



# NEURODEGENERATIVNÍ ONEMOCNĚNÍ - DEMENCE

## – V KOSTICE

- vyznačují se postupným zánikem specifické skupiny neuronů, což přímo ovlivňuje klinické projevy dané nemoci
- podstatou je proces ukládání určitého – pro dané onemocnění typického – proteinu do mozkové tkáně v kombinaci s obecnými mechanizmy apoptózy (řízené smrti buňky)
- u většiny onemocnění existují i geneticky podmíněné hereditární formy
- definitivní potvrzení nemoci vyžaduje neuropatologický průkaz depozita klíčového patogenního proteinu v mozkové tkáni (odběr vzorku probíhá výjimečně biopsií, nejčastěji post mortem – autopsie) nebo nález kauzální mutace v genetickém vyšetření u pacienta s klinicky manifestním onemocněním
- nesoulad mezi klinickou dg a neuropatologickým průkazem nemoci až v 15-20%

## ALZHEIMEROVA NEMOC

- nejčastější neurodegenerativní onemocnění
- typickým neuropatologickým nálezem jsou senilní (neuritické, amyloidové) plaky a neuronální klubka (tangles)
- **senilní plaky** – hlavní složka beta-amyloid
- **neuronální klubka** – vznikají ukládáním proteinu s relativně nízkou molekulární hmotností (tzv. proteinu tau) do cytoplazmy neuronů
- rizikovým – ne kauzálním !! – faktorem pro pozdní podobu Alzheimerovy nemoci (první příznaky po 65. roce) u bělochů je polymorfismus apolipoproteinu E (ApoE)



# PARKINSONOVA NEMOC

- označení je odvozeno od proteinu alfa-synukleinu jehož ukládání do cytoplazmy neuronů v substantia nigra a v dalších kmenových strukturách je příznačné pro PN
- neuropatologická dg je poměrně složitá, je nutné zohlednit klinický nález pacienta

# DEMENCE S LEWYHO TĚLÍSKY

- definitivní dg zahrnuje úbytek zejména pigmentových neuronů substantia nigra, locus coeruleus a neuronů nc. basalis Meynerti a nález Lewyho tělísek a Lewyho neuritů
- ve vývoji DLB je dynamika – Lewyho tělíska a neurity se nejdříve objevují v podkorových strukturách, pak přecházejí na amygdalu, posléze limbickou kůru, nakonec je zasažen i neokortex
- v mozkové tkáni pacientů s DLB jsou v různém rozsahu i typické Alzheimerovské změny – plaky a v malém množství i neuronální klubka

# MULTISYSTÉMOVĚ ATROFIE (MSA)

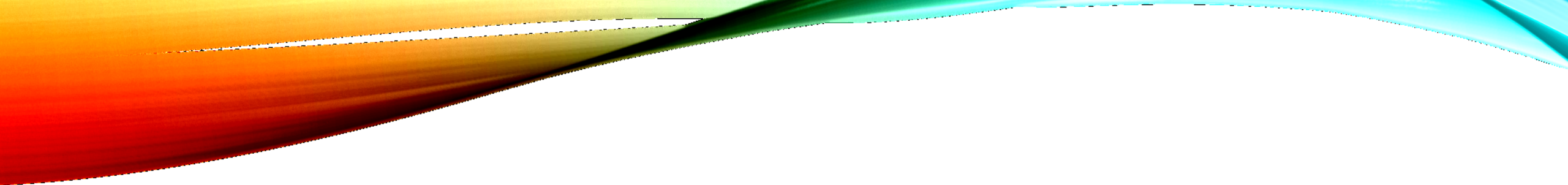
- klinický obraz kombinuje projevy mozečkové, parkinsonské, pyramidové a dysautonomii
- dvě základní formy – mozečková X parkinsonská
- numerická atrofie neuronů postihuje nejvíce kaudální putamen, substantia nigra, locus coeruleus, Purkyňovy buňky mozečku, olivy, mozkový kmen, míchu a neurony v primární a asociační motorické kůře
- charakteristickým diagnostickým příznakem jsou argyrofilní cytoplazmatické inkluze v oligodendroglia - plaménkové či Pappovy-Lantosovy (10-15nm silná filamenta)

# DEGENERACE

- problém – ukládání klíčového proteinu do specifických inkluzí, což vede k postupné apoptóze specifické neuronální populace

Tab. 23.1. Klasifikace frontotemporálních lobárních degenerací (upraveno dle Mackenzie et al., 2011)

