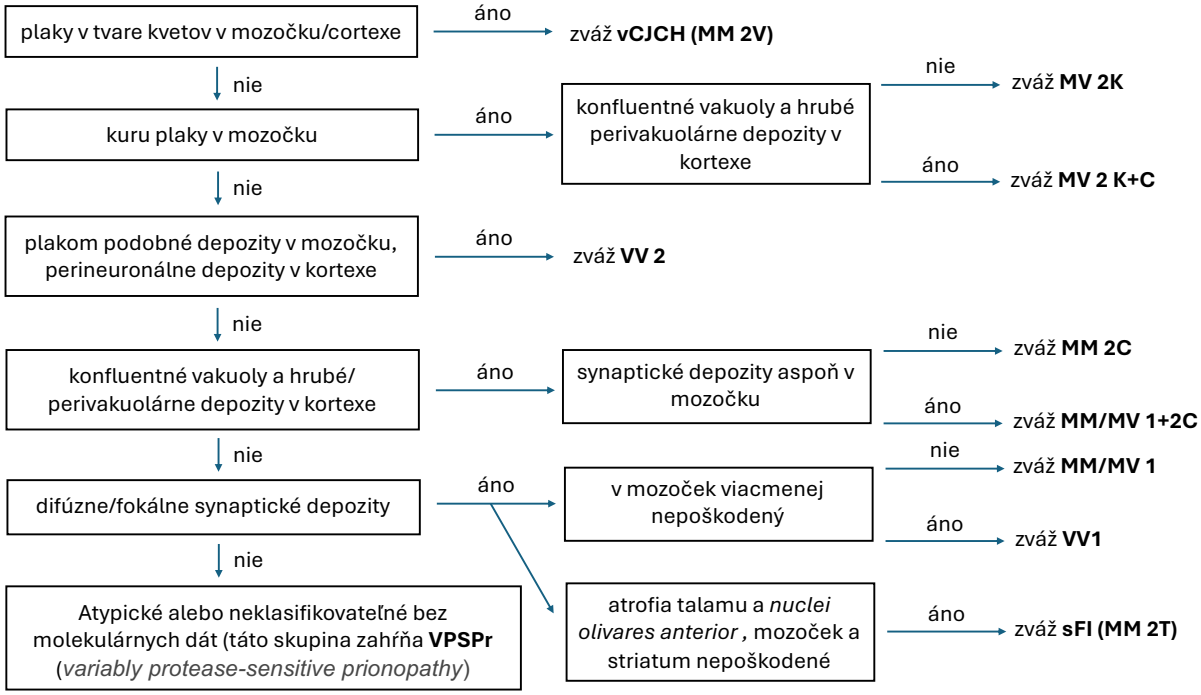
Obrázok 26. EEG záznam pacienta s CJCH. Prítomné sú 3-4 Hz trifázické vlny s (A) negatívnou vzostupnou deflekciou, (B) pozitívnou zostupnou deflekciou, a (C) negatívnou vzostupnou deflekciou poukazujúce na možnú prítomnosť difúzneho mozgového ochorenia. Prevzaté z Reddy *et al.,* 2019.



Obrázok 27. Princíp *Real Time Quaking-Induced Conversion* (RT-QuIC) technológie. PrP^{Sc} zárodok/spúšťač derivovaný z mozgu alebo likvoru a $recPrP^{C}$ (substrát) sa zmieša a inkubuje, čím sa podporí nesprávne poskladanie $recPrP^{C}$ a jeho polymerizácia (nesprávne poskladaný $recPrP^{C}$ je bohatý na β vlákna, podobne ako v prípade β-amyloidu). Horná časť obrázka ukazuje, ako RT-QuIC využíva aspekty mechanizmu replikácie priónov. PrP^{Sc} sa používa ako zárodok/spúšťač (pichľavé tmavočervené guľôčky), ktoré sa multimerizujú začlenením $recPrP^{C}$

substrátu (zelené guľôčky). V substráte sa indukuje konformačná zmena, ktorá verne preberá niektoré charakteristiky spúšťača, vrátane rezistencie na proteázy a schopnosti tvoriť amyloidný PrP (pichľavé oranžové guľôčky). Rast polymérneho PrP bohatého na β-helixy možno detegovať v reálnom čase fluorescenčným farbivom. Cyklovaním periód quakingu (trasenia) a prestávok sa PrP polyméry bohaté na β-helixy fragmentujú, čím sa vytvorí viac kópií spúšťača, čo následne vyvolá exponenciálnu amplifikáciu konverzie recPrP^{C}. Prevzaté a upravené podľa Schmitz *et al.,* 2016.

5.7.1.2. ODPORÚČANÝ DIAGNOSTICKÝ DIAGRAM NA URČENIE HISTOTYPOV SPORADICKÝCH PRIÓNOVÝCH OCHORENÍ A vCJCH U ĽUDÍ



Preložené a upravené podľa Parchi *et al.,* 2012.

5.7.1.3. PRIÓNOPATIA S VARIABILNOU SENZITIVITOU NA ÚČINOK PROTEÁZ

Priónopatia variabilne senzitívna na účinok proteáz (variably protease-sensitive prionopathy, VPSPr), bola pôvodne identifikovaná v roku 2008 a pomenovaná v roku 2010. Do roku 2018 bolo celosvetovo identifikovaných 37 prípadov VPSPr, čo je v súlade s odhadovanou prevalenciou 0,7 – 1,7 % spomedzi všetkých sporadických priónových ochorení. VPSPr patrí medzi raritné sporadické formy ľudských priónových ochorení, pričom postihuje pacientov bez ohľadu na genotyp (MM, MV alebo VV) v polymorfnom kodóne 129 génu *PRPN*. Genotyp 129 VV predstavuje 65 % zo všetkých prípadov VPSPr. Medzi charakteristické klinické znaky patrí medián prežívania 2 roky a prítomnosť psychiatrických príznakov, poruchy reči/jazyka, a kognitívnej deklinácie. Neuropatológia zahŕňa miernu spongiformnú degeneráciu, PrP^{Sc}

amyloidné miniplaky a plakom podobnú depozíciu PrP^{Sc}. Abnormálny PrP^{Sc}, zodpovedný za vznik VPSPr, tvorí typický elektroforetický profil pozostávajúci z piatich až siedmich bandov (závisí od použitej protilátky), ktoré zodpovedajú variabilnej proteázovej rezistencii v závislosti od genotypu v kodóne 129. Dokázaný prenos ľudského VPSPr PrP^{Sc} na zvieratá definitívne potvrdil VPSPr ako priónové ochorenie.

5.7.2. GENETICKY PODMIENENÉ PRIONÓZY

Dosiaľ bolo popísaných viac než 50 mutácií a početné polymorfizmy v géne *PRPN*, ktoré vedú k variabilnému fenotypovému prejavu. Mutácie *PRNP* majú všetky autozomálne dominantný vzor dedičnosti, pričom sú medzi nimi mutácie bodové, mutácie vedúce k vzniku predčasného stop kodónu a mutácie vedúce k zmene/posunu celého čítacieho rámca (inzercie, delécie). V Európskej populácii sa najčastejšie stretávame s mutáciami na kodónoch 178, 200 a 210. Prítomnosť variantného polymorfizmu v konkrétnom kodóne súbežná s prítomnosťou kauzálnej mutácie môže viesť k variabilnému fenotypu. Príkladom je kauzálna mutácia D178N s fenotyp-modifikujúcim polymorfizmom na kodóne 129. V prípade 129M resp. MM je asociovaná s FFI, ale v prípade prítomnosti 129MV resp. VV vzniká klasický fenotyp CJCH (Schmitz *et al.* 2017). Takýto polymorfizmus následne ovplyvňuje fenotypový prejav, agresivitu ochorenia aj vek vzniku ochorenia. U väčšiny genetických variantov sa stretávame takmer so 100% penetranciou. Klinický obraz genetického variantu CJCH je totožný so sporadickou formou. Ochorenie ale môže vznikať v skoršom veku a mať rýchlejšiu progresiu. Charakteristická je vysoká inter- a intra- individuálna variabilita fenotypového prejavu a priebehu ochorenia.

Medzi genetické varianty zaraďujeme aj Gerstmann-Sträussler-Scheinkerovu chorobu. GSSCH je druhé najčastejšie z hereditárny priónových ochorení. Vo väčšine prípadov vzniká v dôsledku mutácie *PRNP* génu vedúcej k zámene prolínu (P) za leucín (L) na kodóne 102 (P102L). Medzi klinické prejavy patrí cerebelárna ataxia, tremor, parkinsonizmus, progresívny kognitívny deficit. V diagnostike MR mozgu zvyčajne neprináša významnejší prínos. Likvorologické vyšetrenie s využitím RT-QuIC dokáže zachytiť 90% pacientov s GSSCH.

Treťou z genetických variantov je familiárna fatálna insomnia (FFI), ktorej incidencia je extrémne zriedkavá, odhadovaná na 1:30 000 000. Ako už bolo uvedené, FFI je asociovaná s *missense* mutáciou *PRNP* génu vedúcou k zámene aspartátu (D) za asparagín (N) na kodóne 178 a fenotyp modifikujúcim polymorfizmom na kodóne 128 MM. Rozvoj prvých klinických ťažkostí je oproti ostatným prionózam v skoršom veku, medzi 30. a 60. rokom života, s relatívne dlhšou dobou prežívania (oproti CJCH) jeden až dva roky. Klinický obraz je

charakteristický poruchou spánkového cyklu. Na začiatku je prítomná hypersomnolencia (zvýšená ospalosť) v kombinácii s neuropsychiatrickými prejavmi. Progresiou ochorenia dochádza k redukcii celkového času spánku a dezorganizácii spánkového cyklu, ktorá v konečnom štádiu vedie až k epizódam soporu (hlboký stupeň útlmu vedomia). Okrem poruchy spánkového cyklu pacient majú aj autonómne prejavy, zahŕňajúce artériovú hypertenziu, zvýšenú telesnú teplotu, tachykardiu. Obdobne ako u ostatných prionóz sú prítomné aj extrapyramídové prejavy a poruchy rovnováhy. Pri diagnostike má dominantné miesto genetické a polysomnografické vyšetrenie (Baldwin *et* Correll, 2019).

5.7.3. ZÍSKANÉ PRIONÓZY

Historicky najznámejšou získanou prionózou je ochorenie kuru. Toto ochorenie sa vyskytovalo u domorodcov v Papui Novej Guinei. Slovo kuru v ich lokálnom jazyku znamená triasť sa a nakoľko to bol hlavný prejav ochorenia, získalo po ňom aj pomenovanie. Šírenie ochorenia bolo spôsobené endokanibalizmom, kedy hlavne ženy a deti konzumovali mŕtve telá v rámci rituálu smútenia za pozostalým. Kuru je charakterizované rýchlo progredujúcim cerebelárnym syndrómom s tremorom postihujúcim hlavu, trup a dolné končatiny. V terminálnych štádiách uvedené prejavy vedú k imobilite, ku ktorej sa pridružuje demencia, dysfágia a dyzartria. Pacienti zvyčajne umierajú do 3 mesiacov až dvoch rokov od vzniku prvých prejavov (Eggenberger, 2007).

Iatrogénny prenos prionóz predstavuje veľmi vzácny prenos pri invazívnych/operačných výkonoch. S prvými informáciami sa stretávame v roku 1970 pri transplantácii kontaminovaných rohoviek. V neskoršom období pribúdajú informácie o kontaminácii prípravkov s rastovým hormónom a štepov z *dura mater*. Klinický prejav iatrogénnej formy je podobný sporadickej forme v rýchlosti progresie demencie, prítomnosti ataxie a extrapyramídových prejavov.

Špecifickým prípadom je variantná CJCH popísaná v 1996. Vznikla v dôsledku konzumácie hovädzieho dobytka nakazeného bovinnou spongiformnou encefalopatiou (BSE) vo Veľkej Británii. Ochorenie začína neuropsychiatrickými prejavmi ku ktorým sa v priebehu ochorenia pridáva ataxia a abnormálne pohyby. Diagnostiku komplikuje nepriekaznosť EEG a likvorologického vyšetrenia. Najdôležitejšie postavenie v diagnostike má MR mozgu, kde sú prítomné typické hyperintenzity v talame (tzv. príznak pulvinaru (*pulvinar thalami*)). Tieto zmeny boli popísané u 90% pacientov. Na definitívne stanovenie diagnózy je nevyhnutné nekroptické vyšetrenie. Nakoľko ide o získaný variant, histomorfologické zmeny sú prítomné aj v lymforetikulárnom systéme a v diagnostike môže byť využitá aj biopsia z krčných mandlí.

Variantná CJCH je aktuálne v dôsledku zlepšenia výrobných procesov v mäso-spracujúcom priemysle viac-menej eradikovaná (Baldwin *et* Correll, 2019). V roku 2021 bol podľa výročnej správy ECDPC (European Centre for Disease Prevention and Control) potvrdený jediný prípad vCJCH, pričom do júla 2021 (teda za 25 rokov od opísania prvého prípadu vCJCH vo Veľkej Británii) bolo celosvetovo zaznamenaných 232 prípadov potvrdenej alebo suspektnej vCJCH. Najviac prípadov bolo zaznamenaných vo Veľkej Británii (178) a Francúzsku (28).

Špeciálnu kapitolu predstavujú prípady nakazenia sa patogénnym priónom pri práci v laboratóriu. V júli 2021 Francúzsko zaviedlo trojmesačné moratórium na prácu s priónmi v reakcii na diagnostikovanie variantnej CJCH u bývalého zamestnanca laboratória študujúceho priónové ochorenia a na smrť Émilie Jaumain, doktorandky, ktorá sa nakazila patogénnym priónom pri úraze v laboratóriu, a u ktorej v dôsledku toho vznikla vCJCH. Émilie Jaumain sa poranila laboratórnymi kliešťami v máji roku 2010 pri čistení kryostatu, v ktorom boli uskladnené mozgy transgénnych myší nadexprimujúcich ľudský priónový proteín. Aj napriek použitiu dvoch párov rukavíc kliešte prenikli do tkaniva jej palca. Sedem rokov od úrazu začala Émilie Jaumain pociťovať prvé neurologické príznaky. Začiatkom roku 2019 bola u nej diagnostikovaná vCJCH. Émilie zomrela tri mesiace po stanovení diagnózy za necelých desať rokov od pracovného úrazu (https://en.wikipedia.org/wiki/2021_French_moratorium_on_prion_research).

6. EXTRAPYRAMÍDOVÉ OCHORENIA – POHYBOVÉ OCHORENIA

Extrapyramídové ochorenia predstavujú skupinu ochorení, ktorých vznik bol klasicky považovaný za dôsledok narušenia funkcie bazálnych ganglií a s nimi asociovaných neuronálnych dráh, ktoré sa podieľajú na tvorbe, kontrole a koordinácii pohybov. V súčasnosti však pribúdajú poznatky o zapojení mnohých ďalších anatomických štruktúr, ich vzájomnej integrácii a zložitosti riadenia pohybu. Z tohto dôvodu sa pojem extrapyramídové ochorenia dostáva do úzadia a je nahradzovaný novším a presnejším termínom, ktorý reflektuje súčasne poznatky – pohybové ochorenia (z anglického *movement disorders)*.

Tieto ochorenia delíme na základe dominujúcich klinických príznakov do dvoch hlavných skupín:

1. Hypokinetické ochorenia, ktoré sú charakterizované stratou/redukciou vôľových/automatických pohybov. Typickým syndrómom u tejto skupiny ochorení je parkinsonizmus (hypertonicko-hypokinetický syndróm), ktorý sa prejavuje

zvýšením svalového tonusu, spomalením pohybov či znížením rozsahu pohybov. Z etiologického hľadiska sa s parkinsonizmom stretávame u Parkinsonovej choroby, ale aj pri skupine ochorení označovaných ako atypické parkinsonské syndrómy alebo aj parkinson plus syndrómy.

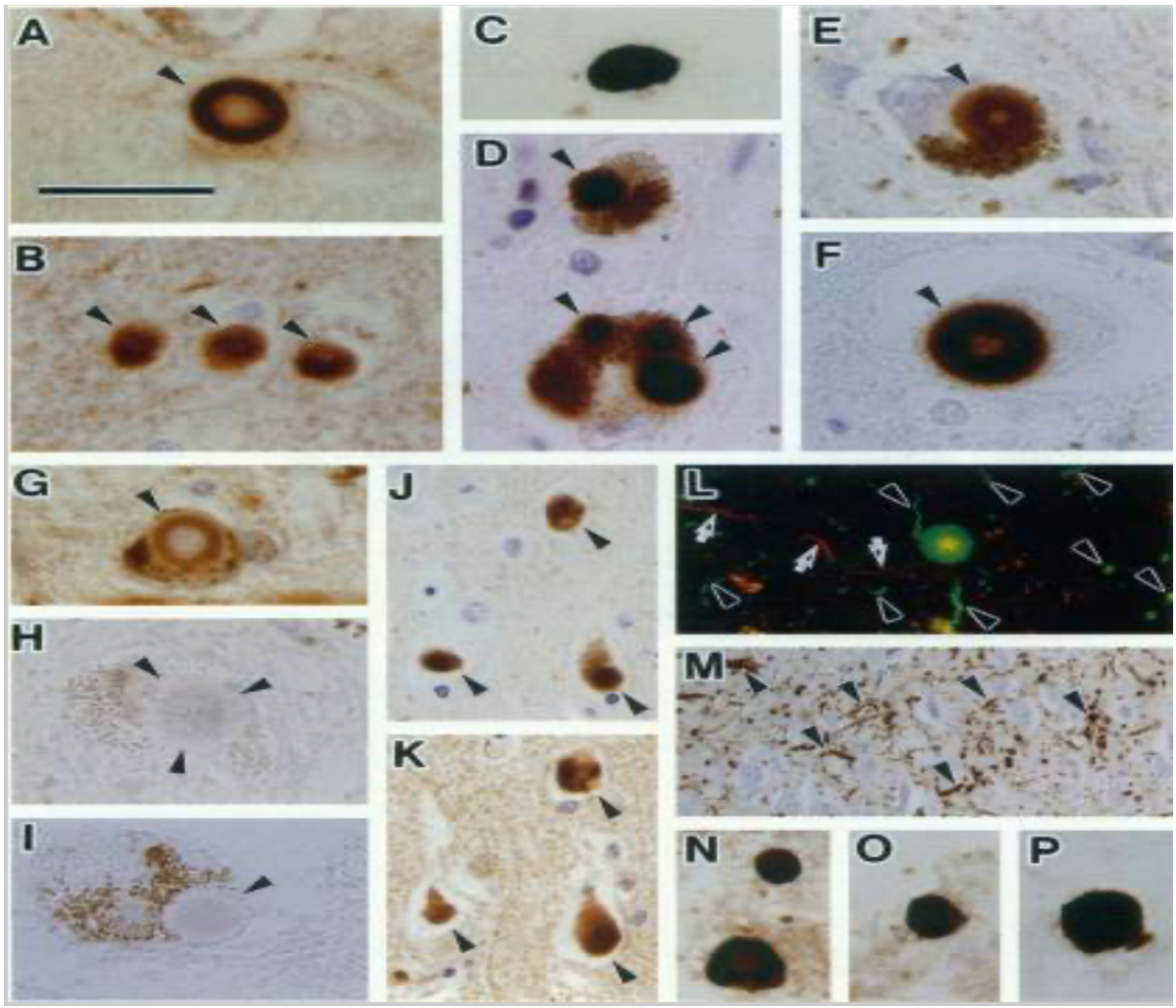
2. Hyperkinetické ochorenia sú naopak charakteristické nadmernými, abnormálnymi pohybmi. Príkladom je chorea (v gréčtine toto slovo znamená tancovať), ktorú tvoria náhodné, mimovôľové pohyby horných a dolných končatín a aj tváre, pri ktorých pacient vyzerá akoby tancoval. Chorea je typickým príznakom napríklad pri Huntingtonovej chorobe. Ďalším prejavom je tremor, teda rytmický oscilačný pohyb časti tela (napríklad rúk). Tremor patrí medzi najčastejšie hyperkinetické príznaky a vyskytuje sa pri mnohých ochoreniach (PCH, esenciálny tras, akcentovaný fyziologický tras). Myoklonus je rýchly, krátky svalový zášklb, ktorý môže byť prítomný pri metabolických ochoreniach (Wilsonová choroba), ale aj napríklad priónových a iných ochoreniach. Dystónia predstavuje mimovoľnú kontrakciu agonistov a antagonistov, ktorá vedie k abnormálnemu držania tela alebo končatín. Môže sa vyskytovať vo forme napríklad krčnej dystónie (*torticollis*), alebo ako súčasť iných ochorení (Wilsonova choroba, po cievnej mozgovej príhode) (Mo *et* Ebrahimi-Fakhari, 2023). Tiky sú špecifickou skupinou. Jedná sa o náhle, stereotypické, bezučeľové, čiastočne vôľou ovládateľné pohyby/vokalizácie. Ich vykonanie je sprevádzané uvoľnením vnútorného napätia, mnohokrát sa počas dňa opakujú a môžu narušovať každodenné fungovanie jedinca (Fiala, 2011).

Identifikácia jednotlivých pohybových príznakov je zásadná pre správnu diagnostiku, voľbu liečby a stanovenie prognózy pacienta. Vzhľadom na široké spektrum pohybových ochorení a rozsiahlu variabilitu s nimi asociovaných prejavov, v ďalšom texte sa podrobnejšie venujeme len vybraným zástupcom zo skupiny pohybových ochorení.

6.1. PARKINSONOVA CHOROBA

Parkinsonova choroba (PCH) je progresívne neurodegeneratívne ochorenie, pre ktoré je charakteristické ukladanie patologického α-synukleínu do oblasti *substantia nigra - pars compacta* v mozgovom kmeni, čo vedie k narušeniu dopaminergnej neurotransmisie. S prvým opisom klinických ťažkostí sa stretávame v roku 1817 v slávnej práci „Essay on shaking palsy“

publikovanej Jamesom Parkinsonom. Patomorfologický základ ochorenia nebol objasnený až do roku 1912, kedy Frederick Lewy opísal intracytoplazmatické inklúzie tzv. Lewyho telieska (Obr. 28A-P). Tie sa následne stali patognomickou známkou PCH. Až po niekoľkých následných dekádach nastalo hlbšie pochopenie súvislosti dopamínergnej insuficiencie a rozvoja príznakov PCH, čo viedlo k objavu zlatého liečebného štandardu PCH levodopou.