Typ FTLD	Klinické manifestace	Typ inkluzí v neuronech
FTLD tau (tauopatie)	<ul style="list-style-type: none"><li>• frontotemporální demence (včetně Pickovy nemoci)</li><li>• nonfluentní/agramatická varianta primární progresivní afázie</li><li>• progresivní supranukleární obrna</li><li>• kortikobazální degenerace</li><li>• demence s argyrofilními zrny</li></ul>	inkluzie hyperfosforylovaného tau-proteinu (FTLD-tau)
FTLD non-tau	<ul style="list-style-type: none"><li>• frontotemporální demence</li><li>• sémantická varianta primární progresivní afázie</li><li>• ALS s demencí</li></ul>	specifické inkluzie proteinu TDP-43 (FTLD-TDP) Inkluzie pozitivní v reakci s protilátkou proti ubikvitinu (FTLD-UPS)

- 
- FTLD – klinicko-neuropatologický pohled – FTLD jako nosologická jednotka, tedy onemocnění definované strukturálně **X** čistě klinický pohled – frontotemporální demence jako syndrom frontálního typu demence s časnými změnami osobnosti, poruchami chování, a četnými psychiatrickými projevy
  - častý familiární výskyt
    - 30-50% postižených mezi příbuznými I. stupně – stejná genová mutace se může v rámci jedné postižené rodiny projevovat různými klinickými symptomy



# SPONGIFORMNÍ ENCEFALOPATIE

- nejčastější – **Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (CJN)** – rychle progredující neurodegenerace s infaustní prognózou
  - 3 základní typy – *sporadická* (nejvíce případů), *genetická* (familiární; 10-15%) a *náhodně přenesená* v souvislosti s lékařským výkonem (iatrogenní; méně než 5%)
  - příčina neznámá, nebyl zjištěn žádný vztah k prionovému onemocnění u zvířat
  - klasická neurohistologická triáda – spongiformní dystrofie, numerická atrofie neuronů a glióza

## ONEMOCNĚNÍ S OPAKOVANÍM TRIPLETU

- prototypem - **Huntingtonova nemoc** – mutace genu, který kóduje protein huntingtin, na 4. chromozómu
  - čím je počet repetic vyšší, tím dříve choroba nastupuje a tím těžší má průběh
  - makroskopické změny v mozku odpovídají v 80% případů atrofii čelního laloku s často přidruženým postižením i bílé hmoty, v 95% případů je patrná atrofie striata
  - nejpostiženější oblastí je ocas nc. caudati a kaudální část putamen
  - při vyšších stupních postižení atrofují palidum, čelní kůra, thalamus, nc. subthalamicus a mozeček

## (PN)

- PN vzniká jako důsledek degenerativního zániku neuronů v pars compacta substantiae nigrae v mozkovém kmeni – to vede k nedostatku dopaminu a jiných neuromediátorů v bazálních gangliích mozku (BG)
- BG – systém, který interakcí s mozkovou kůrou zajišťuje řadu kognitivních, dále skeletomotorických, okulomotorických a emočních fcí
- postižení paměti se považuje za nespecifický projev rozvoje KD u PN, který se rozvíjí u většiny pacientů (až u 78% do 8 let od začátku nemoci) postupně do obrazu demence
- některé paměťové komponenty jsou postižené, jiné relativně zachovalé

- pasivní a bezprostřední opakování sekvence čísel – krátkodobá sluchová paměť – většinou nenarušena, a to i u pacientů s pozdním začátkem PN, i chabou odpovědí na léčbu pomocí L-dopy, nebo syndromem demence
- uspořádání čísel a písmen z WMS-III – výkon klesne na úroveň pacientů s AN – deficit se zlepšuje po terapii L-dopou – **pracovní paměť je jednou z KF ovlivnitelných dopaminergní modulací**
- prostorová pracovní paměť – narušena, předpoklad, že se jedná o poruchu zrakově-prostorového náčrtníku v rámci systému pracovní paměti; jiná hypotéza ji vztahuje k poruše exekutivních fcí, tj. centrální exekutivy v pracovní paměti, přičemž vizuo-prostorový náčrtník nemusí být narušen
  - **narušená centrální exekutiva** vysvětluje deficity v kapacitě pracovní paměti v řadě úloh – iniciace či udržení efektivní strategie
- **deficit v pracovní paměti je prokazatelnou součástí KD, souvisí s exekutivními procesy a jsou to pravděpodobně striatofrontální okruhy, které ovlivňují činnost pracovní paměti**