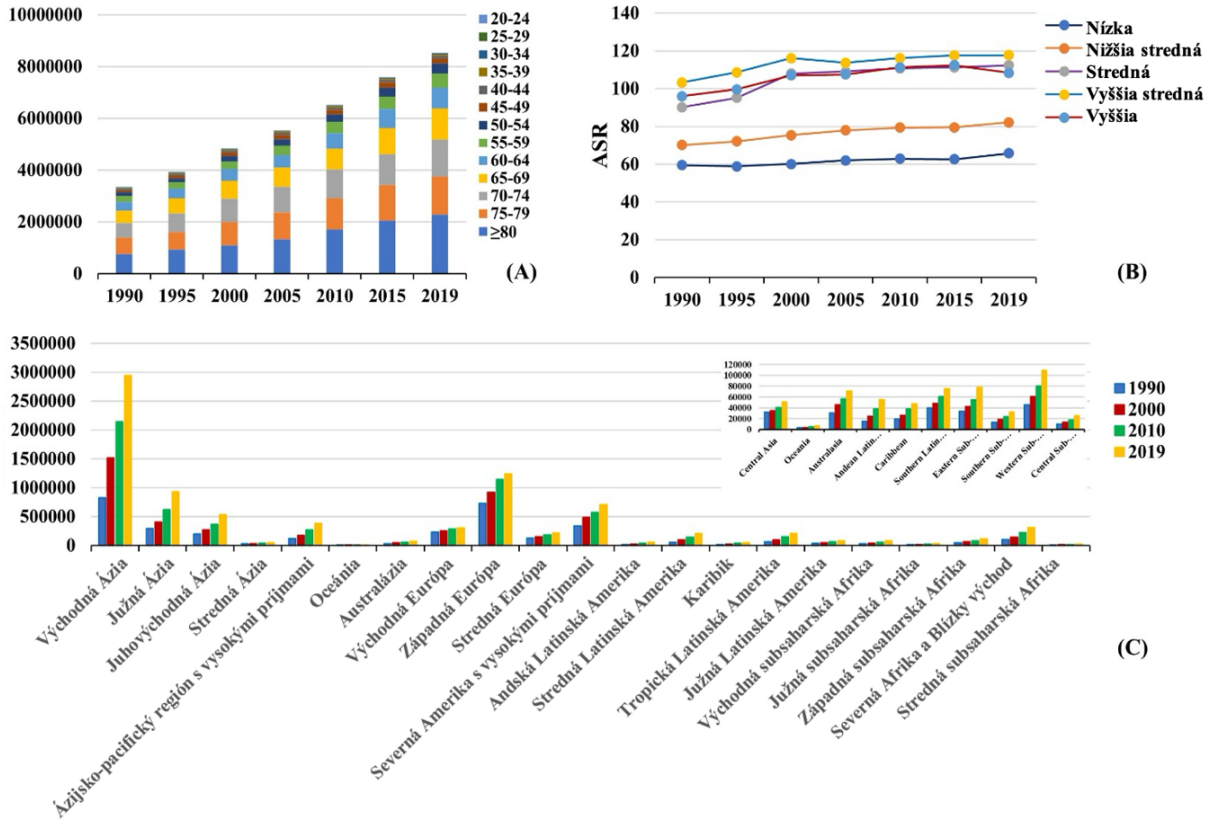


Obrázok 28. Mikroskopický obraz imunohistochemicky značených Lewyho teliesok. Lewyho telieska (LT) v pigmentovaných neurónoch *substantia nigra* (A, D, E a G-I), ako aj v neurónoch Edinger-Westphalovho jadra (F) a LT v neurónoch cingulárnej kôry (B, J a K). Neokortex temporálneho laloku pri DLT (L) je dvojito zafarbený protilátkami proti tau proteínu (červená fluorescencia) a protilátkami proti α-synukleínu (zelená fluorescencia). V oblasti hipokampu (M) v mozgu s DLT patológiou sú LT, ako aj neurity, pozitívne na α-synukleín (zelená fluorescencia). Izolované kortikálne LT značené prostredníctvom monoklonálnej protilátky LB509 (C), antiséra 259 (N), 77 (O) a anti-ubiquitínu (P). Prevzaté a upravené podľa Baba *et al.,* 1998.

Etiopatogenéza PCH je aktuálne veľmi diskutovaná téma, pričom za kľúčové považujeme genetické faktory, environmentálne faktory, faktory životosprávy a ich kombinácie. Najdôležitejším rizikovým faktorom pre nástup PCH je vek. Najvyššia prevalencia je v populácii seniorov nad 60 rokov. Medzi rizikové faktory okrem veku radíme expozíciu pesticídom, ťažkým kovom, život v rurálnom prostredí, zamestnanie v agropriemysle a mnohé ďalšie. K protektívnym faktorom radíme fajčenie cigariet alebo konzumácia kofeínu. Napríklad aj užívanie ibuprofénu a zvýšená koncentrácia kyseliny močovej v krvi sú asociované s protektívnym účinkom voči PCH (Jankovic *et* Tan, 2020).

6.1.1. EPIDEMIOLÓGIA PARKINSONOVEJ CHOROBY

Parkinsonová choroba je druhým najčastejším neurodegeneratívnym ochorením po ACH. V posledných rokoch má PCH najrýchlejší nárast v prevalencii a invalidizácii z pomedzi všetkých neurologických ochorení. Tento trend je celosvetový. V populácii ľudí vo veku nad 60 rokov je prevalencia PCH približne 1%. V roku 2021 bolo celosvetovo registrovaných okolo 11770000 ľudí s PCH, pričom incidencia štandardizovaná podľa veku (ASR z anglického *age-standardized rate*), prevalencia a roky života stratene kvôli zdravotnej nespôsobilosti (DALY z anglického *disability adjusted life years*) oproti minulosti rástli na 15,63/100000, 138,63/100000 a 89,59/100000 (Luo et al., 2025).



Obrázok 29. Distribúcia prevalencie Parkinsonovej choroby podľa vekových skupín, sociálno-demografického indexu (SDI) a geografických regiónov. Panel (A) zobrazuje počet prípadov podľa vekových skupín, pričom je viditeľný rastúci trend v počte prípadov u osôb nad 80 rokov (modrá farba). Panel (B) zobrazuje ASR zohľadňujúcu rozdiely vo vekovej štruktúre populácie. Najvyššia je v oblastiach s vysokým SDI, čo znamená, že v ekonomicky vyspelejších regiónoch je Parkinsonová choroba diagnostikovaná častejšie. Panel (C) zobrazuje počet prípadov podľa geografických regiónov. Ten bol najvyšší v roku 2019 vo Východnej Ázii. Významný nárast je viditeľný aj v Južnej Ázii a Severnej Amerike. V oblastiach ako Afrika a Karibik je počet prípadov nižší, čo pravdepodobne súvisí aj s obmedzeným prístupom k diagnostike. Prevzaté a upravené z Ou *et al.,* 2021.

V dostupných meta-analýzach, je prevalencia vo vekovej skupine 40-49 rokov 41:100000; v skupine 50-59 rokov 107:100000; 60-69 rokov 425:100000 a nad 80 rokov až 1903:100000. Dlhodobým trendom je mierne zvýšená prevalencia u mužov než u žien, hoci na Slovensku je situácia opačná. Z celosvetových dát je zjavná rapídne stúpajúca prevalencia PCH v Ázii v porovnaní so Severnou Amerikou, Európou a Austráliou (Obr. 29). Z hľadiska veku vo všetkých krajinách prevláda rastúci trend, ktorý koreluje so starnutím populácie. Vrchol dosahuje vo vekovej skupine 70-79 rokov. Zaujímavosťou je nižšia prevalencia PCH u žien vo veku 50-59 rokov, a zároveň, pokiaľ u týchto pacientiek nastane rozvoj PCH, majú benígnejší

fenotyp s menším množstvom motorických fluktuácií. Tento protektívny efekt sa pripisuje estrogénom, ktoré vedú k vyšším hladinám dopamínu v striate (Pringsheim *et al.,* 2014). Informácie o mortalite na celosvetovej úrovni sú dodnes nedostatočne zharmonizované. Odhaduje sa, že celosvetovo bolo v období rokov 1994-2019 viac než jeden milión úmrtí v dôsledku PCH, pričom vzostup v mortalite bol zaznamenaný pre obe pohlavia. Napríklad, v Európe v období rokov 2013-2019 najvyššiu mortalitu zaznamenali v Rakúsku, Grécku, Nemecku, Fínsku a Veľkej Británii. Predpokladaná mortalita v rozvinutých krajinách je 4,43:100000 obyvateľov a v menej rozvinutých krajinách 1,12:100000 (Lampropoulos *et al.,* 2022).

V slovenskej populácii bola prevalencia PCH v roku 2016 približne 412 pacientov:100000 obyvateľov. Podľa Národného centra zdravotníckych informácii, počet pacientov s PCH sledovaných v neurologických ambulanciách v rokoch 2013-2021 sa pohyboval medzi 19000 až 26000. Novo diagnostikovaných pacientov v roku 2019 bolo približne 4590 (http://www.nczi.sk).

Rapídne zmeny v epidemiológii PCH môžeme pripísať viacerým faktorom. Najdôležitejším je v globálnom meradle starnutie populácií. Nemenej dôležitými faktormi sú zlepšenie dostupnosti zdravotnej starostlivosti, správna a skoršia diagnostika PCH, a rozvoj terapeutických modalít. So štatistickými dátami môže interferovať rozvoj chronických ochorení spájaných s vyšším vekom, akými sú hypertenzia, *diabetes mellitus*, kardiovaskulárne ochorenia. Tieto ochorenia v nemalej miere prispievajú k zvýšenej mortalite pacientov (Lampropoulos *et al.,* 2022).

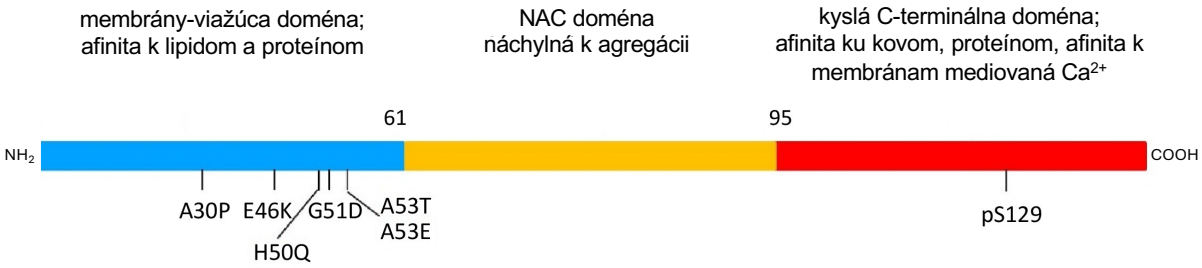
6.1.2. PATOFYZIOLÓGIA PARKINSONOVEJ CHOROBY

Príčinou rozvoja jednotlivých prejavov PCH je strata neurónov v oblasti mozgového kmeňa, a to najmä v *substantia nigra-pars compacta*. Táto strata je podmienená ukladaním patologicky zmeneného α-synukleínu. Jeho agregácia a ukladanie nie je exkluzívne len pre PCH, ale je prítomné aj u ďalších ochorení, ktoré sumárne označujeme synukleínopatie. Zaraďujeme sem napríklad multisystémovú atrofiu (MSA), demenciu s Lewyho telieskami (DLT) a ďalšie.

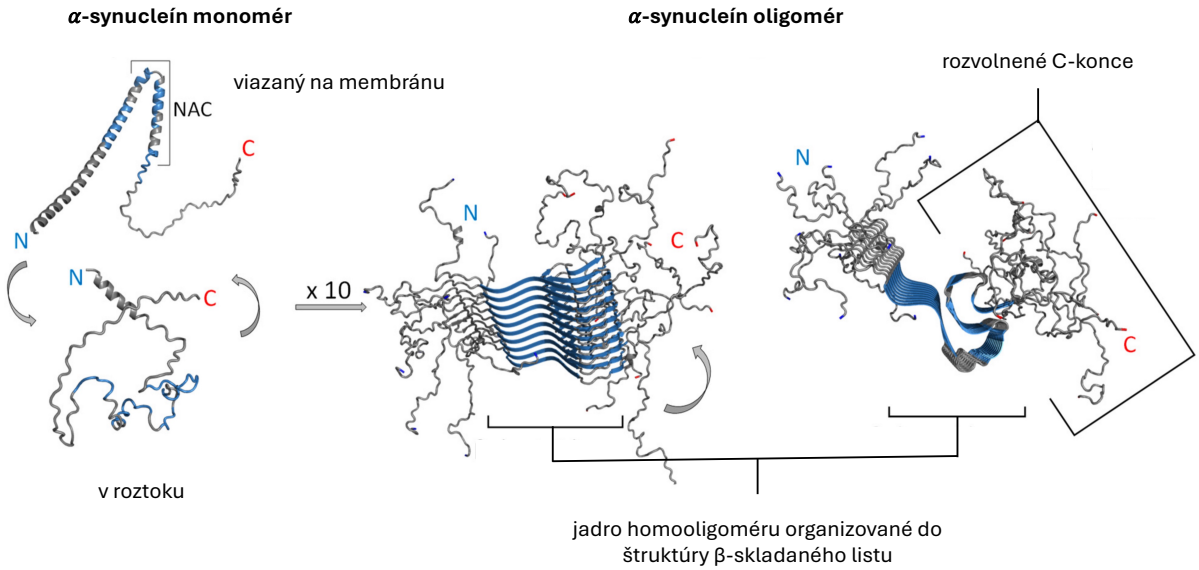
6.1.2.1. α-SYNUKLEÍN

α-synukleín je ubikvitárný proteín CNS, ktorý je v neurónoch lokalizovaný prevažne v presynaptickom regióne. Okrem cytoplazmy môže byť α-synukleín prítomný aj v jadre, pričom

existujú dôkazy aj o jeho prítomnosti v mitochondriách. α-synukleín pozostáva zo 140 aminokyselín. V štruktúre α-synukleín rozoznávame tri domény: amfipatickú membrány-viažúcu doménu, hydrofóbnu NAC (z anglického *non-amyloid-component*) doménu predisponujúcu k agregácii a kyslú C-terminálnu doménu (Obr. 30). Za fyziologických okolností má monomérny α-synukleín v cytoplazme neusporiadanú vláknitú štruktúru. Po naviazaní na synaptické vezikuly, alebo iné biomembrány nadobúda doména interagujúca s biomembránou helikálnu štruktúru (Obr. 31). Za patologických okolností dochádza ku agregácii α-synukleínu, ktorá vedie k vytváraniu oligomérnych komplexov so štruktúrou β-skladaného listu a tvorbe protofibríl a fibríl, ktorých akumulácia vedie k neurotoxicite až smrti neurónov (Obr. 31).



Obrázok 30. Organizácia domén α-synukleínu. Domény sú odlíšené farebne. V N-terminálnej membrány-viažúcej doméne sú znázornené aminokyselinové zámeny vedúce k autozomálne dominantne dedenej PCH. Znázornený je aj serín v pozícii 129. Zvýšená hladina α-synukleínu fosforylovaného na S129 je považovaná za marker PCH. Prevzaté a upravené podľa *Stephens et al.*, 2019.



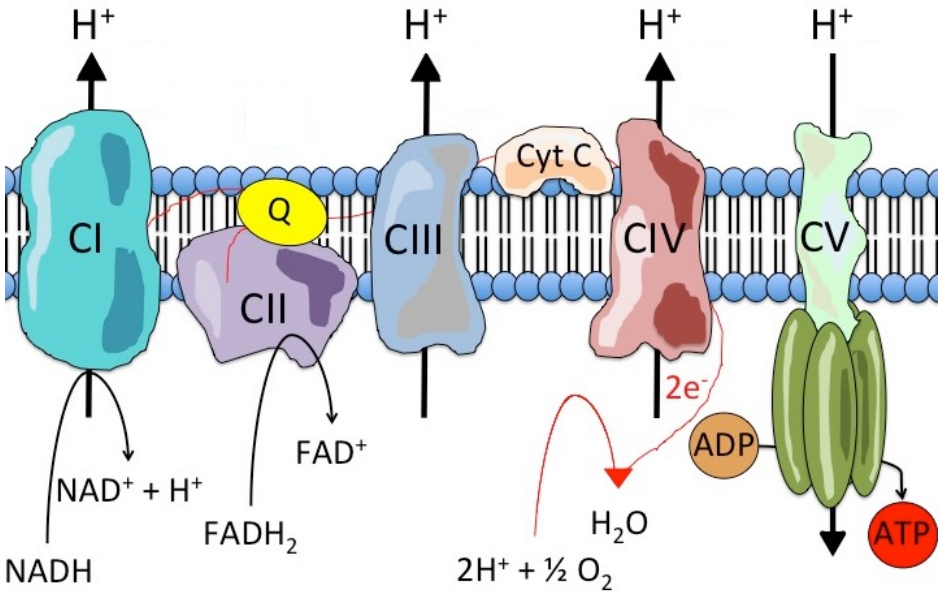
Obrázok 31. Trojrozmerné modely monomérov α- synukleínu (membránovo viazaných a neštruktúrovaných vo vodnom roztoku) a oligomérov α- synukleínu (čelný a bočný pohľad). Aminokyselinové zvyšky zapojené do intermolekulárnych interakcií v oligoméroch, (tvoria jadro oligoméru organizované do štruktúry β-skladaného listu) sú znázornené modrou farbou. N-koncové oblasti monomérov sú označené modrou farbou, zatiaľ čo C-konce sú označené červenou farbou. Prevzaté a upravené podľa Vidović *et* Rikalovic, 2022.

Doposiaľ nie je funkcia α-synukleínu úplne pochopená. Predpokladá sa však, že hrá dôležitú úlohu v synaptickom prenose – regulácii jeho aktivity, synaptickej plasticite, uvoľňovaní neurotransmiterov a dopamínovom metabolizme. α-synukleín inhibuje dopamínovú syntézu tak, že inhibuje expresiu a aktivitu tyrozín hydroxylázy (Cheng *et al.,* 2011). V presynaptických zakončeniach plní na presynaptické vezikuly-viazaná forma α-synukleínu pravdepodobne funkciu šaperonu SNARE komplexov (Wang *et al.,* 2024). α-synukleín má tiež antiapototické vlastnosti (Li *et* Lee, 2005; Burré, 2015).

6.1.2.2. MITOCHONDRIE V ETIOPATOGENÉZE PARKINSONOVEJ CHOROBY

Kľúčová úloha mitochondrií v etiopatogenéze PCH bola ukázaná v animálnych modeloch vystavených metyl-fenyl-tetrahydropyridínu (MPTP) alebo rotenónu (komerčný názov Pestanal). MPTP bol náhodne objavený ako kontaminant syntetického heroínu. Pôsobí selektívne toxicky na nigostriatálne neuróny, pričom inhibuje komplex I elektrón-transportného (dýchacieho) reťazca (ETR, Obr. 32) a alfa-ketoglutarát dehydrogenázu. Rotenón je v prírode sa vyskytujúci izoflavonoid (v niektorých druhoch bôbovitých rastlín (*Fabaceae*)). Používa sa ako pesticíd, piscicíd a v EU je jeho použitie prísne regulované. Podobne ako MPTP inhibuje komplex I dýchacieho reťazca. Chronické pôsobenie MPTP a rotenónu v animálnych modeloch indukuje rozvoj parkinsonského syndrómu, a práve toto zistenie viedlo k hypotéze, že mitochondriálna dysfunkcia je úzko prepojená s nástupom a progresiou PCH. Táto hypotéza bola u ľudí potvrdená zistením, že dopaminergné neuróny pacientov s PCH majú zníženú aktivitu komplexu I. Gonzáles-Rodriguéz *et al.* (2021) demonštrovali v myšacom modeli, že znefunkčnenie komplexu I vedie k Warburgovmu posunu v metabolizme, ktorý umožňuje prežitie neurónov. Zároveň toto znefunkčnenie spúšťa progresívnu stratu dopamínergného fenotypu, ktorá sa začína v nigrostriatálnych axónoch. Tento axonálny deficit bol sprevádzaný deficitom motorického učenia a deficitom jemnej motoriky, ale nie typickým parkinsonizmom reagujúcim na levodopu, ktorý sa objavil až po strate produkcie dopamínu v *substantia nigra*. Takže samotná dysfunkcia komplexu I je dostatočná na to, aby spôsobila v myšacom modeli

progresívny parkinsonizmus podobný ľudskému, pri ktorom strata uvoľňovania nigrálneho dopamínu kriticky prispieva k motorickej dysfunkcii. To je v protiklade so súčasnou paradigmou PCH (Gonzáles-Rodriguéz *et al.*, 2021).

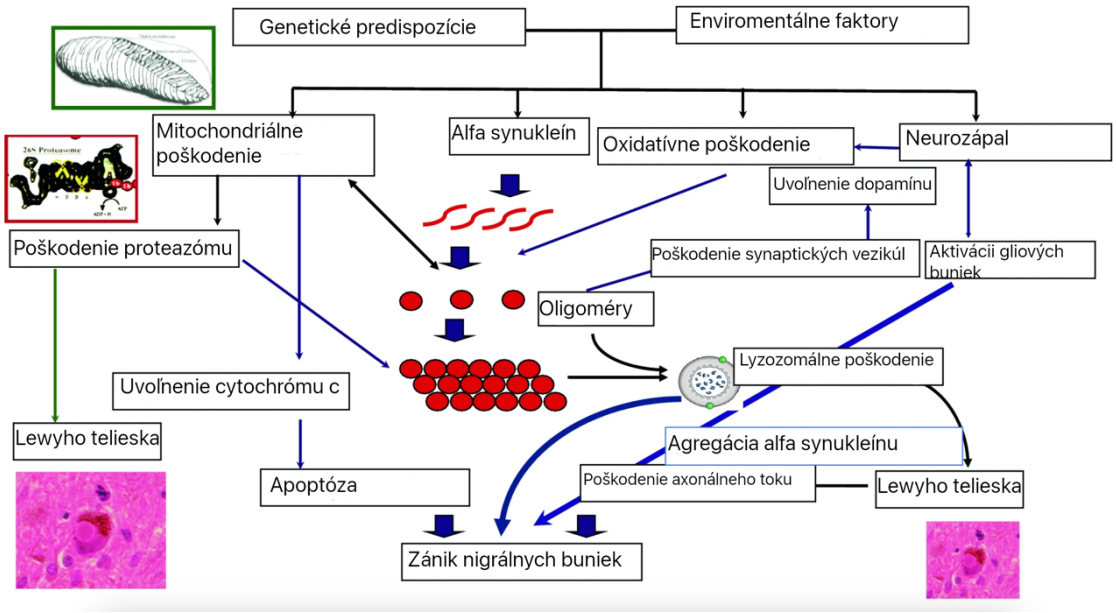


Obrázok 32. Schématické znázornenie elektrón-transportného reťazca (ETR), ktorý je lokalizovaný vo vnútornej membráne mitochondrií. CV je mitochondriálna H^+-ATPáza (protónová pumpa), ktorá transportom H^+ v smere jeho koncentračného gradientu (medzimembránový priestor → matrix) generuje energiu potrebnú na syntézu ATP z ADP. Inhibovanie CI s MPTP alebo rotenónom znižuje efektivitu elektrónového prenosu dýchacím reťazcom a syntéza ATP sa stáva nevýkonnou. Takto poškodené mitochondrie rozvracajú energetickú homeostázu v bunke, a ak nie sú sanované, indukujú procesy vedúce k smrti bunky. Obrázok je z archívu autorov.