## DEKODOVÁNÍ DŮDĚVAT PAMĚTI - EXPERIMENTY

- odvislá od vědomého vyhledávání a vybavení
- deficit ve vybavení je přítomen již u PN s raným začátkem a významně se nemění ani u PN s pozdním začátkem; také i u neléčené PN – není tedy důsledkem dopaminergní léčby
  - zachována rekognice u verbálního i zrakově-prostorového materiálu
  - křivka učení se jeví být srovnatelná se ZO bez ztráty informace po oddálení
  - deficity v rychlosti učení
  - nápověda může zvýšit paměťový výkon na normu
  - lze pozorovat disociaci mezi zachovalým záměrným učením a narušeným náhodným učením
    - svědčí o vlivu pozornostních zdrojů na poruchu paměti u PN

- porucha paměti frontálního typu – zejména tam, kde je potřeba strategické plánování
- zrakově-prostorová explicitní paměť – postižena vizuální rekognice, i u rozpoznávání tváří
- dlouhodobá paměť a její subsystém epizodická paměť je u pacientů se syndromem demence významně postižená – míra postižení retrogradní paměti (30-40 let zpět) nemá časový gradient (postižení je rovnoměrné směrem do minulosti), výrazný deficit ve vyhledávání (s vodítky se může vybavení výrazně zlepšit)
- X sémantická paměť u PN bez syndromu demence zachovalá, avšak obtíže ve vyhledání informací sémantické povahy

## SPRÁVNOST EXPLICITNÍ PAMĚTI

- všechny paměťové úkoly, které jsou citlivé na dysfci FL – tj. jsou závislé na spontánní tvorbě efektivní strategie, jak se daný materiál učit – jsou u PN podprůměrné
- existuje korelace mezi mírou poruchy paměti a exekutivní dysfci
- míra paměťového deficitu souvisí s délkou a průběhem PN
- + porucha paměti hipokampálního typu – rozvíjí se až v pozdějších fázích, u PN se syndromem demence či u MCI u PN



## IMPLICITNÍ PAMĚŤ

- deficit v procedurálním učení a paměti
  - závisí na integritě BG, klíčová role nucleus caudatus



- **mírná kognitivní porucha (MCI) u PN**
  - stadium mezi normálním stárnutím a sy demence
  - může být znakem přechodu do syndromu demence u PN
  - první úroveň vyšetření kognitivní výkonnosti – je orientační, nerozlišuje podtypy a druhá úroveň – komplexní NPS vyšetření
  - algoritmus – z doporučených testů by měly být použity dva libovolné testy (ne více ani méně), měly by zahrnovat verbální i vizuální komponentu
  - MCI u PN – pokud je výkon v rozmezí -1 až + 2 SD + bez poruchy aktivit denního života

Učení se seznamu slov zahrnuje testy: KAVLI (Paměťový test učení – Rey's Auditory Verbal Learning Test); CVLT (Kalifornský test verbálního učení – California Verbal Learning Test), HVL (Hopkinsův test verbálního učení – Hopkins Verbal Learning Test) a SRT (Test selektivního učení – Selective Reminding Test). Vybavení příběhu WMS-II LM (Wechslerova paměťová škála, subtest logická paměť; Wechsler Memory Scale-IV Logical Memory, nebo RBMT SR (Rivermeadský paměťový test, subtest vybavení příběhu – Rivermead Behavioural Memory Test). Pro vybavení z vizuální paměti se doporučuje BVMT-R (Revidovaný vizuální a prostorový test paměti – Brief Visuospatial Memory Test-Revised

Psychická funkce	Subsystem explicitní paměti	Test	Paměťový proces
paměť	verbální sluchová paměť	RAVLT*	BVV, OV, R
		CVLT*	BVV, VN, OV, R
		HVL	BVV, VN, OV, R
		SRT	STM, LTM
	16 slov*	BVV, VN	
	epizodická paměť	WMS-II LM*	BVP, OVP, R
		RBMT SR	BVP, OVP, R
vizuoprostorová paměť	BVMT	BVV, OV, R	

BVP – bezprostřední volné vybavení příběhu; BVV – bezprostřední volné vybavení seznamu slov; LTM – rozlišení procesů vybavení z dlouhodobé paměti; OV – oddálené vybavení; OVP – oddálené vybavení příběhu; R – rekognice; STM – rozlišení vybavení z krátkodobé paměti; VN – vybavení s nápovědou; \* – existuje česká verze testu i validační studie