6.1.2.3. OSTATNÉ PATOLOGICKÉ MECHANIZMY V PARKINSONOVEJ CHOROBE

Narušenie ETR mitochondrie (Obr. 32) vedie ku aktivácii mitochondriálnej apoptickej dráhy. Predpokladanou udalosťou vedúcou k zániku dopaminergných neurónov je uvoľnenie cytochrómu c z dôvodu narušenia mitochondriálnej homeostázy. Uvoľnený cytochróm c aktivuje proteázu aktivujúci faktor 1 (Apaf-1) a v ďalšom slede prokaspázu 9 (oba proteíny sú integrálnou súčasťou apoptozómu) a kaspázu 3 ako koncový efektor iniciujúci bunkovú smrť. Ďalší dôležitý mechanizmus bol objasnený po odhalení funkcie Parkinu ako E3 ubikvitín ligázy, ktorá katalyzuje polyubikvitináciu proteínov vonkajšej mitochondralnej membrány (Tom20, Tom40, Tom70 a Omp25) a mediuje ich proteazómovú degradáciu (Obr. 19, str. 44), a zároveň indukuje mitofágiu (Yoshii *et al.,* 2011). Práve narušenie ubikvitinácie a degradácie

proteínov je jedným z patologických mechanizmov vedúcich k rozvoju PCH *(Mochizuki 2024)*. K ďalším pato-molekulárnym fenoménom vedúcim k vzniku PCH patrí zvýšený oxidatívny stres, znefunkčnenie mechanizmu autofágie/mitofágie, chronický zápal a napríklad aj narušená homeostáza vápnika a horčíka v dopaminergných neurónoch. Obrázok 33 znázorňuje model patogenézy idiopatickej formy PCH.



Obrázok 33. Model patogenézy sporadickej Parkinsonovej choroby. Pri Parkinsonovej chorobe sa predpokladá, že kľúčovú úlohu v poškodení dopaminergných neurónov zohráva viacero navzájom prepojených patologických procesov. Mitochondriálna dysfunkcia vedie k nedostatočnej produkcii energie a zvýšenej tvorbe reaktívnych foriem kyslíka (zvýšený oxidatívny stres). Hromadenie železa v mozgových bunkách môže katalyzovať tvorbu voľných radikálov, čo zvyšuje mieru poškodenia bunkových štruktúr. Zvýšený oxidatívny stres (stav nerovnováhy medzi tvorbou voľných radikálov a schopnosťou buniek ich neutralizovať) vedie k poškodeniu bielkovín, lipidov aj DNA. Neurozápal **a** dysfunkcia proteazómu prispievajú k agregácii α-synukleínu a tvorbe Lewyho teliesok. Prevzaté a upravené podľa Mochizuki, 2024.

6.1.3. ŠÍRENIE α-SYNUKLEÍNU – BRAAKOVA KLASIFIKÁCIA

Ukladanie α-synukleínu len v oblasti *substancia nigra* dostatočne nevysvetľuje celú plejádu motorických a nemotorických prejavov PCH. Depozity α-synukleínu však boli detegované okrem *substancia nigra* aj v ďalších štruktúrach CNS a PNS pacientov s PCH. Priekopníkom v oblasti histopatológie a patomorfológie PCH je profesor Heiko Braak, ktorý formuloval v roku 2007 tzv. „*double-hit*“ hypotézu (hypotézu „dvojitého úderu“) (Hawkes *et*

al., 2007). Táto predpokladá iniciálnu akumuláciu α-synukleínu v enterickom nervovom systéme (ENS) a olfaktorickom bulbe v dôsledku pôsobenia neznámeho neurotropného patogénu. Na základe svojej práce s nekroptickými vzorkami vytvoril odstupňovanie progresie PCH založené na šírení patogénneho α-synukleínu v mozgu a postuloval, že hlavným dejiskom patologického procesu je dolná časť mozgového kmeňa.

Progresia patologických zmien v mozgu prebieha postupným šírením so začiatkom v dorzálnom motorickom jadre *nervus vagus* a čuchových jadrách (Obr. 34). Následne postupuje do oblasti mozgového kmeňa až mozgovej kôry (anteromediálny temporálny mezokortex → neokortex). Takýto špecifický morfologický obraz sa následne stal základom pre klasifikáciu do nasledovných štádií (Braak *et al.,* 2003):

I. patologický proces ohraničený na *medulla oblongata* (motorické jadro *nervus* IX.,X.) a *zona reticularis intermedia*.

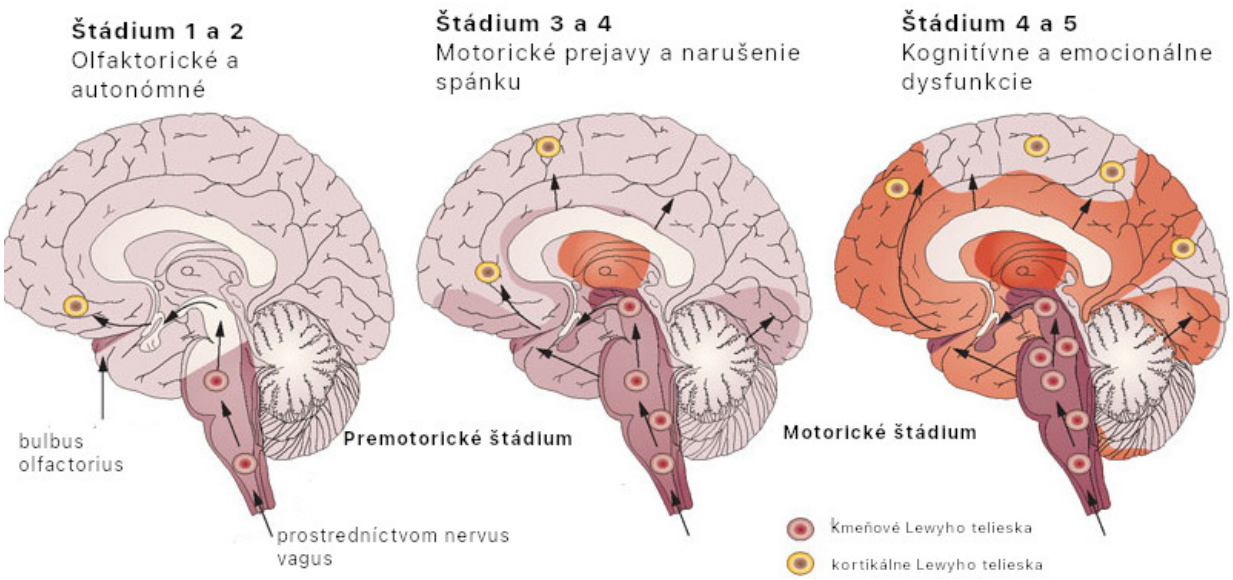
II. postihnutie kaudálnych rafeálnych jadier, retikulárnej formácie a *locus coeruleus*.

III. šírenie do oblasti mezencefala, najmä *substantia nigra pars compacta*.

IV. kortikálne šírenie, iniciálne izolovane v oblasti temporálneho laloka (tzv. transentorhinálny kortex).

V. postihnutie neokortexu a prefrontálnej kôry.

VI. globálne postihnutie vrátane senzitívnych a motorických kortikálnych oblastí.



Obrázok 34. Grafické znázornenie Braakovej klasifikácie. Prevzaté a upravené podľa Doty, 2001.

Samostatný mechanizmus šírenia patologického procesu je stále nedostatočne objasnený. Braaková klasifikácia vychádza z predpokladu šírenia patologického procesu z neurónu na neurón prostredníctvom anatomických dráh prepájajúcich jednotlivé štruktúry mozgu. Braak pritom predpokladal, že pre patologický proces je kauzálny neurotropný agens/patogén, pravdepodobne vírus, ktorý v počiatku ochorenia infikuje autonómny nervový systém a olfaktorický bulbus. Následne sa potom šíri do ďalších oblastí CNS. Dunning a kolektív v práci z roku 2012 ukázali, že nie neurotropný vírus, ale patogénne formy α-synukleínu, ktoré sa správajú podobne ako prión (Brundin *et* Melki, 2017), sú zodpovedné za transneuronálne šírenie ochorenia. Patologický α-synukleín sa do zdravého neurónu dostáva prostredníctvom endocytózy, kde funguje ako „seed" (zárodok), teda agregačné jadro a templát pre *misfolding* nepatogénnych monomérov α-synukleínu. Z novo infikovaného neurónu sa patogénny α-synukleín šíri ďalej na zdravé neuróny. Takéto šírenie prebieha v horizonte rokov, ba až dekád, kým sa objavia prvé klinické prejavy. Najskôr vo forme nemotorických prejavov, ktoré predchádzajú motorické často aj o jednu dekádu. Otázna dodnes ostáva existencia rôznych variantov patogénneho α-synukleínu v patogenéze rôznych synukleínopatií. Na experimentálnych modeloch bolo ukázané, že pokiaľ injektujeme do mozgu vzorky z jednotlivých synukleínopatií, dochádza k rozvoju zmien zodpovedajúcich tomu typu synukleínopatie, ktorej vzorka bola injektovaná.

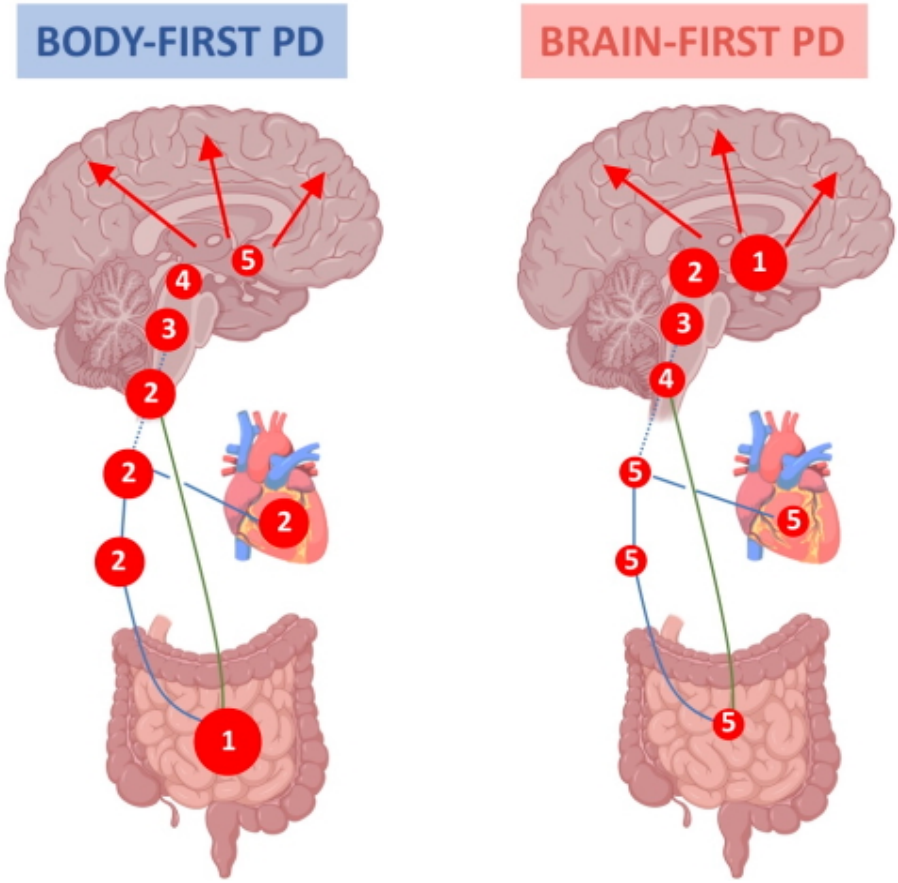
6.1.3.1. „*BRAIN-FIRST*“ A „*BODY-FIRST*“ PODTYP PARKINSONOVEJ CHOROBY

V roku 2021 bol navrhnutý nový model PCH označovaný ako SOC model (z anglického *Synuclein Origin and Connectome*). Zavádza dve základne charakteristiky PCH, a to anatomickú lokalitu prvého ukladania α-synukleínových inklúzií a súčasne úlohu neurálneho konektómu, ktorý umožňuje šírenie patologického procesu v CNS. Tento model predpokladá, že prvé α-synukleín obsahujúce inklúzie sa iniciálne nachádzajú v izolovaných alebo veľmi blízko lokalizovaných neurónoch so šírením najmä ipsilaterálne, rešpektujúc tak prirodzenú vlastnosť mozgu vytvárať ipsilaterálne spojenia. Predpokladá sa, že pomer medzi ipsilaterálnymi a kontralaterálnymi spojeniami v CNS je 100:1. Tieto miesta môžu byť v PNS („*body- first*“ model) alebo priamo v CNS, najmä oblasti amygdaly („*brain- first*“ model).

V prípade „*body-first*“ modelu (Obr. 35) nastáva ukladanie α-synukleínu v enterickom nervovom systéme. Následne sa šíri retrográdne do dorzálneho motorického jadra *nervus vagus* bilaterálne. Pregangliové parasympatikové motorické neuróny inervujú najmä ezofágus, žalúdok, rektosigmoidálnu časť hrubého čreva a v menšej miere tenké črevo. Patologický proces sa šíri prostredníctvom sympatikového konektómu do intermediolaterálnych jadrier miechy. V tomto prípade intracerebrálna patológia sa propaguje bilaterálne a symetricky od začiatku, nakoľko tráviaci trakt je inervovaný symetricky z pravého aj ľavého motorického jadra *nervus vagus*. Klinický obraz je tvorený dlhou prodromálnou fázou, pretože šírenie prebieha cez množstvo synaptických spojení kým dosiahne *substantia nigra*. Prodrómy vychádzajú z miesta poškodenia. Autonómny nervový systém je narušený ako prvý, preto prvými prejavmi sú zápcha, ortostatická hypotenzia, porucha správania v REM fáze spánku (RBD) a mnohé iné. Ďalšími príznakmi sú neuropsychiatrické prejavy, akými sú úzkosť alebo depresia, ktoré sú prevalentné v skupine pacientov s RBD. Motorické prejavy sú symetrické, množstvo α-synukleínu je vysoké a chorobné zmeny postihujú aj viacero neurotransmiterových systémov, čo prispieva k rozvoju demencie u pacientov s PCH. Väčšie množstvo α-synukleínu je podmienené veľkým množstvom štruktúr, ktoré podliehajú patologickému procesu, pokiaľ molekulárne patologické zmeny zasiahnu oblasť mozgového kmeňa a kôry.

Naopak „*brain-first*“ model (Obr. 35) predikuje iniciálne ukladanie α-synukleínových inklúzií priamo v CNS, a to najmä v amygdale. Následne sa patologický proces šíri unilaterálne a vedie k asymetrickému postihnutiu *substantia nigra*. Prodromálne štádium kvôli takémuto šíreniu ostáva krátke s rozvojom asymetrických motorických prejavov. Dĺžka tohto štádia je podmienená monosynaptickými spojeniami amygdaly a *substantia nigra*, ktoré umožňujú rýchle šírenie patologického procesu. Pacienti s predpokladaným „*brain-first*“ počiatkom

šírenia patológie môžu vykazovať len mierne známky asymetrie. Celkové množstvo α-synukleínu je pri „*brain-first*“ podtype PCH nižšie a zrejme aj preto rozvoj demencie býva v porovnaní s „*body-first*“ podtypom o niečo dlhší (Borghammer, 2021).



Obrázok 35. Schematické znázornenie šírenia patologického α-synukleínu. V prípade „*body-first*“ modelu je predpokladané šírenie patologického α-synukleínu z čreva (1) prostredníctvom sympatikového konektómu (2) do srdca a vágovou cestou do dorzálneho jadra *nervus vagus* v mozgovom kmeni (3). Takéto ascendentné šírenie najskôr postihuje *pons* až neskôr *substantia nigra*, čo vysvetľuje rozvoj RBD pred motorickými prejavmi. V prípade „*brain-first*“ modelu dochádza k šíreniu descendentne. Predpokladaným miestom iniciálnej α-synukleínovej patológie je *amygdala* a priľahlé štruktúry (vrátane *bulbus olfactorius*) (1). Následne proces postupuje do *substantia nigra* (2), mosta (3) a v menšej miere predĺženej miechy (4) a ANS (5). Prevzaté a upravené podľa Horsager *et al.,* 2020.

6.1.4. KLINICKÝ OBRAZ PARKINSONOVEJ CHOROBY

Klinický obraz je tvorený dvoma skupinami prejavov: nemotorickými a motorickými. Nemotorické prejavy často predchádzajú manifestácii motorických prejavov, a to aj o dekádu. Zároveň s niektorými sa stretávame aj v pokročilých štádiách, kedy jednotlivé motorické

prejavy sú už plne vyjadrené. Medzi nemotorické prejavy zaraďujeme autonómne dysfunkcie, kognitívne a neurobehaviorálne prejavy, senzorické abnormality a v neposlednom rade poruchy spánku.

6.1.4.1. NEMOTORICKÉ PREJAVY PARKINSONOVEJ CHOROBY

Autonómne dysfunkcie často predchádzajú motorické prejavy PCH. Ich prevalencia sa s progresiou ochorenia výrazne zvyšuje. Medzi autonómne dysfunkcie asociované s PCH radíme problémy s vyprázdňovaním močového mechúra, sexuálne dysfunkcie, poruchy peristaltiky a vyprázdňovania žalúdka/čriev, v neposlednom rade aj posturálnu hypotenziu.

Dysfunkcia močového mechúra zahŕňa nyktúriu (nárast frekvencie a urgencie mikcie). Regulácia močenia je závislá od autonómneho nervového systému a správnej funkcie bazálnych ganglií. Rozvoj ťažkostí s močením priamo súvisí so stratou dopaminergných neurónov v striate (Schapira *et al.,* 2017).

Sexuálne dysfunkcie môžu viesť u PCH pacientov ku zvýšenému alebo naopak zníženému libidu. Špecifické postavenie má hypersexualita, ktorá vzniká najčastejšie ako súčasť dopamínového dysregulačného syndrómu (Chaudhuri *et al.,* 2006). Jedná sa o syndróm podmienený dopamínergnou liečbou, kedy pacienti nadužívajú svoju medikáciu. Často býva spájaný aj s inými behaviorálnymi zmenami, a to najmä s poruchou kontroly impulzov zahŕňajúc punding - patologické stereotypné správanie prejavujúce sa napríklad zbieraním predmetov, opravovaním alebo ukladaním a organizovaním predmetov v domácnosti (O'Sullivan *et al.,* 2009).

Vo vzťahu ku gastrointestinálneho systému, s PCH-asociovaná dysfunkcia môže byť prítomná v celej dĺžke tráviaceho traktu. Najčastejšími prejavmi sú dysfágia, nadmerné slinenie, narušené vyprázdňovanie žalúdka a poruchy vyprázdňovania - a to najmä vo forme zápchy. Dôvod vzniku týchto ťažkostí dosiaľ nie je presne objasnený, predpokladá sa však vplyv agregovaného α-synukleín a poškodenie motorického jadra vágového nervu.

Z kardiovaskulárneho hľadiska prevláda u pacientov s PCH ortostatická hypotenzia a fluktuujúca artériová hypertenzia. Srdce je inervované sympatikom (adrenergné a noradrenergné vlákna) a parasympatikom (cholinergné vlákna), ktoré regulujú srdcovú frekvenciu a kontraktilitu. Markerom sympatikovej dysfunkcie je rozvoj ortostatickej hypotenzie, ktorej frekvencia u pacientov s PCH je odhadovaná medzi 30 - 58%. Ďalším prejavom je nočná (supinačná) hypertenzia. V pokročilých štádiách s rozvojom motorických fluktuácií bola pozorovaná aj hypertenzia so vzostupom srdcovej frekvencie, dominantne v off stavoch (Schapira *et al.,* 2017).

Neuropsychiatrické prejavy sú prítomné v ktoromkoľvek štádiu PCH. Dominujúcimi prejavmi sú úzkosť a depresia. Častokrát sú navzájom sa prekrývajúce. Úzkosť postihuje až 60% pacientov. Pridružené môžu byť aj panické ataky a/alebo sociálna fóbia. Častejšie býva prítomná u žien so včasným začiatkom ochorenia a u pacientov v pokročilom štádiu. Úzkosť predstavuje príznak, ktorý je často vyjadrený už v premotorickom štádiu PCH. V pokročilých štádiách dochádza s rozvojom fluktuácii ku akcentácii úzkosti. Depresia sa vyskytuje približne u 35% pacientov s PCH. Vo väčšine prípadov ide o depresiu mierneho stupňa s dominujúcou apatiou a anhedóniou. Rozvoj depresie môže jednak súvisieť s rozvojom PCH, ale môže byť aj reakciou na obmedzenia spojené s týmto ochorením, samostatný fenomén alebo kombinácia všetkého uvedeného. Aktuálne existuje určitá kontroverzia v názoroch na patofyziologický mechanizmus rozvoja depresie. Pôvodne názory vychádzali z predpokladu narušenia serotonínergnej transmisie so stratou neurónov v rafeálnych jadrách. Avšak neskôr bolo ukázané, že populácie neurónov v dorzálnom rafeálnom jadre sa u pacientov s depresiou a bez nej kvalitatívne ani kvantitatívne nelíšia. Časť odbornej komunity zastáva názor, že dominantný podiel na rozvoji depresie má noradrenergná signalizácia, a to hlavne z *locus coeruleus*, talamu a limbického systému. Z ďalších nemotorických prejavov PCH to môže byť apatia, či už spojená s depresiou alebo demenciou, zvýšená unaviteľnosť po duševnej námahe alebo pocit celkového vyčerpania. Kognitívne poruchy a demencia sú súčasťou pokročilých štádií PCH. V premotorických štádiách to môže byť asymptomatický ľahký kognitívny deficit s dominujúcim narušením exekutívnych funkcií. V pokročilejších štádiách ide najmä o narušenie vizuokonštrukčných schopností, sémantickej a epizodickej pamäte. Tieto prejavy vychádzajú z kumulácie Lewyho teliesok v kortikálnych oblastiach, a to najmä v parietálnom a temporálnom laloku, pričom závažnosť prejavov koreluje s množstvom akumulovaného α-synukleínu (Schapira *et al.,* 2017). Rozlíšenie medzi demenciou u pacientov s PCH a demenciou s Lewyho telieskami býva zvyčajne náročné a aj preto bola zavedená arbitrárna hranica jedného roka. Pokiaľ dochádza k rozvoju demencie v priebehu prvého roka klinických motorických ťažkostí s veľkou pravdepodobnosťou sa bude jednať o DLT. Poruchy vnímania pri PCH bývajú prítomné v pokročilých štádiách. Najčastejšími sú vizuálne halucinácie a ilúzie (skreslené vnímanie skutočných podnetov). Rozvoj takýchto kvalitatívnych porúch vnímania je v mnohých prípadoch viazaný na dopamínergnú liečbu (použitie agonistov dopamínových receptorov), a preto obyčajne stačí redukovať dávku užívanej medikácie. Adekvátne zvládnutie týchto ťažkostí ale býva komplikované, nakoľko konvenčná antipsychotická liečba pôsobí aj na úrovni dopamínergných receptorov, čo môže zhoršovať motorické prejavy PCH. Jednou z hypotéz vzniku halucinácií je fragmentácia spánku, ktorá vedie k živý snom a neskôr

k halucináciám až deliriu (Chaudhuri *et al.,* 2006). Poruchy spánku u pacientov s PCH môžu byť prítomné vo forme nadmernej dennej spavosti alebo vo forme fragmentovaného nočného spánku, insomnie, prolongovaného prebúdzania sa či zaspávania, abnormálnych pohybov v REM fáze alebo syndrómu nepokojných nôh (Schapira *et al.,* 2017). V niektorých štúdiách bol preukázaný spánkový benefit, teda ranné zlepšenie motorických symptómov po kvalitatívne aj kvantitatívne adekvátnej spánkovej perióde. Zároveň približne u 20-60% pacientov bol potvrdený aj syndróm obštrukčného spánkového apnoe pravdepodobne súvisiaci so stratou cholínergných neurónov inervujúcich orofaryngeálne a laryngeálne svalstvo (Kumaresan *et* Khan, 2021).

Senzorické prejavy sú najčastejšou nemotorickou demonštráciou PCH. Pravdepodobne u každého pacienta sa prejavila senzorická porucha ako súčasť premotorického štádia PCH. Olfaktorická dysfunkcia je najčastejším nemotorickým prejavom dopamínovej deficiencie (Doty, 2012). Pacienti len zriedkavo uvádzajú hyposmiu ako súčasť svojich problémov. Avšak jedná sa o dôležitý premotorický príznak PCH. Skoro 2/3 pacientov s PCH sa sťažujú na poruchy vízu, napríklad vo forme diplopie, výpadkov v zornom poli, alebo narušenia zrakovej ostrosti. U pacientov je diagnostikovaná narušená elektrická aktivita vo fovei a stenčenie retinálnych vrstiev. Z ďalších prejavov to môžu byť senzitívne zmeny s rozvojom nociceptívnej a neuropatickej bolesti. Časť pacientov má senzitívne prejavy (bolesť) vychádzajúce z muskuloskeletálneho systému alebo centrálneho pôvodu. Dopamín pôsobí ako regulátor bolesti nielen v bazálnych gangliách, ale aj v oblasti spinálnej miechy, talamu, periakveduktálnej šede a v niektorých častiach kortexu (Schapira *et al.* 2017). U pacientov bola preukázaná zvýšená senzitivita na bolesť a pokles prahu bolesti v prípade tepla, CO_2 laserovej stimulácie a elektrickej stimulácie. Možnými patofyziologickými mechanizmami je okrem degenerácie noradrenergných neurónov v *locus coeruleus* aj degenerácia nociceptorov, hypofunkcia striátálneho dopamínergného systému, zvýšená aktivita v prefrontálnom a cingulárnom kortexe z dôvodu bolesti a v neposlednom rade zosilnenie bolesti na spinálnej úrovni. Pri PCH prebiehajú zmeny aj na úrovni propriocepcie, a to konkrétne kinestézie, schopnosti vnímať polohu tela a pohyb v priestore (Conte *et al.*, 2013).

6.1.4.2. MOTORICKÉ PREJAVY PARKINSONOVEJ CHOROBY

Tras (tremor), rigidita, bradykinéza a posturálna instabilita sú kardinálne motorické prejavy PCH (Obr. 36). Základným a zároveň najdôležitejším prejavom je bradykinéza (spomalenie pohybu). V úvode ochorenia môže byť často nenápadná, prejavujúca sa narušením jemnej motoriky (napríklad pri zapínaní gombíkov na košeli). Ďalšími prejavmi bradykinézy je

strata pohybovej spontánnosti, redukované súhyby horných končatín pri chôdzi, znížená mimika (hypomímia, Obr. 36) a znížená frekvencia žmurkania. Tremor končatín je typicky pokojový a zvyčajne jednostranný s frekvencie 4-6Hz. Podobne ako bradykinéza, iniciálne býva nenápadný, častokrát viditeľný len pri chôdzi. V pokročilejších štádiách ochorenia je prítomná kombinácia pokojového a akčného tremoru (tras, ktorý sa prejavuje pri aktivitách a môže značne limitovať pacienta v každodenných činnostiach). V klasických prípadoch má supinačno-pronačný charakter, ktorý pripomína počítanie peňazí. Progresiou ochorenia sa šíri na druhostranné končatiny, pričom môže zahŕňať aj pery, bradu alebo dolné končatiny. Len zriedkavo postihuje hlavu alebo hlas. Pokiaľ má pacient v pokoji prítomný tras horných končatín, ktorý v nastavených polohách (napríklad pri horizontálnom predpažení) krátko vymizne a po období latencie dochádza k opätovnému rozvoju, označujeme tento tremor ako re-emergentný. Jedná sa o špecifický, patognomický prejav PCH. Rigidita je charakterizovaná zvýšením svalového tonusu. Pri klinickom vyšetrení pasívneho pohybu v kĺbe, a to najčastejšie v oblasti zápästia je citeľné zvýšenie svalového napätie pripomínajúce snahu o ohnutie olovenej trúbky, a preto je aj označovaný ako fenomén olovenej trubky. V prípade, že u pacienta je prítomný aj tras horných končatín tento môže interferovať s vyšetrením pasívnej hybnosti. Pri vyšetrení je vtedy citeľné prerušovanie označované aj ako fenomén ozubeného kolesa. Rigidita nepostihuje len distálne svalstvo, ale aj proximálne svalstvo pletencov (ramena, bedier alebo trupu). Práve na základe rigidity trupu (tzv. axiálnej rigidity) dochádza k rozvoju posturálnych porúch. Typické je flekčné postavenie, pri ktorom má pacient flektovaný krk a trup, nohy a ruky sú tiež vo flexii.



Obrázok 36. Ilustratívne zobrazenie motorických prejavov PCH. Prevzaté a upravené z www.apdaparkinson.org/

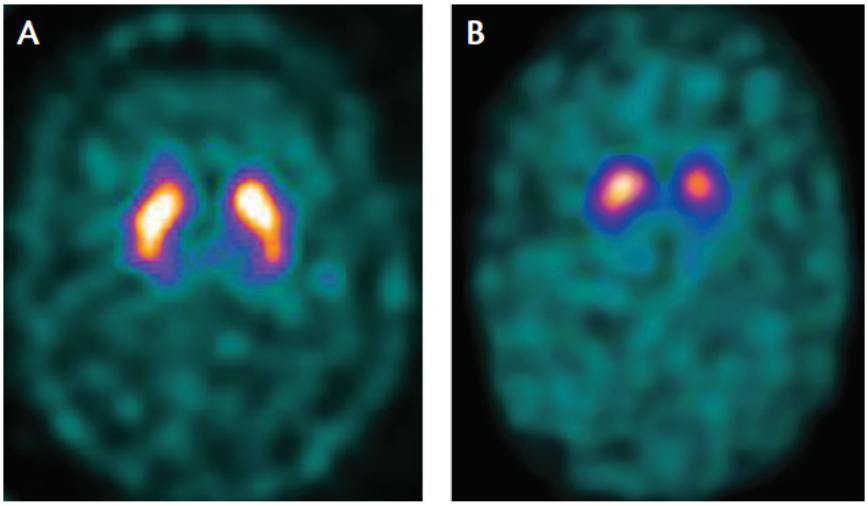
Rozvoj posturálnych deformít je viazaný na pokročilé štádia. Extrémnou formou je tzv. kamptokormia pri ktorej je prítomná flexia v torakolumbálnej oblasti (typicky sa zhoršujúca pri chôdzi a zlepšujúca v sede alebo polohe ležmo). Ďalším z prejavov pokročilého štádia je posturálna instabilita, pri ktorej pacienti strácajú posturálne reflexy, čo vedie k narušeniu stability a častým pádom. Špecifickým problémom pri PCH je rozvoj „*freezingu*“ chôdze. Jedná sa o stav akinézie (straty pohybu alebo motorického bloku), ktorý najčastejšie postihuje dolné končatiny. Pacienti pociťujú náhly motorický blok, ktorý im bráni v pokračovaní chôdze, pričom exacerbujúcim faktorom bývajú zúžené prechody, prechod rušnou ulicou alebo otočenie sa pri chôdzi (Jankovic, 2008). V pokročilých štádiách dochádza aj ku komplikáciám vo forme motorických fluktuácii a dyskinéz. Základnými motorickými komplikáciami sú „*wearing off*“, „*peak of dose*“ a „*on/off*“ fluktuácie. „*Wearing off*“ označuje stav, pri ktorom dochádza ku zhoršeniu motorických prejavov v dôsledku postupného skrátenia účinnosti levodopy. S hladinou levodopy súvisia aj *„peak of dose“* dyskinézy, vznikajúce na vrchole plazmatickej koncentrácie levodopy. Na rozdiel od predchádzajúcich, predvídateľných fluktuácii, fenomén „*on/off*“ predstavuje nepredvídateľné zhoršenie motorického stavu pacienta bez viazanosti na podávanú liečbu (Gdovinova *et al.,* 2017).

6.1.5. DIAGOSTIKA

Základom diagnostiky je vyšetrenie neurológom cielené na suspektnú PCH. Kľúčovým kritériom je prítomnosť bradykinézy v kombinácii s najmenej jedným ďalším klinickým príznakom (pokojovým tremorom alebo rigiditou). Bradykinéza je podľa *Movement disorder society* (MDS) definovaná ako spomalenosť pohybov s dekrementom v amplitúde alebo rýchlosti (Postuma *et al*., 2015) Počas vyšetrenia vyzveme pacienta aby sa snažil, čo najrýchlejšie spájať prst a ukazovák a sledujeme prítomnosť spomalenia. V počiatočných štádiách je bradykinéza častokrát viditeľná až ku koncu vyšetrenia, kedy dochádza k postupnému narušeniu rytmiky pohybu. Pacienta netreba obmedzovať na počet opakovaní, sledujeme pohyby končatín, pričom zvyčajne stačí 10-20 opakovaní na spozorovanie bradykinézy. Obdobne môžeme vyšetrovať bradykinézu striedaním supinačno-pronačných pohybov horných končatín alebo na dolných končatinách klepaním celej nohy. Rigiditu testujeme na horných aj dolných končatinách v relaxovanej polohe. Pri pasívnom ohýbaní v kĺbe je citeľne zvýšený odpor, bez závislosti od rýchlosti pohybu. Pri vyšetrení trasu dbáme na to, aby končatiny boli relaxované a podopreté, vo väčšine prípadov prevláda tras horných končatín. Vyzveme pacienta aby si ruky položil na nohy a časť predlaktia so zápästím nechal voľne visieť. V takejto polohe dochádza k demaskovaniu pokojového trasu, ktorý si pacient často v počiatočnom štádiu neuvedomuje a upozorní ho na to až rodina. Špecifickým príznakom je re-emergentný tremor. Po vyšetrení pokojového tremoru, pacienta vyzveme aby predpažil ruky. Po predpažení tremor vymizne, ale s latenciou sa znova objaví. Medzi podpornými kritériami má významné miesto jednoznačná odpoveď na dopamínergnú liečbu. Jedná sa o preukázateľné zlepšenie motorických ťažkosti alebo rozvoj dyskinéz viazaných na dopamínergnú liečbu. Podporným kritériom je prítomnosť motorických fluktuácii, či už vo forme „*on/off*“ fluktuácii alebo fenomén „*wearing off*“. Po klinickom vyšetrení pacientov hodnotíme prostredníctvom Hoehnovej-Yahrovej škály alebo zjednotenej hodnotiacej škály PCH (UPDRS z anglického *unified Parkinson's disease rating scale)*, ktorá umožňuje sledovať dynamiku klinických ťažkostí a zohľadňuje aj nemotorické prejavy.

Po klinickom vyšetrení pristupujeme k zobrazovacím vyšetreniam. Medzi základne patrí ^{123}I-DaTSCAN(Ioflupane) SPECT (jednofotónová emisná počítačová tomografia). Pri tomto vyšetrení využívame rádiotreker (vychytávač, značku), ktorý je aplikovaný pacientovi parenterálne. Pri PCH sledujeme selektívnu väzbu rádiotrekera na presynaptické dopamínové transportéry (DaT)**.** Takýmto spôsobom dokážeme získať 2D/3D obraz zobrazených štruktúr a posúdiť kvantitatívne a kvalitatívne vychytávanie rádiotrekera v určených štruktúrach (Obr.

37). Okrem samostatného stanovenia diagnózy PCH má ^{123}I-DaTSCAN SPECT dôležitú úlohu aj v diferenciálnej diagnostike parkinsonizmu navodeného liekmi a idiopatickej Parkinsonovej choroby. Toto vyšetrenie nie je schopné rozlíšiť PCH od ostatných parkinson plus syndrómov pre prítomnosť podobného postihnutia nigrostriatálneho systému.

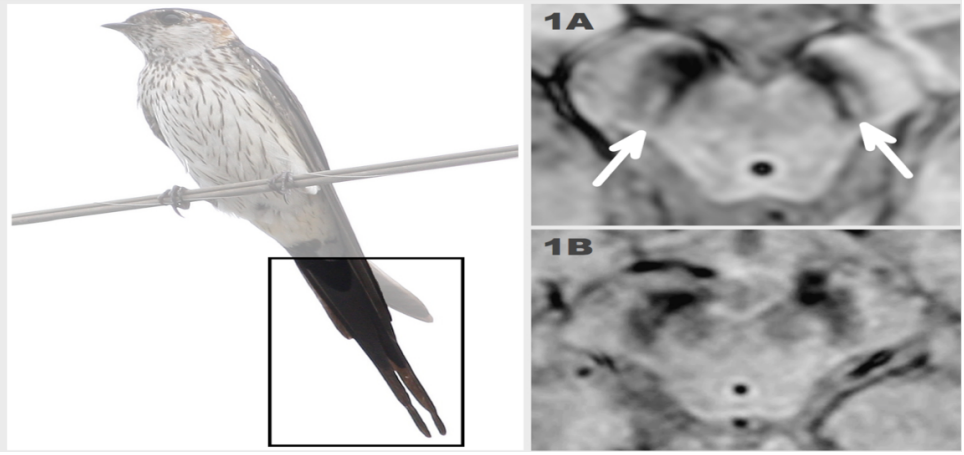


Obrázok 37. DaTscan. (A) fyziologické vychytávanie rádionuklidu v bazálnych gangliách. (B) asymetrické a znížené vychytávanie rádionuklidu v bazálnych gangliách s výrazne zníženým vychytávaním vľavo, svedčí pre obraz PCH. Prevzaté z Gallagher in Practical Neurology, 2019.

V prípade diagnostickej neistoty je možné využiť zobrazenie postsynaptických D2 receptorov prostredníctvom ^{123}I-IBZM(iodobenzamid, Iolopride) SPECT alebo zobrazenie sympatikovej inervácie srdca ^{123}I-MIBG(*meta*-iodobenzylguanidín, Iobenguane) SPECT (Berardelli *et al.*, 2013). MIBG je syntetický analóg noradrenalínu pri ktorého aplikácii sledujeme zachovanie pre- a postganglionárnej inervácie srdca. Patologický α-synukleín sa ukladá pri PCH do pre- aj postganglionárnych vlákien, preto pri ^{123}I-MIBG SPECT srdca nachádzame jeho znížené vychytávanie. Na druhej strane pri atypických parkinsonských syndrómoch, akým je napríklad MSA, typicky dochádza k exkluzívnemu narušenie preganglionárnych vlákien (Skowronek *et al.,* 2019).

Z ďalších zobrazovacích metód je v diagnostike PCH využívané zobrazenie magnetickou rezonanciou v T1 a T2 váženom obraze. Aktuálne sú pri diagnostike PCH sledované viaceré MR markery. Jedným z najvýpovednejších je strata príznaku lastovičieho chvosta (*swallov tail sign*) (Obr. 38). Na MR zobrazení nachádzame, za fyziologických okolností, v oblasti *substantia nigra* hyperintenzívny pruh pripomínajúci rozdvojený chvost

lastovičky. U pacientov s PCH sa táto hyperintenzívna štruktúra stráca. Príčina jej vymiznutia nie je patofyziologický dostatočne vysvetlená (Berardelli *et al.*, 2013; Brammerloh *et al.*, 2022).



Obrázok 38. MR obraz príznaku „lastovičieho chvosta“ a jeho straty pri Parkinsonovej chorobe . (A) Znázorňujúc fyziologický obraz úseku substantia nigra známeho ako nigrozóm 1. U zdravých jedincov je ohraničený dvoma pásmi, ktoré vzdialene pripomínajú obraz rozdvojeného chvosta lastovičky. (B) Strata tohto príznaku u pacientov s PCH. Prevzaté a upravené z Schwarz *et al.,* 2014.

Ďalšou zaujímavou a vo vzťahu k PCH diagnostike sľubnou MR modalitou je NM-MR zobrazovanie využívajúce neuromelanín (NM)-senzitívne sekvencie. Neuromelanín je pigment s paramagnetickými vlastnosťami, ktorý sa nachádza v *substancia nigra*. Zníženie intenzity až strata NM signálu koreluje so stratou dopaminergných neurónov u pacientov s PCH. Svoje uplatnenie NM-MR zobrazovanie zrejme nájde aj v prípade identifikácie premotorického štádia PCH, nakoľko u pacientov s RBD bolo v porovnaní so zdravými jedincami preukázané zníženie NM signálu (Chougar *et al.,* 2020).

Modality MR majú významné postavenie aj v rámci diferenciálnej diagnostiky, a to predovšetkým parkinson plus syndrómov.

Medzi pomocné vyšetrenia patrí aj transkraniálná ultrasonografia. Jedná sa o relatívne lacné a nenáročné vyšetrenie, ktoré je však limitované nízkou špecificitou. Nález hyperechogénnej *substantia nigra* je typický pre PCH, okrem uvedeného môžeme semikvantitatívne hodnotiť bazálne gangliá a komorový systém.

Vyšetrením čuchových funkcii prostredníctvom kvantitatívneho skríningového testu je možné zachytiť pacientov už v prodromálnom štádiu PCH. V početných štúdiách bola potvrdená korelácia medzi stratou čuchových schopností pacientov a kardiálnou denerváciou

vo včasnom štádiu PCH. Toto vyšetrenie je pomerne senzitívne na identifikáciu pacientov so zvýšeným rizikom rozvoja PCH, ale chýba mu dostatočná špecificita (Berardelli *et al.,* 2013).

V súvislosti s nástupom moderných diagnostických metód bol navrhnutý diagnostický koncept SynNeurGe (Höglinger *et al*., 2024). Vychádza z potvrdenia alebo vyvrátenia: (1) prítomnosti α-synukleínu v cerebrospinálnej tekutine alebo krvi, (2) prítomnosti neurodegeneratívnych zmien na výstupoch zobrazovacích vyšetrení a (3) prítomnosti genetických faktorov asociovaných s PCH.

V posledných rokoch bol zaznamenaný významný pokrok vo vývoji (bio)markerov PCH. Sľubnou sa javí detekcia α-synukleínu v cerebrospinálnej tekutine a vzorkách odobratých z periférie (sliny, čuchová sliznica, koža atď.). Otázna zatiaľ ostáva špecificita a senzitivita stanovenia α-synukleínu v uvedených specimenoch. Ako najvhodnejšia sa zatiaľ javí „*amplification seed assay*“ z CSF a kože (analogická metóda k RT-QuIC, Obr. 27).

Genetické vyšetrenie v prípade sporadických foriem PCH ostáva stále sporné a marginálne využívané. Podľa niektorých štúdií, patogénne varianty PCH-asociovaných génov podmieňujú ochorenie až u 15% z celkového počtu pacientov s idiopatickou formou PCH v kohortách. Aj napriek tomu, genetické vyšetrenie zostáva prísne individuálne indikované, zohľadňujúc vek a rodinnú anamnézu pacienta. Vo všeobecnosti je genetické vyšetrenie odporúčané iba v prípade, že (1) v rodine pacienta boli/sú v niekoľkých generáciách po sebe identifikovaní príbuzní postihnutí PCH, alebo (2) pri nástupe PCH v nezvyčajne mladom veku (Höglinger *et al.,* 2024).

6.1.6. TERAPIA

Liečbu môžeme rozdeliť do 5 základných skupín preparátov: levodopa, agonisty dopamínových receptorov, inhibítory monoaminoxidázy B (MAO-B), inhibítory katechol-O-metyltransferázy (COMT), ostatné preparáty. Aktuálne je zlatým štandardom liečby levodopa s inhibítorom dekarboxylázy aromatických L-aminokyselín. Najčastejšie v liečbe je využívaná kombinácia levodopy, karbidopy a inhibítora dekarboxylázy aromatických L-aminokyselín. Levodopa je metabolickým prekurzorom dopamínu, karbidopa neprechádza hematoencefalickou bariérou a inhibuje metabolizmus levodopy na periférii spolu s inhibítorom dekarboxylázy aromatických L-aminokyselín. Zabránením metabolizmu levodopy na periférii sa na jednej strane signifikantne redukujú nežiadúce účinky liečby (dominantne nauzea) a na druhej strane sa zvyšuje dostupnosť levodopy pre transport do mozgu a premenu na dopamín. Podávanie levodopy nemá vplyv na progresiu ochorenia, a preto strach

z iniciácie liečby v skorých štádiách je neopodstatnený. Preparáty s levodopou sú vo forme 50, 100, 150, a 200 mg tabliet, čo umožňuje parciálne individualizovanú terapiu, zohľadňujúcu ťažkosti pacienta.

Lieky zo skupiny agonistov dopamínových receptorov pôsobia stimulačne na dopamínové receptory. Tieto receptory delíme do dvoch skupín D2-*like* (D1,D5) a D1-*like* (D2,D3,D4). Ich využitie v terapii môže byť vo forme monoterapie alebo adjuvantnej terapie ku levodope. Aktuálne sú registrované na Slovensku tri preparáty *pramipexol*, *ropirinol* a *rotigotín*. Liečba je často sprevádzaná nežiadúcimi účinkami ako je ortostatická hypotenzia, ospalosť, halucinácie alebo opuchy dolných končatín. Pacienti majú tiež vysokú frekvenciu výskytu porúch kontroly impulzov, ktorá zahŕňa patologické hráčstvo (*gambling*), kompulzívne nakupovanie alebo prejedanie sa a hypersexualitu. V rámci skupiny dopamínových agonistov má špecifické postavanie apomorfín, ktorý môže byť podávaný subkutánne, sublinguálne, intranazálne alebo transdermálne. Nakoľko pôsobí rapídne a má krátky polčas eliminácie je využívaný pri „*end of dose wearing off*" alebo nepredvídateľných „off" epizódach. Okrem nežiadúcich účinkov typických pre dopamínové agonisty, v prípade apormorfínu dominuje nauzea a zvracanie najmä v začiatkoch liečby. Tretiu skupiny tvoria inhibítory COMT, kde zaraďujeme entakapón a opikapón. Ich hlavnou úlohou je zabrániť metabolizmu levodopy na periférií a sú využívané v kombinovaných preparátoch levodopa, karbidopa a inhibítor COMT. Vo väčšine prípadov bývajú dobre tolerované. V niektorých prípadoch navýšením hladiny levodopy sa objavujú na levodopu viazané dyskinézy. Z iných nežiadúcich účinkov je to najmä nauzea, posturálna hypotenzia, hnačky alebo oranžové sfarbenie moču. Obdobné pôsobia inhibítory MAO-B používané na redukciu „*off*" stavov počas dňa a predĺženie času pôsobenia levodopy. Z ostatných liečiv sú to anticholinergiká využívané na redukciu tremoru, avšak ich antagonizmus k acetylcholínu má početné nežiadúce účinky ako sú kognitívne dysfunkcie, halucinácie, suchosť v ústach, zápcha alebo retencia moču. Antiglutamátergnú liečbu tvorí amantadín, ktorý pôsobí na najdôležitejší excitačný synaptický systém. Prínos amantadínu spočíva v redukcii dyskinéz vznikajúcich na základe účinkov levodopy. Pravdepodobný je aj jeho stimulačný vplyv na uvoľňovanie endogénneho dopamínu a blokovanie spätného vychytávania dopamínu zo synaptickej štrbiny. Obdobne ako pri ostatných skupinách liečiv, nežiadúce účinky amantadínu (halucinácie, periférne edémy a vertiginózny syndróm) často limitujú jeho používanie v seniorskej populácii pacientov s PCH (Jankovic, 2008).

Progresiou ochorenia dochádza k rozvoju motorických fluktuácií a farmakoterapia stráca svoju pôvodnú efektivitu, či už z dôvodu farmakokinetickému profilu liečiv a/alebo rozvoju nežiadúcich účinkov. V týchto štádiách je indikované zváženie pokročilých metód

liečby, zahŕňajúcich pumpové systémy, rádioablačné výkony, stereotaktickú chirurgiu – hĺbkovú mozgovú stimuláciu (DBS z anglického *deep brain stimulation*) a MR navigované výkony s fokusovaným ultrazvukom (MRgFUS). Pumpové systémy fungujú na princípe kontinuálneho podávania levodopy v kombinácii s karbidopou (LCIG z anglického *levodopa carbidopa intestinal gel*) a/alebo entakapónom, pričom bolo preukázané, že kontinuálne podávanie signifikantne redukuje motorické fluktuácie a variabilitu odpovede na terapiu. Liek vo forme gélu je podávaný do tenkého čreva prostredníctvom endoskopicky zavedenej perkutánnej transgastrickej jejunostómie. Takéto podávanie zmierňuje fluktuácie koncentrácie levodopy a na rozdiel od podania perorálne sú udržiavané jej stabilné hodnoty. LCIG má len veľmi málo kontraindikácií k začatiu liečby, je však limitovaná svojou invazivitou. V roku 2025 bola na trh uvedená subkutánna forma levodopy/karbidopy vo forme fosfolevodopy/fosfokarbidopy. V publikovaných štúdiách viedla liečba k významnej redukcii „*off*" stavov a motorických fluktuácií s priaznivým bezpečnostným profilom. Okrem levodopy sa využíva aj kontinuálne subkutánne podávanie apomorfínu. Prevažne sa používa na redukciu „*off*" stavov, ktoré nie je možné regulovať perorálne levodopou. Výhodou je minimálna invazivita oproti LCIG, avšak táto liečba je sprevádzaná neuropsychiatrickými nežiadúcimi účinkami. Ablačné metódy sú založené na vytvorení štrukturálnej lézie prostredníctvom intrakraniálne zavedenej elektródy, ktorá generuje teplo, alebo na stereotakticky navigovanom radiačnom žiarení. V súčasnosti ich nahrádzajú DBS a MRgFUS. V minulosti bola využívaná ablácia ventrálneho intermediálneho (ViM) jadra talamu, ktorá viedla k signifikantnej redukcii tremoru pacientov. Pozitívny komplexný efekt na tremor, rigiditu aj bradykinézu priniesla aj ablácia *globus pallidus internus* (GPi). V oboch prípadoch bol zákrok spájaný s početnými nežiadúcimi účinkami, akými sú poruchy rovnováhy, dyzartria, motorické a senzitívne deficity. Opakovane tiež bolo reportované, že gama-nožom vykonaná unilaterálna talamotómia signifikantne zlepšila motorické ťažkosti PCH pacientov. Aktuálne sa javí perspektívne MRgFUS, ktoré využíva fokusované ultrazvukové žiarenie na cieľové štruktúry. V týchto štruktúrach (ViM talamu, GPi, *nucleus subthalamicus*) je žiarenie absorbované a konvertované na teplo, ktoré vedie k permanentnej ablácii tkaniva. Správne nasmerovanie je vedené MR prístrojom a eliminuje potrebu kraniotómie. Limitáciou tejto metodiky je denzita kalvy pacientov, nakoľko ultrazvukové vlnenie má svoje fyzikálne limity (Serva *et al.*, 2022). Za zlatý štandard invazívnych metód je považovaná DBS. Jedná sa o neurochirurgický zákrok počas ktorého je zavedená elektróda s kvadrupolárnou konfiguráciou do hlbokých štruktúr mozgu. Elektródy sú najčastejšie z platiny a irídia a zabezpečujú prenos elektrických signálov. Generátor impulzov spolu s batériou je implantovaný do subklavikulárnej oblasti. Primárnymi

oblasťami zavedenia sú *nucleus subthalamicus*, vo výnimočných prípadoch GPi a ViM jadro talamu. Cieľom liečby je modulácia aktivity daných oblastí s ovplyvnením motorických príznakov pacientov. Za signifikantný prínos je považované redukcia „*off*“ stavov, zmiernenie bradykinézy, rigidity aj tremoru. Bol demonštrovaní aj pozitívny efekt na dyskinézy. Nakoľko sa jedná o komplexný chirurgický výkon zavedenie elektród je v malom percente (1-4%) spájané aj s komplikáciami ako sú intrakraniálne krvácanie, epileptický záchvat, pľúcna embólia a ďalšie. Stimulácia môže viesť aj k rozvoju porúch rovnováhy, dyzartrii, dyskinézam a nemotorickým prejavom, akými sú kognitívne poruchy alebo narušenie architektúry spánku. Vo všeobecnosti môžeme povedať, že DBS je pacientami dobre tolerovaná s nízkym výskytom nežiadúcich účinkov a je významným nástrojom v individualizovanej terapii PCH (Muleiro Alvarez *et al.,* 2024).

6.2. PARKINSONSKÉ SYNDRÓMY

- vaskulárny parkinsonizmus
- progresívna supranukleárna paralýza
- multisystémová atrofia
- kortikobazálny syndróm

6.2.1. VASKULÁRNY PARKINSONIZMUS (VP)

Vaskulárny parkinsonizmus (VP) označuje stav, ktorý svojimi motorickými prejavmi pripomína PCH, klinicky sa prejavuje dominantne na dolných končatinách a je spôsobený cerebrovaskulárnymi zmenami. Tvorí približne 4-12% zo všetkých parkinsonských syndrómov.

6.2.1.1. KlLINICKÝ OBRAZ

Dominujúcim prejavom je postihnutie najmä dolných končatín, čo vedie ku chôdzi so zúženou bázou a redukovanými krokmi (tzv. šuchtavá chôdza). Zároveň môže byť prítomný „freezing“. Na rozdiel od idiopatickej PCH u pacientov s VP nenachádzame pokojový tremor alebo typickú bradykinézu. Taktiež ostáva zachované písmo a reč. Okrem prejavov

parkinsonizmu klinický obraz tvoria aj pyramídové príznaky, pseudobulbárna symptomatika, poruchy kognitívnych funkcii, parézy a/alebo inkontinencia.

6.2.1.2. DIAGNOSTIKA

Základom diagnostiky VP je klinický obraz, ktorý nespĺňa kritéria pre PCH. Často bývajú príznaky symetrické, čo je netypické pre PCH. Okrem klinického vyšetrenia v diagnostike vždy dopĺňame MR zobrazenie mozgu, kde sú prítomné ischemické zmeny priamo v bazálnych gangliách alebo postupne progredujúce rozsiahlejšie zmeny v subkortikálnych oblastiach, ktoré môžu viesť k narušeniu dráhy bazálnych ganglií. Tieto zmeny nie sú špecifické, ale v kombinácii s klinickými príznakmi vytvárajú signifikantné podozrenie na vaskulárny syndróm. V anamnéze týchto pacientov spravidla nachádzame artériovú hypertenziu, *diabetes mellitus* a dyslipidémiu, ktoré v súhrne signifikantne zvyšujú riziko cerebrovaskulárnych príhod.

6.2.1.3. TERAPIA

Liečba vaskulárneho parkinsonizmus je veľmi obmedzená. Levodopa vo väčšine prípadov neposkytuje dostatočný terapeutický účinok. V terapii možno využiť aj ostatné dopamínergné preparáty (inhibítory MAO, dopamínové agonisty, amantadín) taktiež s limitovaným pozitívym prínosom. Nakoľko sa jedná o pacientov s cerebrovaskulárnymi zmenami, terapia by mala byť smerovaná na sekundárnu prevenciu ďalších zmien. To zahŕňa antitrombotiká, hypolipidemiká, antihypertenzíva, úpravu modifikovateľných faktorov spôsobu života (fajčenie, obezita, nedostatok fyzickej aktivity) (Udagedara *et al.,* 2019).

6.2.2. PROGRESÍVNA SUPRANUKLEÁRNA PARALÝZA (PSP)

Progresívna supranukleárna paralýza (PSP) je neurodegeneratívne ochorenia patriace do skupiny tauopatií. Jedná sa o vzácne ochorenie s relatívne nízkou prevalenciou, ktorá je odhadovaná na 1,4:100000 obyvateľov. Priemerný vek vzniku je 63 rokov s mediánom prežívania šesť až osem rokov.

6.2.2.1. PATOFYZIOLÓGIA

Tak ako u ostatných neurodegeneratívnych ochorení, aj pri PSP k etiologickým faktorom patria demografické, environmentálne, genetické a ďalšie vplyvy. Dosiaľ nebol preukázaný solitárny faktor, ktorý by viedol ku komplexným klinickým fenotypom PSP. Realizované štúdie poukázali na vplyv expozície ťažkým kovom (chróm, nikel), artériovej

hypertenzie, stresu a ďalších faktorov. Z genetických rizikových faktorov sú to niektoré haplotypy génov *MAPT* (*microtubule-associated protein tau*), *STX6* (*syntaxin 6*), *MOBP* (*myelin basic protein*), alebo *LRRK2* (*leucine-rich kinase 2*).

Histopatologickým základom PSP je ukladanie patologické tau proteínu v jednotlivých častiach mozgu. Hyperfosforylovaný tau sa ukladá v neurónoch za vzniku neurofibrilárnych klbiek, ale aj v gliových bunkách (astrocyty a oligodendrocyty) (Ichikawa-Escamilla *et al.* 2024). Caparros-Lefebvre a Lees (2002) vo svojej štúdii asociovali chronické užívanie rastlín z čeľade Anonovitých s rozvojom príznakov atypického parkinsonizmu. Neskôr túto asociáciu podporil objav inhibítorov mitochondriálneho komplexu I ETR v týchto rastlinách. Tým vznikla hypotéza, ktorá označila prepojenie mitochondriálnej dysfunkcie, ktorá vedie k zvýšenému oxidatívnemu stresu a aktivácii tau-kinázy s následnou agregáciou hyperfosforylovaného tau proteínu, ako možnú príčinu rozvoja ochorenia. (Caparros-Lefebvre *et al.,* 2002).

6.2.2.2. KLINICKÝ OBRAZ

Fenotyp je veľmi variabilný, v praxi sa často prelína s inými klinickými entitami. Aktuálne na základe dominujúceho prejavu rozlišujeme nasledovné fenotypy:

1. PSP s iniciálnou predominanciou okulomotorických dysfunkcií
2. PSP pripomínajúce idiopatickú PCH
3. PSP s kognitívnym deficitom/ behaviorálnymi poruchami
4. PSP s dominujúcim progresívnym „freezingom“
5. PSP pripomínajúce KBS
6. PSP pripomínajúce primárnu laterálnu sklerózu
7. PSP s dominujúcou cerebelárnou ataxiou

8. PSP s narušením reči, vrátane non-fluentného variantu primárnej progresívnej afázie a apraxie reči

Vzhľadom na uvedené, včasná a správna diagnostika PSP predstavuje náročnú úlohu. Je však esenciálna pre správne určenie prognózy pacienta a liečby. Medzinárodná spoločnosť pre pohybové ochorenia preto zaviedla základne diagnostické/klinické kritéria. Základným inklúznym kritériom je sporadický výskyt, vek nad 40 rokov a postupná progresia príznakov. Pokiaľ pacient spĺňa uvedené kritéria, následne sú hodnotené štyri funkčné okruhy: okulomotorika, posturálna stabilita, prítomnosť hypertonicko-hypokinetického syndrómu a kognitívne funkcie (Ichikawa-Escamilla *et al.,* 2024). Poruchy okulomotoriky, tak ako aj z názvu ochorenia vyplýva, tvoria kľúčovú časť diagnostiky. Supranukleárna paralýza vertikálnych pohľadov, najmä pohľadu nahor, je najvýraznejším z klinických príznakov. Pacienta vyzveme aby sledoval predmet, ktorý je umiestnený v dostatočnej vzdialenosti pred jeho očami a posúvame ho horizontálne a neskôr vertikálne. V prípade PSP, pacient nie je schopný pohľadu smerom nahor/nadol. Aby sme overili, že sa jedná o supranukleárnu paralýzu, vykonávame vyšetrenie okulocefalických reflexov. Pasívne v dostatočnej rýchlosti posúvame hlavu horizontálne a neskôr vertikálne. Za fyziologických okolností oči budú smerovať opačným smerom než otočenie hlavy. V prípade PSP, kedy je poškodenie lokalizované supranukleárne, budú okulocefalické reflexy zachované aj napriek tomu, že pacient voluntárne nedokáže sledovať predmety vo vertikálnom smere. Ďalším z podporných znakov PSP je spomalenie vertikálnych sakád – rýchlych očných pohybov pri striedaní fixácie cieľa. V tomto prípade vyzveme pacienta, aby striedal pohľad z hora nadol, pričom sledujeme spomalenie pohybov. Menej špecifickým príznakom je prítomnosť tzv. „*macro square wave jerks*“. Ide o rýchly involuntárny pohyb očných bulbov na začiatku sakády. Prakticky to vidíme vtedy, keď pacienta vyzveme aby fixoval pohľad na náš nos a následne zmenil pohľad vpravo či vľavo. Na začiatku pohybu sa objaví veľmi rýchly pohyb očného bulbu skôr než dôjde ku fixácii smerom k zvolenej strane. Obdobne je apraxia otvárania očí považovaná za príznak často asociovaný s PSP. V tomto prípade majú pacienti problém s vôľovým otváraním očí po krátkom období ich zavretia. Často môžu používať prídavne tvárové svaly v snahe o otvorenie. Dystónia svalstva tváre následne vedie k prekvapenému výrazu tváre pacientov s PSP. Z okruhu posturálnej instability je dôležité získať informácie o opakovaných pádoch v priebehu prvých troch rokov ochorenia. Samostatnú stabilitu testujeme zatiahnutím pacienta smerom dozadu, pričom za fyziologických okolností by pacient nemal stratiť stabilitu respektíve by nemal urobiť viac než jeden až dva kroky vzad v snahe o zachovanie stability. Nakoľko PSP patrí ku atypickým

parkinsonským syndrómom, v klinickom obraze je prítomný hypertonicko-hypokinetický syndróm. Tento syndróm býva akcentovaný hlavne axiálne, často rezistentný na podávanú levodopu. Podozrenie na PSP vzniká hlavne u pacientov s rozvojom freezingu chôdze (stavu náhleho „zamrznutia“, v ktorom pacient nemôže pokračovať v chôdzi a musí počkať alebo využiť distrakčnú techniku) v prvých rokoch ochorenia. V neposlednom rade v klinickom obraze býva vyjadrený aj kognitívny deficit. Deficit môže byť vo forme narušenia rečového prejavu - non-fluentný variant primárnej progresívnej afázie alebo progresívna apraxia reči. Okrem rečových dysfunkcii sa títo pacienti prezentujú frontálnym deficitom, ktorý zahrňuje apatiu, spomalené myslenie (bradyfrénia), dysexekutívny syndróm, impulzivitu alebo dezinhibované správanie. Podpornými príznakmi je rezistencia na levodopu, hypokinetická reč, dysfágia a fotofóbia (Ichikawa-Escamilla *et al.,* 2024). Klinické diagnostické kritériá pre PSP sú zhrnuté v Tabuľke 4.

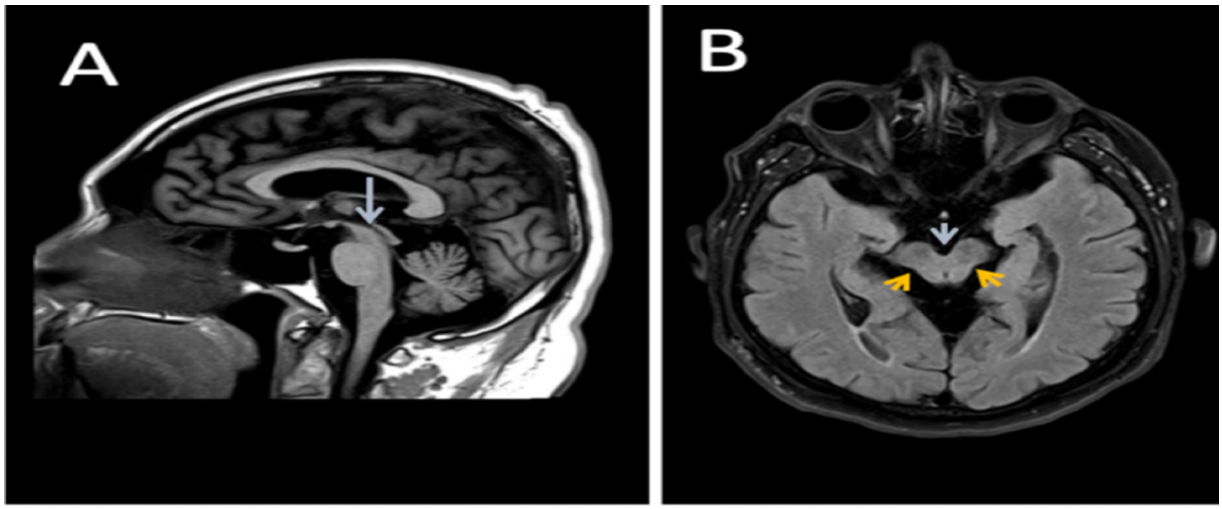
Tabuľka 4. Klinické diagnostické kritéria PSP. Jednotlivé klinické prejavy sú zoradené do troch úrovní pravdepodobnosti PSP (1. úroveň predstavuje najvyššiu pravdepodobnosť) a k nim sú priradené jednotlivé klinické prejavy z typických funkčných domén. Prevzaté a upravené podľa Hoglinger *et al.,* 2017.

	funkčné domény			
úroveň pravdepodobnosti	**okulomotorická dysfunkcia**	**posturálna instability**	**akinéza**	**kognitívna dysfunkcia**
1	**O1:** vertikálna supranukleárna paralýza	**P1:** neprovokované pády v prvých troch rokoch ochorenia	**A1:** progresívny „*freezing*“ v prvých troch rokoch ochorenia	**C1:** narušenie reči vo forme rečových afázií, apraxie reči
2	**O2:** spomalená rýchlosť vertikálnych sakád	**P2:** tendencia k pádu počas *pull*-testu v prvých troch rokoch ochorenia	**A2:** parkinsonizmus, predominantne axiálny, levodopa rezistentný	**C2:** frontálne kognitívne/behaviorálne prejavy
3	**O3**: apraxia otvárania očí „*square wave jerks*“	**P3:** úkrok vzad počas *pull*-testu (viac než 2 kroky) počas prvých troch rokov ochorenia	**A3:** parkinsonizmus s tremorom, asymetriou, levodopa responzívny	**C3:** kortikobazálny syndróm

6.2.2.3. DIAGNOSTIKA

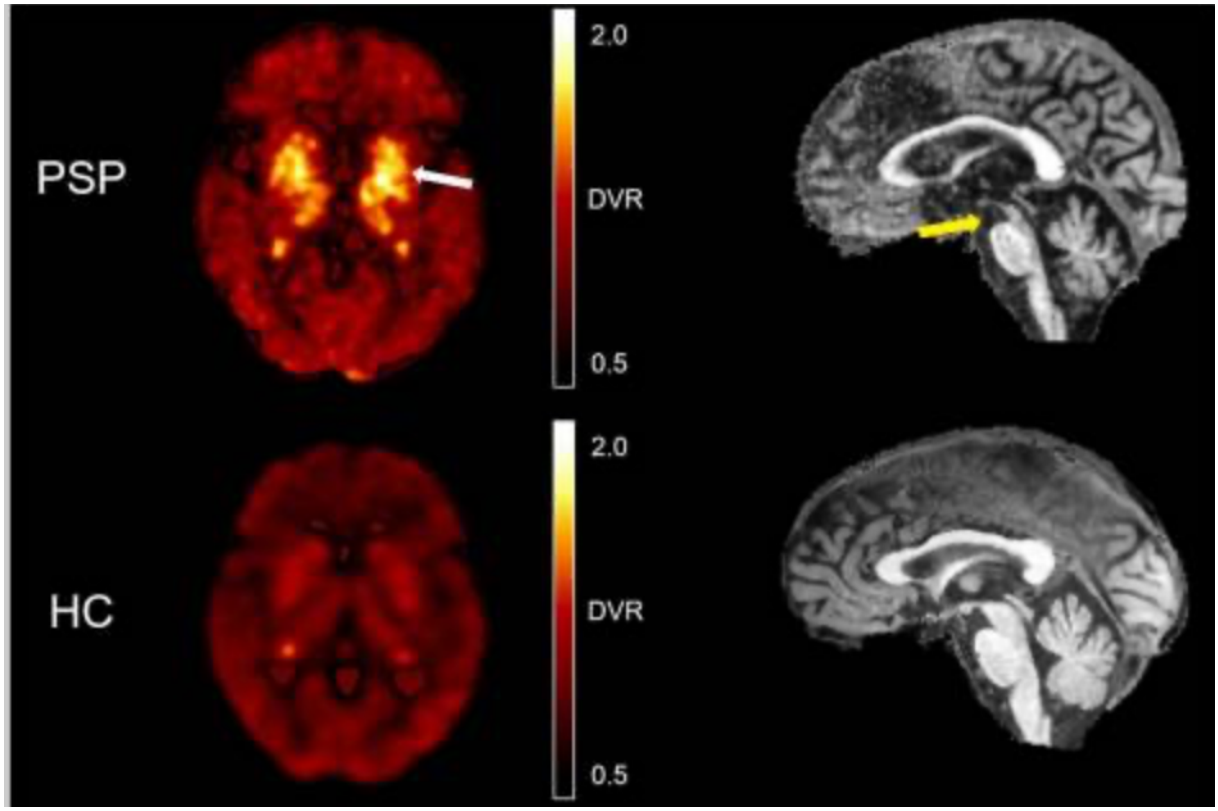
Okrem uvedených klinických kritérií sú využívane zobrazovacie metódy. Dominantne postavenie **má MR zobrazenie mozgu,** na ktorom je prítomná atrofia a zvýšenie signálu v oblasti mezencefalu, degenerácia *nucleus ruber*, atrofia tekta, mosta a mozočka. Medzi

relatívne špecifické známky patrí prítomnosť príznaku „kolibríka“, jedná sa o atrofiu rostrálnej časti mezencefalu, ktorá svojim obrazom pripomína kolibríka (Obr. 39A; Obr. 40). Na axiálnych snímkach atrofia mezencefalu vytvára príznak „Mickey mouse“ (Obr. 39B). Obidva príznaky nemusia byť prítomné v iniciálnych štádiách ochoreniach, majú síce vysokú senzitivitu ale nízku špecificitu.



Obrázok 39. MR mozgu pacienta s PSP. (A) T1 váženia, s typickým obrazom príznaku kolibríka (označené šípkou). Tento príznak je podmienený atrofiou mezencefala a *colliculus superior* vytvárajúc tak konvexitu horných okrajov mezencefalu. (B) FLAIR sekvencie zobrazujúce zmeny na úrovni dorzolaterálnej oblasti mezencefalu (žlté šípky) a rozšírenie interpedinkulárnej cisterny (modrá šípka). Prevzaté z Oyeka *et al.,* 2021.

V prípade FDG (^{18}F deoxyglukóza)-PET nachádzame frontálne subkortikálne hypometabolizmus. DaTScan je taktiež pozitívny, nakoľko patologický proces vedie k poškodeniu bazálnych ganglií. Využitie sérových a/alebo likvorových markerov je dosiaľ využívané len pre experimentálne účely. Niektoré štúdie preukázali zvýšenú hladinu fosforylovaného tau proteínu a ľahkých reťazcov neurofilamentov. Avšak jedná sa o nešpecifické nálezy, ktoré sú prítomné aj pri iných neurodegeneratívnych ochoreniach. Obdobné postavenie má tau-PET pri ktorej je preukázateľne zvýšené vychytávanie rádiofarmaka v oblasti mozgového kmeňa a bazálnych ganglií (Obr. 40). Dôvod podobného vzorca vychytávania spôsobeného starnutím a nemožnosť rozlíšenia konkominantných proteínopatii ostáva zatiaľ nedostatočne objasnená (Ali *et* Josephs, 2018).



Obrázok 40. Tau-PET u pacienta s PSP a zdravého jedinca (HC). V prípade PSP dochádza k patologickému akumulovaniu rádiofarmaka v *globus pallidus*, striate a *nucleus subthalamicus* (biela šípka). Na MR zobrazení nachádzame atrofiu mezencefala vytvárajúcu príznak kolibríka (žltá šípka). Prevzaté z Messerschmidt *et al.,* 2022.

K ďalším pomocným vyšetreniam patrí transkraniálná ultrasonografia, ktorá umožňuje rozlíšenie PCH od PSP na základe normoechogenity *substantia nigra* a hyperechogenity *nucleus lenticularis* pri PSP. Na špecializovaných pracoviskách je využívaná aj video-okulografia, ktorá umožňuje detailne posúdenie okulomotoriky a posturografia prostredníctvom ktorej posudzujeme vzorec stability pacienta (Bartošová *et* Klempíř, 2020).

6.2.2.4. TERAPIA

Aktuálne neexistuje kuratívna liečba a základ terapie spočíva v liečbe symptomatickej. Kľúčová je komunikácia s pacientom ohľadom identifikácie najobťažujúcejších symptómov, ich následná redukcia a zlepšenie kvality života pacienta. U každého pacienta s motorickými ťažkosťami je potrebné vyskúšať odpoveď na levodopu s postupnou titráciou až do dávky 1000 mg. Obdobne ako pri PCH, v terapii sú využívané agonisty dopamínových receptorov, amantadín (Rowe *et al.,* 2021). V prípade dystónických prejavov, akými sú cervikálna dystónia

alebo blefarospazmus aplikujeme do postihnutých svalov botulotoxín. Rečové prejavy (dyzartria, dysfónia) a dysfágia sú medikamentózne ťažko ovplyvniteľné. V ich manažmente má dominantne postavanie logopéd (logopedické cvičenia alebo režimové opatrenia v prípade dysfágie). Pokiaľ v klinickom obraze nachádzame neurobehaviorálne zmeny pristupujeme k medikamentóznej terapii podľa dominujúcich príznakov. Depresiu možno ovplyvniť podávaním SSRI (citalopramu, escitalopramu alebo trazodónu). V prípade psychóz treba predovšetkým zvážiť redukciu dopaminergnej liečby, z antipsychotík sa javí bezpečne kvetiapín a tiapridal (Bartošová *et* Klempíř, 2020).

6.2.3. MULTISYSTÉMOVÁ ATROFIA (MSA)

Multisystémová atrofia (MSA) je zriedkavé neurodegeneratívne ochorenie manifestujúce sa rozmanitou kombináciou parkinsonizmu, cerebelárnej ataxie a autonómnych dysfunkcií. Rozlišujeme dva základne subtypy podľa dominujúcej symptomatiky, MSA-P s prevládajúcim parkinsonizmom a MSA-C s cerebelárnou ataxiou. MSA patrí medzi synukleínopatie pri ktorej dochádza ku ukladaniu agregátov patogénneho α-synukleínu vo forme cytoplazmatických inklúzií dominantne v oligodendrocytoch. V rámci synukleínopatií patrí medzi agresívne formy, vedúca k ťažkému stupňu postihnutia v priebehu piatich až šiestich rokov a medián prežívania je 10 rokov od rozvoja prvých príznakov. Odhadovaná incidencia je 2-3:100000 obyvateľov, pričom bola zaznamenaná geografická heterogenita. Táto sa netýkala len incidencie, ale aj prevalencie jednotlivých subtypov. MSA-P má vyššiu prevalenciu v Európe a Severnej Amerike, zatiaľ čo MSA-C má prevahu v Japonskej populácii a čiastočne v Latinskej Amerike a Španielsku (Liu *et al.,* 2024).

6.2.3.1. PATOFYZIOLÓGIA

Základom ochorenia je akumulácia patologicky poskladaného hyperfosforylovaného α-synukleínu v oligodendrocytoch a neurónoch. Na rozdiel od iných synukleínopatií, v prípade MSA dominuje akumulácia v oligodendrocytoch. Predpokladá sa, že patologické oligoméry alfa synukleínu sú vylučované z neurónov (exozómalnou cestou) s následným šírením do oligodendrocytov, pripomínajúc tak priónové šírenie. Vo výsledku to vedie k strate funkčných neurónov a axonálnej degenerácii. Recentne bolo ukázané, že α-synukleín u pacientov s MSA má iné štrukturálne vlastnosti než u pacientov napríklad s DLT. Práve rozdielnosť ich štruktúry môže byť zodpovedná za rozdielnu klinickú manifestáciu. Presné miesto začiatku patologického procesu, ako aj mechanizmus formovania intracytoplazmatických inklúzií

a molekulárne pozadie ich presunu z neurónov do oligodendrocytov dosiaľ nie sú dostatočne pochopené (Watanabe *et al.,* 2023).

6.2.3.2. KLINICKÝ OBRAZ

Typicky má MSA progresívny priebeh u pacientov starších než 30 rokov. MSA patrí medzi synukleínopatie. Podobne ako u ostatných ochorení z tejto kategórie, aj u MSA medzi prodromálne prejavy patria poruchy správania v REM fáze. Počas spánku sa objavuje aj inspiračný stridor, ktorý je negatívnym prognostickým markerom, nakoľko zvyšuje riziko náhleho úmrtia. Základ klinického obrazu tvoria autonómne dysfunkcie. Do tejto skupiny zahŕňame ťažkosti s vyprázdňovaním močového mechúra v zmysle prítomnosti postmikčného reziduálneho objemu alebo naopak vo forme močovej inkontinencie. Okrem močových dysfunkcií sa u pacientov stretávame s ortostatickou hypotenziou. Jedná sa o stav, pri ktorom dochádza k poklesu systolického tlaku krvi o >20 mm Hg po 3 minútach od postavenia sa. Ortostatická hypotenzia vedie ku synkope a ďalším prejavom akými sú nauzea, vertigo, tremor, bolesti hlavy alebo bolesti v oblasti krku. U mužov môže byť prvým prejavom autonómnej dysfunkcie rozvoj erektilnej dysfunkcie (Wenning *et al.,* 2022).

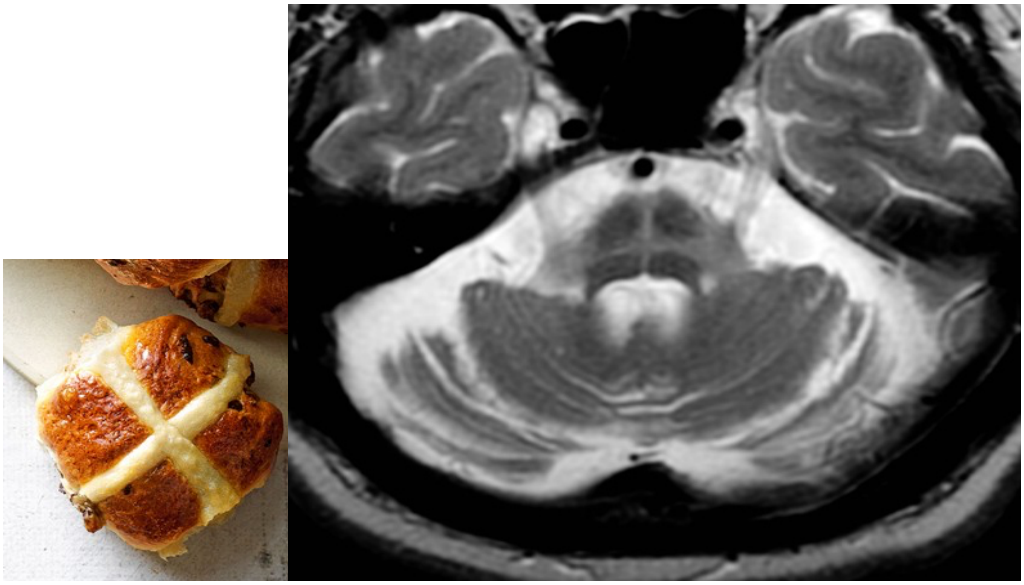
Okrem autonómnych dysfunkcií u pacientov nachádzame parkinsonizmus, najmä vo forme akineticko-rigídneho syndrómu. V prípade tohto syndrómu dominuje spomalenosť pohybov a stuhnutosť, ktoré neodpovedajú na podanie levodopy a majú progresívny priebeh. Taktiež skoro v priebehu ochorenia je prítomná posturálna instabilita. Narozdiel od PCH už v úvode nachádzame „freezing“, ktorý nereaguje na senzorické triky. Rigidita je dominantne viazaná na trup a príznaky bývajúce symetrické. Pacienti s MSA majú často dyzartriu a hypofóniu, reč je monotónna, v niektorých prípadoch sa rozvíja apraxia reči. Okrem parkinsonizmus pacienti majú často dystóniu, vo forme cervikálnej dystónie, kamptokormie (náklon trupu a hlavy) alebo dystónie trupu vedúcej k náklonu na stranu (tzv. Pisa syndróm, *pleurothotonus*). Dystónia postihuje aj žuvacie svalstvo a mimické svalstvo (Klempíř *et* Bartošová, 2019). Pri MSA-C subtype tvorí klinický obraz ataxia stoja aj končatín, dyzartria, narušenie okulomotoriky (napríklad niektoré typy nystagmu alebo hypometrické sakády) (Liu *et al.* 2024). U väčšiny pacientov je prítomný jedno alebo viacdoménový kognitívny deficit, ktorý však len zriedkakedy dosahuje stupeň demencie. Najčastejšie sú postihnuté exekutívne, vizuokonštrukčné a priestorové funkcie (Klempíř *et* Bartošová, 2019).

6.2.3.3. DIAGNOSTIKA

Správna diagnostika MSA môže byť veľmi komplikovaná. MSA-P subtyp pripomína idiopatickú PCH alebo DLT. V prípade MSA-C môže dôjsť ku zámene za hereditárnu ataxiu so vznikom v dospelosti, ataxiu indukovanú alkoholom alebo inými toxickými látkami, autoimunitne podmienenú ataxiu a ďalšie. Preto je v diagnostike dôležite dôkladne zhodnotenie klinického obrazu a zameranie sa na už uvedené špecifické prejavy MSA: autonómne prejavy, prítomnosť dystónie vo forme Pisa syndrómu, chýbajúcu odpoveď na dopaminergnú liečbu, kombinované pyramídové a cerebelárne príznaky.

Autonómne dysfunkcie sú síce charakteristické pre MSA, ale hlavne v iniciálnych štádiách po nich treba cielene pátrať. Jednou z možnosti je test na naklonenej rovine, kde sledujeme hodnotu tlaku krvi a jeho zmeny v jednotlivých polohách. Aby sme potvrdili ortostatickú hypotenziu je potrebný pokles systolického tlaku o >20 mm Hg a/alebo diastolického tlaku o >20 mm Hg. V niektorých prípadoch indikujeme 24 hodinové meranie tlaku krvi, ktoré umožňuje verifikovať rozvoj artériovej hypertenzie v supinančnej polohe. Medzi prvé klinické prejavy patria tiež urologické dysfunkcie. V anamnéze nachádzame problémy s vyprázdňovaním, nyktúriu, inkontinenciu, nočné pomočovanie alebo menej často retenciu moču. Prostredníctvom urodynamického vyšetrenia verifikujeme zvýšený reziduálny objem po mikcii, ktorý má vysokú prediktívnu hodnotu v prípade prítomnosti aj iných prejavov MSA.

Zo zobrazovacích vyšetrení je najčastejšie využívané MR vyšetrenie mozgu. Na MR zobrazení nachádzame početné zmeny vrátane atrofie bazálnych ganglií, mosta, stredného mozočkového pedunkulu, mezencefala a rozšírenie 4. komory. Charakteristickým znakom je prítomnosť príznaku „*hot cross bun*“ v moste (príznak žemle s hyperdenzitou v tvare kríža, Obr. 41). Ďalej na MR vizualizujeme „*putaminal slit*“ (hyperintenzný lem v dorzolaterálnej časti putamenu). Tak ako aj pri iných syndrómoch, uvedené príznaky nie sú vysoko špecifické a môžu byť prítomné aj u iných ochorení. V prípade klinickej neistoty hodnotíme MR index parkinsonizmu, ktorý zahŕňa objem mosta, mezencefalu a mozočkových pedunkulov. Umožňuje nám diferencovať PCH od ostatných parkinsonských syndrómov, avšak neumožňuje rozlíšenie PSP od MSA.



Obrázok 41. MR mozgu s „hot cross bun“ príznakom. T2 vážené sekvencie zobrazujúce zvýšenie signálu v oblasti tractus pontocerebellaris a pontínnom rafeálnom jadre, vytvárajúc obraz príznaku „žemle“. Prevzaté a upravené z *Gaillard F, Hot-cross bun sign of multiple system atrophy. Case study,https://doi.org/10.53347/rID-5465.*

Z metód nukleárnej medicíny sa používa FDG-PET vyšetrenie mozgu, pri ktorom je prítomný hypometabolizmus rádionuklidu v oblasti putamenu s rostrokaudálnym gradientom. Takýto nález je vysoko senzitívny a špecifický umožňujúci rozlíšenie PCH od MSA. V prípade MSA-C subtypu hypometabolizmus je zvýraznený v prednej časti mozočkových hemisfér a *vermis*. Využitie zobrazenia presynaptických a postsynaptických dopamínových transportérov nemá veľkú diagnostickú hodnotu, nakoľko pri väčšine ochorení bazálnych ganglií je redukovaný príjem rádionuklidu presynapticky. Potencionálne využitie môže mať v diferenciálnej diagnostike PCH a MSA-P. Obdobne aj zobrazenie sympatikovej inervácie srdca, nakoľko približne 1/3 pacientov s MSA má do istej miery vyjadrenú sympatikovú denerváciu (Palma *et al.,* 2018).

6.2.3.4. TERAPIA

Liečba modifikujúca ochorenie dosiaľ neexistuje, preto volíme individualizovaný prístup ku ťažkostiam pacientov. Pokiaľ v klinickom obraze dominuje parkinsonizmus (tremor, rigidita, bradykinéza a podobne) liekom prvej voľby je levodopa do sumárnej dennej dávky 2000 mg (Burns *et* McFarland, 2020). Žiaľ, 2/3 pacientov nereagujú na zvolenú liečbu. Zároveň vysoké dávky levodopy so sebou prinášajú nežiadúce účinky, a to hlavne zhoršenie ortostatickej hypotenzie. Liekom druhej voľby sú agonisty dopamínových receptorov alebo

amantadín. Dystóniu liečime zriedkavo farmakologicky benzodiazepínmi alebo anticholinergikami pre ich riziko útlmu dýchania a zhoršenia kognitívnych funkcii. Efektívnou liečbou je aplikácia botulotoxínu, najmä v prípade blefarospazmu alebo cervikálnej dystónie. Cerebelárne prejavy nemajú efektívnu medikamentóznu liečbu, základ tvorí podporná liečba tvorená fyzioterapiou so snahou zlepšenia stability a rovnováhy spolu s logopedickou intervenciou v prípade dyzartrie. Rozvoj dysfágie je potrebné proaktívne vyhľadávať, aby sa predišlo aspirácii potravy, čo často vedie k fatálnym komplikáciami. Z autonómnych prejavov, ortostatickú hypotenziu v úvode kompenzujeme zvýšeným príjmom tekutín, soli a kompresnými pančuchami. Pokiaľ režimové opatrenia nie sú dostatočné pristupujeme ku farmakologickej terapii. Najčastejšie využívanými preparátmi sú midodrín, ktorý pôsobí ako agonista adrenergných receptorov a fludrokortizón pre jeho silný mineralokortikoidný účinok, ktorý vedie k zvýšenej reabsorbcií iónov v obličke a zvýšeniu tlaku. V súčasnosti pribúdajú štúdie, ktoré demonštrujú pozitívny efekt atomoxetínu, používaného v liečbe ADHD. Farmakodynamicky pôsobí ako inhibítor transportu norepinefrínu, čo vysvetľuje jeho pozitívny efekt na neurogénnu ortostatickú hypotenziu. Ďalšími kľúčovými autonómnymi dysfunkciami sú močové dysfunkcie. V závislosti od typu poruchy sú volené dominantne antispasmodiká: oxybutinín alebo solifenacín, ktoré pôsobia na cholínergné receptory alebo mirabegron stimulujúci beta-adrenergné receptory so znížením aferentácie z močového mechúra (Burns *et* McFarland, 2020). V súčasnosti prebieha viacero klinických štúdií, ktoré sa zameriavajú na α-synukleín a/alebo neuroprotekciu. Medzi mnohé problémy pri vývoji liekov na neurodegeneratívne ochorenia patrí nedostatočne objasnená patofyziológia ich vzniku. U MSA sa predpokladá, že na vzniku sa podieľa α-synukleín, ktorý je v inej štruktúre než u ostatných synukleínopatií. Zároveň oligodendrocyty nemajú významnú endogénnu produkciu tohto proteínu. Preto sa výskum liečby snaží perspektívne zamerať na počiatok celého procesu, a to ukladanie a formovanie patologických agregátov α-synukleínu a na ovplyvnenie transportu medzi neurónmi a gliou. V predklinických štúdiach bol potvrdený pozitívny efekt niektorých liečiv na zníženie množstva alfa synukleínu a astrogliózy.

6.2.4. KORTIKOBAZÁLNY SYNDRÓM (KBS)

Kortikobazálny syndróm (KBS) je zriedkavé neurodegeneratívne ochorenie podmienené ukladaním hyperfosforylovaného tau proteínu v mozgu. KBS, spolu s PSP, gliálnou globulárnou tauopatiou a chorobou s argyrofilnými zrniečkami, patrí medzi 4R tauopatie. Pod pojmom kortikobazálna degenerácia rozumieme neuropatologické zmeny

spôsobené ukladaním patologického proteínu v rozdielnych častiach mozgu, pričom podmieňuje viacero klinických fenotypov. Kortikobazálna degenerácia sa môže klinicky prejaviť vo forme klasického KBS, ale aj ako PSP, frontálneho behaviorálneho variantu FTD, non-fluentného variantu primárnej progresívnej afázie alebo demencie pripomínajúcej Alzheimerovú chorobu (Aiba *et al.,* 2023). Zároveň kortikobazálny syndróm ako fenotyp môže byť asociovaný aj s inou patológiou (PSP, AD, FTD a ďalšie). Predpokladaná incidencia je 0,9:100000 obyvateľov ročne. Priemerný vek je 64 rokov pričom najmladší patomorfologicky potvrdený prípad bol u 43-ročného pacienta. Dĺžka prežívania pacientov je odhadovaná na 6,5 roka (Constantinides *et al.,* 2019).

6.2.4.1. PATOFYZIOLÔGIA

Príčinou KBS je dysfunkcia neurónov a gliálnych buniek spôsobená ukladaním patologického tau proteínu. V prípade KBS v patomorfologickom obraze dominujú balónovité neuróny lokalizované v šedej hmote kôry. Dôležitú úlohu v patológii zohrávajú astrocyty, respektíve astrocytové plaky, ktoré sú patognomické pre KBS. Pri skúmaní fragmentov tau proteínu boli preukázané rozdiely medzi veľkosťou a stavbou pri PSP a KBS, čo nasvedčuje, že v patogenéze budú zapojené rozdielne proteolytické mechanizmy (Saranza *et al.,* 2019).V úvode ochorenia sú postihnuté oblasti v dorzolaterálnej prefrontálnej kôre a okruhy bazálnych ganglií. Fenotypové subtypy sú podmienené množstvom akumulovaného patologického proteínu v jednotlivých častiach mozgu (Constantinides *et al.,* 2019).

6.2.4.2. KLINICKÝ OBRAZ

Základom je asymetrickosť prejavov, ktorá je špecifická pre KBS. Prezentáciu klinický ťažkostí môžeme rozdeliť do troch hlavných skupín: motorické prejavy, kortikálne prejavy a kognitívne dysfunkcie. Motorické prejavy zahrňujú parkinsonský syndróm s dominujúcou rigiditou a bradykinézou, asymetrickú dystóniu a/alebo myoklonus. Z kortikálnych prejavov to môže byť apraxia, senzorické deficity, vizuálny „*neglect*“ syndróm alebo „*alien limb*“ syndróm. Pod apraxiou v jednoduchosti rozumieme stratu schopnosti vykonávať známe, naučené pohyby aj napriek zachovanej svalovej sile a citlivosti na končatinách. Patognomickým prejavom je „*alien limb*“ syndróm, pri ktorom má pacient pocit straty kontroly nad končatinou (najčastejšie rukou), končatina koná nezávisle od jeho vôľovej kontroly alebo môže mať pocit, že nepatrí k jeho telu. Aj napriek tomu, že tento príznak je považovaný za kľúčový prejav jeho výskyt bol v retrospektívnych štúdiách zaznamenaný len u 30% pacientov. V mnohých prípadoch dochádza k prekrytiu týchto prejavov motorickým deficitom (rigiditou, bradykinézou alebo

hypokinézou) (Saranza *et al.,* 2019). „*Neglect*“ syndróm je tradične spájaný s cievnou mozgovou príhodou v dôsledku nedokrvenia parietálneho laloka. Prejavuje sa zanedbávaním, respektíve ignoráciou jednej strany najčastejšie pri pravákoch ľavej strany. Poslednou skupinou prejavov sú narušené kognitívne funkcie vo forme včasného rozvoja dementného syndrómu, frontálnej dysfunkcie, narušenie zrakovo priestorových schopností a narušenie reči. Frontálne dysfunkcie zahrňujú spomalenie rečovej fluencie a myslenia, narušenie schopností spracovávať informácie so stratou nadhľadu, poruchu vybavovania informácií a exekutívnych funkcií. Tiež neuropsychiatrické prejavy ako apatiu, stratu spoločenských inhibícii a empatie. V rámci rečových dysfunkcii býva prítomná najmä porucha artikulácie (dyzartria) a porucha rečovej fluencie pri ktorej je narušená produkcia reči, pričom je zachované porozumenie (non-fluentná afázia) (Mathew *et al.,* 2012).

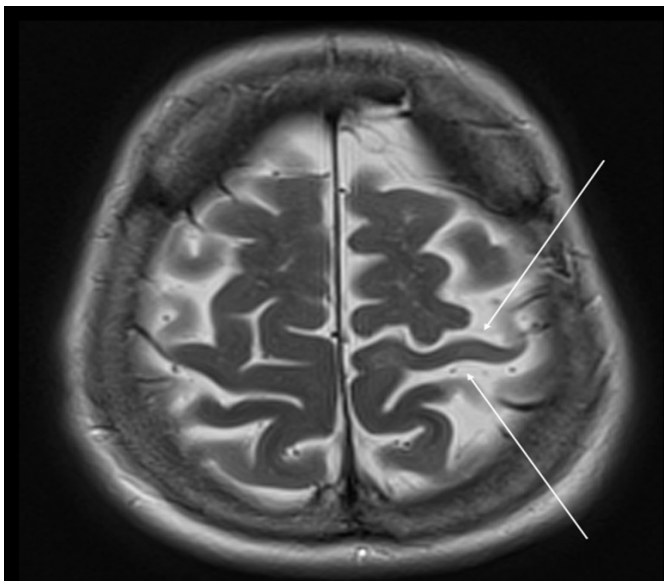
Zosumarizovanie klinických prejavov KBS je nasledovné:

1. motorické prejavy:
   - akineticko-rigídny syndróm
   - fokálny alebo segmentálny myoklonus
   - asymetrická dystónia
2. kortikálne motorické/senzitívne prejavy:
   - končatinová apraxia
   - „*alien limb*“ syndróm
   - dyskalkúlia
3. kognitívne prejavy:
   - narušenie reči a jazyka
   - frontálny syndróm
   - vizuopriestorové deficity

6.2.4.3. DIAGNOSTIKA

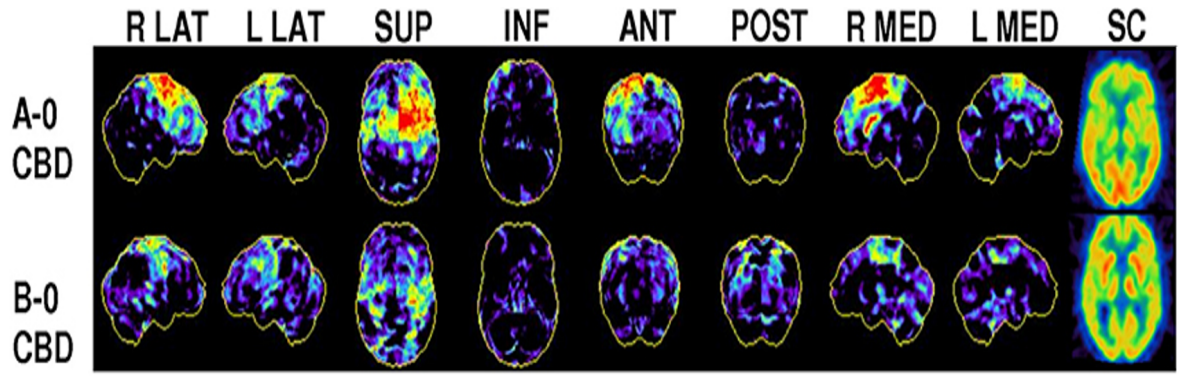
Tak ako aj pri ostatných neurodegeneratívnych ochoreniach základ tvorí klinický obraz. Hlavnými podmienkami sú pomalý a progresívny priebeh s chýbajúcou pretrvávajúcou odpoveďou na levodopu. Okrem toho pacienti by mali spĺňať minimálne 2 kritéria: prítomnosť akineticko-rigídneho syndrómu, končatinová apraxia a/alebo porucha reči (Mathew *et al.,* 2012).

Zo zobrazovacích metód je najčastejšie využívané MR zobrazenie mozgu. Tu nachádzame kortikálnu atrofiu dominantne v perirolandickej oblasti, zadnej časti frontálneho laloka a parietálneho laloka (Obr. 42). Oproti ostatným atypickým parkinsonským syndrómov je fokálna kortikálna atrofia omnoho výraznejšia (Saranza *et al.*, 2019). Ďalej býva prítomná atrofia bazálnych ganglií, pričom morfológia mozgového kmeňa býva zachovaná. Volumometria má dôležité postavenie v rámci diferenciálnej diagnostiky, najmä v prípade podobnosti s PSP alebo ACH. Pri KBS je atrofia najmarkantnejšia v oblasti motorického korexu, *lobus parietalis superior* a prefrontálnej kôre; subkortikálne v oblasti hlavy *nucleus caudatus*, *globus pallidus*, motorických oblastiach talamu a v *substantia nigra*.



Obrázok 42. MR mozgu pacienta s KBS. Šípkami je zvýraznená atrofia perirolandickej oblasti vľavo patrí k jedným z podporných kritérií pri diagnostike KBS. Prevzaté z Wilson *et al.,* 2021.

Funkčné zobrazovacie metódy používajúce rádionuklidy sa ukázali ako vhodné pomocné vyšetrenia v diferenciálnej diagnostike. Využívané sú najmä FDG (^{18}F deoxyglukóza)-PET na diagnostiku asymetrickej perfúzie respektíve hypoperfúzie postihnutých oblasti mozgu (Obr. 43) alebo Vizamyl-PET indikatívny pri amyloidovej patológii mozgu (Mathew *et al.,* 2012).



Obrázok 43. FDG-PET mozgu s 3D stereotaktickou povrchovou projekciou normálneho FDG vychytávania (3D-SPP). V prípade KBS je prítomný asymetrický hypometabolizmus v hemisfére kontralaterálnej ku klinickým ťažkostiam pacienta. Dominantne v centrálnej oblasti, putamene a talame. Prevzaté a upravené z Beyer *et al*., 2018.

Zatiaľ len experimentálne sa skúma využitie tau „rádiotracerov" (tzv. tau-PET). Dosiaľ publikované dáta naznačujú v prípade atypických parkinsonských syndrómov vyššiu schopnosť týchto rádiotracerov viazať sa na patologický tau, čo by mohlo znamenať významný krok v diferenciálnej diagnostike (ich odlíšení od PCH) (Mena *et al.,* 2023).

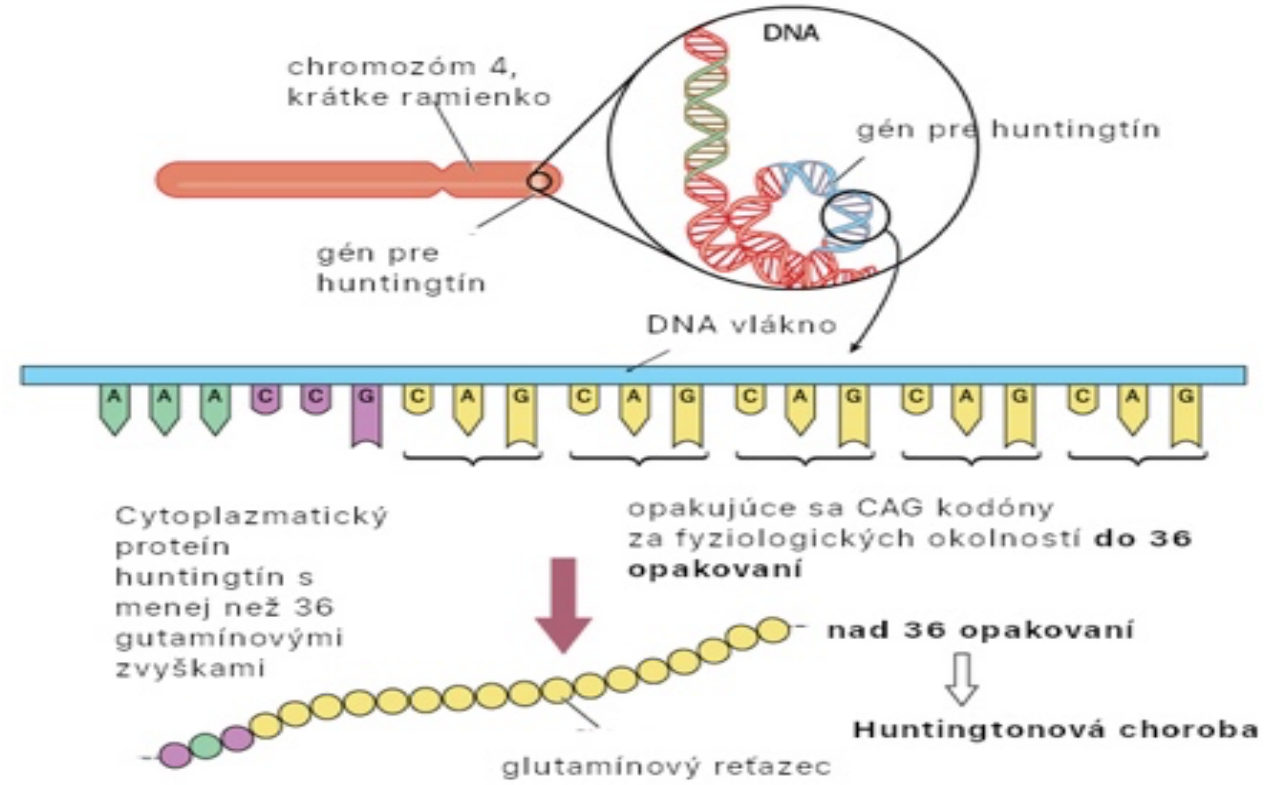
6.2.4.4. TERAPIA

Liečba je primárne symptomatická s cieľom terapeuticky ovplyvniť dominujúce klinické prejavy u pacienta. Tak ako u ostatných atypických parkinsonských syndrómov, v terapii by sa mal lekár pokúsiť o zmiernenie akineticko-rigídneho syndrómu s levodopou . Dávka by mala byť titrovaná do maximálnej tolerovanej dávky (800-1500 mg). Predtým než pacienta vyhodnotíme ako „*nonrespondera*" (neodpovedajúceho na terapiu), levodopa by mala byť podávaná v dávke 1000 mg na deň po dobu asponň dvoch mesiacov (Parmera *et al.*, 2016). Z ostatnej dopaminergnej terapie bol v niektorých štúdiách preukázaný efekt amantadínu na bradykinézu a rigiditu, a taktiež rotigotínu. V oboch prípadoch hlavnou limitáciou liečby sú nežiadúce účinky a riziko rozvoja halucinácii, posturálnej hypotenzie a vertiginózneho syndrómu. Myoklonus reaguje na antiepileptika - levetiracetam alebo benzodiazepíny - diazepam alebo klonazepam (Lamb *et al.,* 2016). Pri rozvoji neuropsychiatrických prejavov v zmysle poruchy kognitívnych funkcií volíme inhibítory acetylcholínesterázy alebo memantín. Pozitívny efekt na depresiu bol preukázaný u SSRI (sertralín alebo citalopram), pri rozvoji porúch myslenia u atypických antipsychotík (klozapín, kvetiapín). Neodmysliteľnou súčasťou

terapie je podporná liečba, ktorá zahrňuje fyzioterapiu, logopedickú intervenciu, nutričné poradenstvo (Saranza *et al.,* 2019).

6.3. HUNTINGTONOVÁ CHOROBA

Huntingtonová choroba (HCH) je progresívne hereditárne neurologické ochorenia spôsobené expanziou trinukleotidu CAG v prvom exóne génu kódujúceho huntingtín (*HTT*). Daný kodón kóduje glutamín a jeho repetícia kóduje glutamínový reťazec. HCH patrí do skupiny tzv. polyglutamínových ochorení. Pre všetky polyglutamínové ochorenia je charakteristické, že rozvoj prvých príznakov závisí od počtu CAG opakovaní. Za normálnych okolností je v huntingtíne prítomných 9-30 CAG opakovaní s mediánom medzi 17-20. V prípade HCH je za patogénny považovaný počet CAG opakovaní nad 36 (Palaiogeorgou *et al.* 2023). Pre toto ochorenie sú charakteristické choreatiformné pohyby a neuropsychiatrické prejavy. Prevalencia je približne 12:100000 obyvateľov, s priemerným vekom počiatku ochorenia okolo 45. roku životu. V prípade juvenilnej formy, HCH nastupuje pred 20. rokom života.



Obrázok x. Schematické znázornenie mutácie, expanzie CAG trinukleotidu, v *HTT*. Prevzaté a upravené podľa *https://medlineplus.gov/genetics/condition/huntingtons-disease.*

6.3.1. ETIOPATOGENÉZA

HTT je esenciálny gén pre normálny vývin CNS. Huntingtín plní dôležitú funkciu v axonálnom transporte, synaptickom prenose vzruchu, a podieľa sa aj na dejoch zabezpečujúcich prežívanie buniek. Mutovaný HTT vedie k zániku buniek predovšetkým v striate. V úvode ochorenia dochádza k zániku neurónov nepriamej dráhy, až následne priamej dráhy (str. 20-22). Predpokladá sa, že príčinou je selektívna náchylnosť striatálnych D2 neurónov. Zároveň huntingtín negatívne ovplyvňuje expresiu niektorých ďalších génov, aktiváciu imunitnej odpovede a metabolickú aktivitu neurónov, ktorá zahŕňa aj synaptické funkcie. Expandovaný polyglutamínový reťazec v huntingtíne pôsobí ako enukleačné jadro, ktoré indukuje oligomérizáciu huntingtínu. Výsledkom je tvorba fibríl a inklúzií v cytoplazme. Ďalšie patogénne mechanizmami, ktoré sa podieľajú na vzniku HCH sú neurozápal a mitochondriálna dysfunkcia (Tabrizi *et al.,* 2020). Dĺžka polyglutamínového reťazca vo veľkej miere determinuje aj rozvoj klinických ťažkostí. Pričom platí inverzný vzťah, teda čím je vyšší počet CAG opakovaní v reťazci, tým je nižší vek pacienta kedy dochádza k rozvoju ťažkostí. Tento vzťah je označovaný ako fenomén anticipácie (Roos, 2010).

6.3.2. KLINICKÝ OBRAZ

Základ tvorí kombinácia motorických, kognitívnych a psychiatrických prejavov. Motorické prejavy sú tvorené mimovôľovými, nepravidelnými pohybmi, často pripomínajúcimi tanečné pohyby, ktoré označujeme ako *chorea*. Prvé prejavy začínajú na distálnych častiach končatín (prsty na rukách alebo na nohách) a v oblasti tváre. Charakteristická pre pacienta je sklonená alebo otočená hlava, pričom je vyplazený jazyk a našpúlené pery. V priebehu ochorenia prejavy progredujú aj na proximálne časti končatín a celé telo. Postihnutie tváre a svalstva hlavy vedie ku problémom s prehĺtaním a rečou. Ďalšou progresiou ochorenia sa mení fenotyp z hyperkinetického, pri ktorom prevládajú mimovôľové, necielené pohyby na hypokinetický. Rozvíja sa bradykinézia, rigidita a až akinézia, ktorú poznáme u pacientov s Parkinsonovou chorobou. V zriedkavých prípadoch, a to najmä u mladých pacientov, hypokinetický syndróm dominuje už na začiatku ochorenia. Takýto fenotyp je označovaný ako Westphalov variant HCH. Okrem parkinsonskej symptomatiky je u týchto pacientov prítomná aj dystónia. Medzi ďalšie motorické prejavy HCH patrí porucha chôdze pripomínajúca chôdzu opitého človeka.

Psychiatrické príznaky patria medzi prvé prejavy HCH a spravidla predchádzajú motorické prejavy. Vo väčšine prípadov je to depresia, úzkosť, podráždenosť, apatia, pocity

viny či pokles sebavedomia. Iniciálne býva prítomná aj hypersexualita, ktorá neskôr takmer bez výnimky prechádza do hyposexuality. Uvedené príznaky významne ovplyvňujú kvalitu života pacientov. Pokiaľ v klinickom obraze nie sú rozvinuté motorické prejavy, nezriedka môže dôjsť k mylnému záveru, že sa jedná o psychiatrické ochorenie. V ďalšom priebehu ochorenia sa k uvedeným ťažkostiam pridáva psychóza, zvyčajne spoločne s progresívnou poruchou kognitívnych funkcii. Konštantným príznakom je progresívna porucha kognitívnych funkcií ústiaca do demencie, ktorá môže obdobne predchádzať motorické prejavy alebo sprevádzať ochorenie v pokročilejších štádiách (Roos, 2010).

6.3.3. DIAGNOSTIKA

Základ tvorí pozitívna rodinná anamnéze v kombinácii s typickým klinickým obrazom a následne potvrdenie genetickým vyšetrením. Genetické vyšetrenie môže byť indikované aj prediktívne, v prípade pozitívnej rodinnej anamnézy. Tomuto vyšetreniu by mala predchádzať konzultácia s klinickým genetikom, vzhľadom na nemožnosť kauzálnej terapie a dopad na kvalitu života pacienta počas asymptomatickej fázy (McColgan *et* Tabrizi, 2018). Ako aj pri ostatných neurodegeneratívnych ochorenia je aktuálne v centre záujmu identifikácia markerov, ktoré by uľahčili a zrýchlili diagnostický proces. U pacientov s HCH nachádzame zvýšenú hladinu ľahkých reťazcov neurofilamentov, avšak, ako už bolo uvedene, jedná sa o nešpecifický marker. Úsilie je zamerané najmä na stanovenie mutovaného huntingtínu ktorého hladina koreluje s kognitívnymi a motorickými ťažkosťami, v likvore. Zo zobrazovacích metód sa využíva MR zobrazenie mozgu, kde v prípade HCH nachádzame atrofiu striata (najmä *nucleus caudatus*).

6.3.4. TERAPIA

Aktuálne neexistuje kauzálna terapia HCH. Terapia je zameraná na ovplyvnenie symptómov pacienta s cieľom optimalizovať jeho kvalitu života. Z motorických prejavov dominuje chorea, na liečbu ktorej je jediným schváleným liekom je tetrabenazín. Jedná sa o inhibítor vezikulárneho transportu biogénnych amínov (vrátane dopamínu) v synapsiách. Problémom v terapii chorey sú nežiadúce účinky tetrabenazínu, medzi ktoré patrí depresia, insomnia a zhoršenie parkinsonskej symptomatiky. Neuropsychiatrické príznaky sú manažované v závislosti od typu prejavu. Vo väčšine prípadov volíme inhibítory spätného vychytávania serotonínu (citalopram, fluoxetín, sertralín) alebo inhibítory s noradrenergným efektom. Neuroleptika sú využívané na zvládnutie psychózy a agresivity. Niekoľko štúdií prinieslo protichodné výsledky vo vzťahu k účinnosti inhibítorov acetylcholínesterázy na

zvládnutie kognitívnych ťažkostí asociovaných s HCH. Zatiaľ ako najsľubnejšie sa javia DNA/RNA technológie zamerané na zníženie hladiny mutovaného huntingtínu. Testuje sa použitie antisense oligonukleotidov (ASO), RNA interferencia (RNAi) alebo malé molekulárne inhibítory cielené na komponenty spliceozómu (SMIS), ako aj CRISPR/Cas génove editovanie (McColgan *et* Tabrizi, 2018).

7. LITERÁRNY PREHĽAD

1. Aiba , Hayashi Y, Shimohata T, *et al*. Clinical course of pathologically confirmed corticobasal degeneration and corticobasal syndrome. *Brain Commun.* 2023; 5(6):fcad296. DOI: 10.1093/braincomms/fcad296.

2. Aguzzi A, Heikenwalder M. Pathogenesis of prion diseases: current status and future outlook. *Nat Rev Microbiol.* 2006; 4(10):765-775. DOI:10.1038/nrmicro1492.

3. Ahmadi-Dehlaghi F, Mohammadi P, Valipour E, *et al*. Autophagy: A challengeable paradox in cancer treatment. *Cancer Med.* 2023; 12(10):11542-11569. DOI: 10.1002/cam4.5577.

4. Ahmed Z, Bigio EH, Budka H, *et al.* Globular glial tauopathies (GGT): consensus recommendations. *Acta Neuropathol.* 2013; 126(4):537-544. DOI: 10.1007/s00401-013-1171-0.

5. Akintola AA, van Heemst D. Insulin, aging, and the brain: mechanisms and implications. *Front Endocrinol.* 2015; 6:13. DOI:10.3389/fendo.2015.00013.

6. Alafuzoff I, Hartikainen P. Alpha-synucleinopathies. V: *Handbook of Clinical Neurology*. B.m.: Elsevier, 2018; 339–353. ISBN 978-0-12-802395-2. DOI:10.1016/B978-0-12-802395-2.00024-9.

7. Ali F, Josephs K. The diagnosis of progressive supranuclear palsy: current opinions and challenges. *Exp Rev Neurotherap*. 2018; 18(7):603–616. DOI:10.1080/14737175.2018.1489241.

8. Ambler Z, Bednařík J, Růžička E. Klinická neurologie - část obecná. 2., revidované. Praha: Triton, 2008; 975 s. ISBN 978-80-7387-157-4.

9. American Psychiatric Association**.** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. Washington, DC: *A*merican Psychiatric Publishing, 2013; ISBN 978-0-89042-555-8.

10. Arboleda-Velasquez JF, Lopera F, O'Hare M, *et al.* Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: a case report. *Nat Med*. 2019; 25(11):1680–1683. DOI:10.1038/s41591-019-0611-3.

11. Attems J, Toledo JB, Walker L, *et al.* Neuropathological consensus criteria for the evaluation of Lewy pathology in post-mortem brains: a multi-centre study. *Acta Neuropat.* 2021; 141(2):159–172. DOI:10.1007/s00401-020-02255-2.

12. Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT, *et al.* Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol.* 2009; 513(5):532-541. DOI: 10.1002/cne.21974.

13. Baba M., Nakajo S, TU PH, *et al.* Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol.* 1998; 152(4):879–884.

14. Baldwin KJ, Correll CM. Prion Disease. *Seminars in Neurology*. 2019; 39(4):428–439. DOI:10.1055/s-0039-1687841.

15. Bang J, Spina S, Miller BL. Non-Alzheimer's dementia 1. *Lancet.* 2015; 386(10004):1672-1682. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00461-4.

16. Barone DA, Henchcliffe C. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and the Link to Alpha-Synucleinopathies. *Clin Neurophysiol*. 2018; 129(8):1551–1564. DOI:10.1016/j.clinph.2018.05.003.

17. Bartošová T, Klempíř J. 2020. Progresivní supranukleární obrna. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie.* 2020; 83(6).

18. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, *et al.* EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013; 20,(1):16–34. DOI:10.1111/ene.12022

19. Beyer L, Meyer-Wilmes J, Schönecker, *et al.* Clinical Routine FDG-PET Imaging of Suspected Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration: A Gatekeeper for Subsequent Tau-PET Imaging? *Front Neurol*. 2018; 9:483. DOI: 10.3389/fneur.2018.00483.

20. Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017; 23(9-10):818-831. DOI: 10.1017/S135561771700100X.

21. Borghammer P. The α-synuclein origin and connectome model (SOC Model) of Parkinson's disease: explaining motor asymmetry, non-motor phenotypes, and cognitive decline. *J Parkinsons Dis.* 2021; 11(2):455-474. DOI: 10.3233/JPD-202481.

22. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003; 24(2):197-211. DOI: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.

23. Brammerloh M, Kirilina EK, Alkemade A*, et al.* Swallow Tail Sign: revisited. *Radiology.* 2022; 305(3):674-677. DOI: 10.1148/radiol.212696.

24. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules.* 2020; 25(24):5789. DOI: 10.3390/molecules25245789.

25. Brundin P, Melki R. Prying into the prion hypothesis for Parkinson's disease. *J Neurosci.* 2017; 37(41):9808–9818. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1788-16.2017.

26. Bruun M, Koikkalainen J, Rhodius-Meester HFM, *et al.* Detecting frontotemporal dementia syndromes using MRI biomarkers. *NeuroImage Clin.* 2019; 22:101711. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101711.

27. Buciuc M, Koga S, Pham NTT, *et al.* The many faces of globular glial tauopathy: a clinical and imaging study. *Eur J Neurol.* 2023; 30(2):321-333. DOI: 10.1111/ene.15603.

28. Burns MR, McFarland NR. Current management and emerging therapies in multiple system atrophy. *Neurotherapeutics.* 2020; 17(4):1582–1602. DOI: 10.1007/s13311-020-00890-x.

29. Burré J. The synaptic function of α-synuclein. *J Parkinsons Dis.* 2015; 5(4):699–713. DOI: 10.3233/JPD-150642.

30. Caparros-Lefebvre D, Sergeant N, Lees A, *et al.* Guadeloupean parkinsonism: a cluster of progressive supranuclear palsy-like tauopathy. *Brain.* 2002; 125(4):801–811. DOI: 10.1093/brain/awf086.

31. Caparros-Lefebvre D, Lees AJ. Atypical unclassifiable parkinsonism on Guadeloupe: an environmental toxic hypothesis. *Mov Disord.* 2005; 20(Suppl 12):S114-118. DOI: 10.1002/mds.20553.

32. Celikok U, Navarro-López EM, Sengör NS. A computational model describing the interplay of basal ganglia and subcortical background oscillations during working memory processes. *arXiv.* 2016. arXiv:1601.07740.

33. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006; 5(3):235–245. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70373-8.

34. Cheng F, Li X, Li Y, *et al*. α-Synuclein promotes clathrin-mediated NMDA receptor endocytosis and attenuates NMDA-induced dopaminergic cell death. *J Neurochem.* 2011; 119(4):815-825. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07460.x.

35. Chougar L, Pyatigorskaya N, Degos B, *et al.* The role of magnetic resonance imaging for the diagnosis of atypical parkinsonism. *Front Neurol.* 2020; 11:665. DOI: 10.3389/fneur.2020.00665.

36. Constantinides VC, Paraskevas GP, Paraskevas PG, *et al*. Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: a review. *Clin Parkinsonism Relat Disord.* 2019; 1:66–71. DOI: 10.1016/j.prdoa.2019.08.005.

37. Conte A, Khan N, Defazio G, *et al.* Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2013; 9:687–697. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.224.

38. Cséfalvay Z, *et al.* Primární progresivní afázie. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie.* 2020; 83(3).

39. Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2012; 8(6):329–339. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.80.

40. Dunning CJ, Reyes JF, Steiner JA, *et al*. Can Parkinson's disease pathology be propagated from one neuron to another? *Prog Neurobiol.* 2012; 97(2):205-219. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2011.11.003.

41. Duong MT, Wolk DA. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy: LATE-breaking updates in clinicopathologic features and biomarkers. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2022; 22(11):689–698. DOI: 10.1007/s11910-022-01232-4.

42. Eggenberger E. Prion disease. *Neurol Clin.* 2007; 25(3):833–842. DOI: 10.1016/j.ncl.2007.03.006.

43. Elahi FM, Miller BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol.* 2017; 13(8):457–476. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.96.

44. Fazl A, Fleisher J. Anatomy, physiology, and clinical syndromes of the basal ganglia: a brief review. *Semin Pediatr Neurol.* 2018; 25:2–9. DOI: 10.1016/j.spen.2017.12.005.

45. Fiala O. Tiky a Touretteův syndrom. *Neurol. prax.* 2011; 12(1):18–21.

46. Gadhave K, Bolshette N, Ahire A, *et al.* The ubiquitin proteasomal system: a potential target for the management of Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med.* 2016; 20(7):1392–1407. DOI: 10.1111/jcmm.12817.

47. Gallager CL. Imaging in Parkinson's disease. *Practical Neurology.* 2019. Dostupné na: https://practicalneurology.com/diseases-diagnoses/imaging-testing/imaging-in-parkinsons-disease/31570.

48. Gdovinová Z, *et al.* Vybrané kapitoly zo špeciálnej neurológie. Košice: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, 2017.

49. González-Rodríguez P, Zampese E, Stout KA, *et al.* Disruption of mitochondrial complex I induces progressive parkinsonism. *Nature.* 2021; 599(7886):650–656. DOI: 10.1038/s41586-021-04059-0.

50. Grote CW, Wright DE. A role for insulin in diabetic neuropathy. *Front Neurosci.* 2016; 10:581. DOI: 10.3389/fnins.2016.00581.

51. Guskjolen A, Cembrowski MS. Engram neurons: encoding, consolidation, retrieval, and forgetting of memory. *Mol Psychiatry.* 2023; 28(8):3207-3219. DOI: 10.1038/s41380-023-02137-5.

52. Haltia M. Human prion diseases. *Ann Med.* 2000; 32(7):493–500. DOI: 10.3109/07853890009002025.

53. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007; 33(6):599–614. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x.

54. Herculano-Houzel S. The remarkable, yet not extraordinary, human brain as a scaled-up primate brain and its associated cost. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109(Suppl 1):10661-10668. DOI: 10.1073/pnas.1201895109.

55. Hickman RA, Flowers XE, Wisniewski T. Primary age-related tauopathy (PART): addressing the spectrum of neuronal tauopathic changes in the aging brain. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020; 20(9):39. DOI: 10.1007/s11910-020-01063-1.

56. Hnilicová P, Kantorová E, Sutovský S, *et al.* Imaging methods applicable in the diagnostics of Alzheimer's disease, considering the involvement of insulin resistance. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(4):3325. DOI: 10.3390/ijms24043325.

57. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, *et al*. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord.* 2017; 32(6):853-864. DOI: 10.1002/mds.26987.

58. Höglinger GU, Adler CH, Berg D, *et al*. A biological classification of Parkinson's disease: the SynNeurGe research diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 2024; 23(2):191–204. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00404-0.

59. Horsager J, Andersen KB, Knudsen K, *et al*. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain.* 2020; 143(10):3077–3088. DOI: 10.1093/brain/awaa238.

60. Hudák R, Kachlík D. *Memorix anatomie.* Praha: Triton; 2013. ISBN 978-80-7387-674-6.

61. Ichikawa-Escamilla E, Velasco-Martínez RA, Adalid-Peralta L. Progressive supranuclear palsy syndrome: an overview. *IBRO Neurosci Rep.* 2024; 16:598–608. DOI: 10.1016/j.ibneur.2024.04.008.

62. Irwin DJ, Cairns NJ, Grossman M, *et al*. Frontotemporal lobar degeneration: defining phenotypic diversity through personalized medicine. *Acta Neuropathol.* 2015; 129(4):469–491. DOI: 10.1007/s00401-014-1380-1.

63. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, *et al.* Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2024; 20(8):5143–5169. DOI: 10.1002/alz.13859.

64. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79(4):368–376. DOI: 10.1136/jnnp.2007.131045.

65. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020; 91(8):795–808. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322338.

66. Javorka K, *et al*. *Lekárska fyziológia.* 3. preprac. a dopl. vyd. Martin: Osveta; 2009.

67. Kandel ER. The molecular biology of memory: cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2, and CPEB. *Mol Brain.* 2012; 5:14. DOI: 10.1186/1756-6606-5-14.

68. Kim HT, Goldberg AL. The deubiquitinating enzyme Usp14 allosterically inhibits multiple proteasomal activities and ubiquitin-independent proteolysis. *J Biol Chem.* 2017; 292(23):9830–9839. DOI: 10.1074/jbc.M116.763128.

69. Klempíř J, Bartošová T. Multisystémová atrofie. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie.* 2019; 82(4):370–380.

70. Králiček P. *Úvod do speciální neurofyziologie.* Druhé vydání. Praha: Karolinum; 2004.

71. Kráľová M. *Demencie.* Bratislava: Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave; 2017. ISBN 978-80-223-4307-7.

72. Kumaresan M, Khan S. Spectrum of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Cureus.* 2021; 13(2):e13275. DOI: 10.7759/cureus.13275.

73. Kyrtata N, Emsley HCA, Sparasci O, *et al*. systematic review of glucose transport alterations in Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2021; 15:626636. DOI: 10.3389/fnins.2021.626636.

74. Lamb R, Rohrer JD, Lees AJ, *et al*. Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: pathophysiology and treatment options. *Curr Treat Options Neurol.* 2016; 18(6):42. DOI: 10.1007/s11940-016-0422-5.

75. Lampropoulos IC, Malli F, Sinani O, *et al*. Worldwide trends in mortality related to Parkinson's disease in the period of 1994–2019: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Front Neurol.* 2022; 13:956440. DOI: 10.3389/fneur.2022.956440.

76. Li W, Lee MK. Antiapoptotic property of human alpha-synuclein in neuronal cell lines is associated with the inhibition of caspase-3 but not caspase-9 activity. *J Neurochem.* 2005; 93(6):1542-1550. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2005.03146.x.

77. Liu M, Wang Z, Shang H. Multiple system atrophy: an update and emerging directions of biomarkers and clinical trials. *J Neurol.* 2024; 271(5):2324–2344. DOI: 10.1007/s00415-024-12269-5.

78. Luo Y, Qiao L, Li M, *et al*. Global, regional, national epidemiology and trends of Parkinson's disease from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Front Aging Neurosci.* 2025; 16:1498756. DOI: 10.3389/fnagi.2024.1498756.

79. Magrath Guimet N, Zapata-Restrepo LM, Miller BL. Advances in treatment of frontotemporal dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2022; 34(4):316–327. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.21060166.

80. Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83(4):405–410. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300875.

81. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol.* 2018; 25(1):24–34. DOI: 10.1111/ene.13413.

82. McNay EC, Pearson-Leary J. GluT4: a central player in hippocampal memory and brain insulin resistance. *Exp Neurol.* 2020; 323:113076. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.113076.

83. Mena AM, Chen R, Graff-Guerrero A, *et al.* Tau in atypical parkinsonisms: a meta-analysis of in vivo PET imaging findings. *Mov Disord Clin Pract.* 2023; 10(12):1725–1737. DOI: 10.1002/mdc3.13885.

84. Messerschmidt K, Barthel H, Brendel M, *et al*. 18F-PI-2620 tau PET improves the imaging diagnosis of progressive supranuclear palsy. *J Nucl Med.* 2022; 63(11):1754–1760. DOI: 10.2967/jnumed.121.262854.

85. Michailidis M, Moraitou D, Tata DA, *et al*. Alzheimer's disease as type 3 diabetes: common pathophysiological mechanisms between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(5):2687. DOI: 10.3390/ijms23052687.

86. Mochizuki H. Pathological mechanisms and treatment of sporadic Parkinson's disease: past, present, and future. *J Neural Transm.* 2024; 131(6):597–607. DOI: 10.1007/s00702-024-02788-w.

87. Muleiro Alvarez M, Cano-Herrera G, Osorio Martínez MF, *et al*. A comprehensive approach to Parkinson's disease: addressing its molecular, clinical, and therapeutic aspects. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(13):7183. DOI: 10.3390/ijms25137183.

88. Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science.* 2020; 370(6512):50. DOI: 10.1126/science.abb8739.

89. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, *et al*. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain.* 2019; 142(6):1503–1527. DOI: 10.1093/brain/awz099.

90. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci.* 2011; 34:185–204. DOI: 10.1146/annurev-neuro-061010-113613.

91. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome. *CNS Drugs.* 2009; 23(2):157–170. DOI: 10.2165/00023210-200923020-00005.

92. Ou Z, Pan J, Tang S, et al. Global trends in the incidence, prevalence, and years lived with disability of Parkinson's disease in 204 countries/territories from 1990 to 2019. *Front Public Health.* 2021; 9:776847. DOI: 10.3389/fpubh.2021.776847.

93. Oyeka M, Ibilah T, Israel J, *et al*. Progressive supranuclear palsy: improvement in cognitive-behavioral disturbances and motor-function disabilities following treatment with antidepressants and cholinesterase inhibitors. *Cureus.* 2021; 13(6):e15641. DOI: 10.7759/cureus.15641.

94. Palaiogeorgou AM, Papakonstantinou E, Golfinopoulou R, *et al.* Recent approaches on Huntington's disease: review. *Biomed Rep.* 2023; 18(1):1–7. DOI: 10.3892/br.2022.1587.

95. Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. *Auton Neurosci.* 2018; 211:15–25. DOI: 10.1016/j.autneu.2017.10.007.

96. Pan KM, Baldwin M, Nguyen J, *et al.* Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993; 90(23):10962–10966. DOI: 10.1073/pnas.90.23.10962.

97. Parchi P, de Boni L, Saverioni D, *et al.* Consensus classification of human prion disease histotypes allows reliable identification of molecular subtypes: an inter-rater study among surveillance centres in Europe and USA. *Acta Neuropathol.* 2012; 124(4):517–529. DOI: 10.1007/s00401-012-1002-8.

98. Parekh R, Ascoli GA. Neuronal morphology goes digital: a research hub for cellular and system neuroscience. *Neuron.* 2013; 77(6):1017–1038. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.03.008.

99. Parmera JB, Rodriguez RD, Studart Neto A, *et al*. Corticobasal syndrome: A diagnostic conundrum. *Dement Neuropsychol.* 2016; 10(4):267-275. doi: 10.1590/s1980-5764-2016dn1004003.

100. Petrovický P. *Klinická neuroanatomie CNS s aplikovanou neurologií a neurochirurgií.* Praha: Triton; 2008. ISBN 978-80-7378-039-3.

101. Plháková A. *Učebnice obecné psychologie.* Praha: Academia; 2015. ISBN 978-80-200-1499-3.

102. Postuma RB, Berg D, Stern M, *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30(12):1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424.

103. Prasad S, Katta MR, Abhishek S, *et al.* Recent advances in Lewy body dementia: a comprehensive review. *Dis Mon.* 2023; 69(5):101441. DOI: 10.1016/j.disamonth.2022.101441.

104. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, *et al*. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014; 29(13):1583–1590. DOI: 10.1002/mds.25945.

105. Raulin AC, Kraft L, Al-Hilaly TK, *et al.* The molecular basis for apolipoprotein E4 as the major risk factor for late-onset Alzheimer's disease. *J Mol Biol.* 2019; 431(12):2248–2265. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.04.019.

106. Reddy VD, Hamed A, Settipalle N, *et al.* Real-time quaking-induced conversion assay for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a living patient. *Infect Dis (Auckl).* 2019; 12:1178633719874797. DOI: 10.1177/1178633719874797.

107. Román G. Vascular dementia: a historical background. *Int Psychogeriatr.* 2003; 15(Suppl 1):11–13. DOI: 10.1017/S1041610203008901.

108. Rothwell JC. Overview of neurophysiology of movement control. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012; 114(5):432–435. DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.12.053.

109. Rowe JB, Holland N, Rittman T. Progressive supranuclear palsy: diagnosis and management. *Pract Neurol.* 2021; 21(5):376–383. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002794.

110. Rusina R, *et al.* Frontotemporální demence. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie.* 2021; 84(1).

111. Sah P, Faber ESL, Lopez De Armentia M, Power J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev.* 2003; 83(3):803–834. DOI: 10.1152/physrev.00002.2003.

112. Sanders AE, Schoo C, Kalish VB. Vascular dementia. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Dostupné na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430817/

113. Saranza GM, Whitwell JL, Kovacs GG, *et al*. Chapter four – Corticobasal degeneration. In: Stamelou M, Höglinger GU, eds. *International Review of Neurobiology.* Vol 149. Academic Press; 2019:87–136. DOI: 10.1016/bs.irn.2019.10.014.

114. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017; 18(7):435–450. DOI: 10.1038/nrn.2017.62.

115. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M*, et al.* Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021; 397(10284):1577–1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.

116. Schmitz M, Cramm M, Llorens F, *et al.* The real-time quaking-induced conversion assay for detection of human prion disease and study of other protein misfolding diseases. *Nat Protoc.* 2016; 11(11):2233–2242. DOI: 10.1038/nprot.2016.120.

117. Schmitz M, Dittmar K, Llorens F, *et al.* Hereditary human prion diseases: an update. *Mol Neurobiol.* 2017; 54(6):4138–4149. DOI: 10.1007/s12035-016-9918-y.

118. Schwarz ST, Afzal M, Morgan PS, *et al.* The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome – a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. *PLoS One.* 2014; 9(4):e93814. DOI: 10.1371/journal.pone.0093814.

119. Serva SN, Bernstein J, Thompson JA, *et al.* An update on advanced therapies for Parkinson's disease: from gene therapy to neuromodulation. *Front Surg.* 2022; 9:863921. DOI: 10.3389/fsurg.2022.863921.

120. Skowronek C, Zange L, Lipp A. Cardiac ^{123}I-MIBG scintigraphy in neurodegenerative Parkinson syndromes: performance and pitfalls in clinical practice. *Front Neurol.* 2019; 10:152. DOI: 10.3389/fneur.2019.00152.

121. Smith EE. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. *Clin Sci (Lond).* 2017; 131(11):1059–1068. DOI: 10.1042/CS20160607.

122. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol.* 2019; 167:231–255. DOI: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3.

123. Stobart JL, Anderson CM. Multifunctional role of astrocytes as gatekeepers of neuronal energy supply. *Front Cell Neurosci.* 2013; 7:38. DOI: 10.3389/fncel.2013.00038.

124. Stephens AD, Zacharopoulou M, Kaminski Schierle GS. The cellular environment affects monomeric α-synuclein structure. *Trends Biochem Sci.* 2019; 44(5):453–466. DOI: 10.1016/j.tibs.2018.11.005.

125. Sveikata L, Assal F. History of vascular cognitive impairment and dementia. In: Bogousslavky J, Paciaroni M, Hennerici MG, Tatu L, eds. *History of Stroke.* MDPI Books; 2023. DOI: 10.3390/books/978-3-0365-2313-2-9.

126. Tabrizi SJ, Flower MD, Ross CA, *et al*. Huntington disease: new insights into molecular pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Neurol.* 2020; 16(10):529–546. DOI: 10.1038/s41582-020-0389-4.

127. Trojan P. *Lékařská fyziologie*. Vyd. 4., prepracované a doplnené. Praha: Grada Publishing, 2003.

128. Udagedara TB, Alahakoon DA, Goonaratna IK. Vascular parkinsonism: a review on management updates. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019; 22(1):17–20. DOI: 10.4103/aian.AIAN_194_18.

129. Vidović M, Rikalovic MG. Alpha-synuclein aggregation pathway in Parkinson's disease: current status and novel therapeutic approaches. *Cells.* 2022; 11(11):1732. DOI: 10.3390/cells11111732.

130. Wang H, Xu J, Lazarovici P, *et al*. cAMP response element-binding protein (CREB): a possible signaling molecule link in the pathophysiology of schizophrenia. *Front Mol Neurosci.* 2018; 11:255. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00255.

131. Wang H, Rhoads DD, Appleby BS. Human prion diseases. *Curr Opin Infect Dis.* 2019; 32(3):272–276. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000555.

132. Wang X, Zhang L, Lu H, *et al*. Primary age-related tauopathy in a Chinese cohort. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2020; 21(3):256–262. DOI: 10.1631/jzus.B1900262.

133. Wang C, Zhang K, Cai B, *et al*. VAMP2 chaperones α-synuclein in synaptic vesicle co-condensates. *Nat Cell Biol.* 2024; 26(8):1287–1295. DOI: 10.1038/s41556-024-01456-1.

134. Watanabe H, Shima S, Mizutani Y, *et al*. Multiple system atrophy: advances in diagnosis and therapy. *J Mov Disord.* 2023; 16(1):13–21. DOI: 10.14802/jmd.22082.

135. Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, *et al.* The Movement Disorder Society criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2022; 37(6):1131–1148. DOI: 10.1002/mds.29005.

136. Wilson D, Le Heron C, Anderson T. Corticobasal syndrome: a practical guide. *Pract Neurol.* 2021; 21(4):276–285. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002835.

137. Wolters FJ, Ikram MA. Epidemiology of vascular dementia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39(8):1542–1549. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.311908.

138. Wong EC, Chui HC. Vascular cognitive impairment and dementia. *Continuum (Minneap Minn).* 2022; 28(3):750–780. DOI: 10.1212/CON.0000000000001124.

139. Wostyn P, Goddaer P. Can meditation-based approaches improve the cleansing power of the glymphatic system? *Explor Neuroprot Ther.* 2022; 2:110–117. DOI: 10.37349/ent.2022.00022.

140. Yoshii SR, Kishi C, Ishihara N, Mizushima N. Parkin mediates proteasome-dependent protein degradation and rupture of the outer mitochondrial membrane. *J Biol Chem.* 2011; 286(22):19630–19640. DOI: 10.1074/jbc.M110.209338.

141. Young CB, Reddy V, Sonne J. Neuroanatomy, basal ganglia. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Dostupné na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537141/

142. Žáková D, *et al.* Trendy vo výskyte Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby na Slovensku v rokoch 2007–2022. *Neurologie pro praxi.* 2024; 25(1).