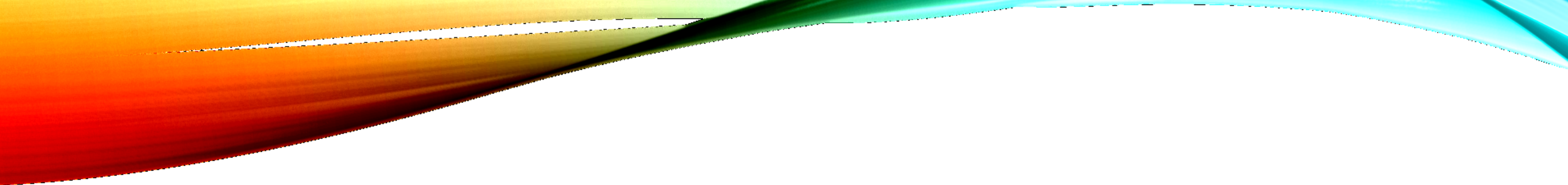
## ST DEMENCE OTN

- nutná součinnost neurologa a neuropsychologa + diagnostika poruch paměti hraje zásadní roli
- RAVLT a Test 16 slov
- deficit by měl být větší než  $-2$  SD + deficit v aktivitách běžného denního života

- prvním znakem je deplece dopaminu – vede k poruše regulace BG a dysfci FL – deficiency lze pozorovat v testech EF – Stroopův test, Test cesty B, WCST
- tyto deficiency je vidět nepřímo např. v RAVLT- jako kolísající či chabě stoupající křivku učení, silnější vliv interference, vyšší procento chyb v opakování, mírně horší volné vybavení oproti zlepšení v rekognici
- i v časných fázích – klinický obraz připomínající frontální sy – frontální porucha paměti
- s postupem onemocnění – sy demence – nejen typický subkortikální paměťový deficit, ale i primární poruchy výbavnosti
- jednosměrná disociace – zachovalá explicitní oproti deficitu implicitní paměti u PN – na klinické úrovni manifestace poruchou chůze (doména neurologů)
- MCI i sy demence – spektrum kognitivních poruch – od paměťových přes exekutivní, vizuospaciální až po motorické

# ALZHEIMEROVÁ NEMOC (AN)

- neurodegenerativní onemocnění vedoucí v pozdních stádiích k demenci
- nejčastější příčinou nesoběstačnosti ve starším věku
- novodobá „epidemie“
- patofyziologický základ – ukládání beta-amyloidu a tvorba senilních (neuritických) plak – začíná již v preklinickém stadiu cca 15 let před začátkem demence
- z hlediska narušení kognitivní výkonnosti se může AN v průběhu času projevovat několika typickými způsoby

- 
- časná porucha čtení a recentní paměti
  - následují potíže při hledání slov, horší orientace v prostoru
  - problémy uvědomit si chorobu – anozognózie
  - přidává se postižení komplexních vizuokonstruktivních fcí
  - relativně ušetřeny až do pozdních stádií zůstávají primární senzitivní a motorické oblasti, proto pacienti nemají nápadnější postižení chůze a hybnosti
  - pacient s AN může dlouho vypadat jako zdravý člověk v běžném kontaktu, obtíže se odhalí až dobře zvolenými dotazy na orientaci či paměť
  - nejčastější klinická forma AN – zodpovídá za  $\frac{3}{4}$  všech případů, častá u stařecké formy AN

Tab. 25.2. Charakteristické příznaky Alzheimerovy choroby ve srovnání s demencemi jiné etiologie

<b>Příznak</b>	<b>Nález typický pro Alzheimerovu chorobu</b>	<b>Typické pro postižení jiné etiologie</b>
<b>Začátek</b>	pozvolný – nelze přesně určit začátek obtíží	náhlý začátek – podezření spíše na cévní příčinu
<b>Průběh</b>	pomalou, ale <i>neustále se zhoršující</i>	po vzniku dlouhodobě stabilní – cévní postižení
<b>Krátkodobé změny v čase</b>	nejsou přítomny, stav pacienta je <i>během týdne relativně stabilní</i>	výrazné změny stavu ze dne na den – typické pro cévní postižení či pro demenci s Lewyho tělísky
<b>Poruchy paměti</b>	<i>přítomny časně</i> , dominují obrazu onemocnění, většinou malý efekt kategorické nápovědy v testech	u VD a FTLD není většinou v popředí, v testech většinou normalizace či výrazné zlepšení nápovědou
<b>Poruchy orientace v čase a prostoru</b>	přítomny již ve fázi lehké demence, dominují klinickému obrazu	u FTLD a VD často zachováno
<b>Psychomotorické zpomalení</b>	ve fázi MCI a lehké demence není patrné v běžném kontaktu	u FTLD a VD často výrazné, patrné již v počátečních stádiích
<b>Poruchy řeči</b>	kromě vzácných řečových forem AN se porucha řeči omezuje na chybění slov, nejsou výraznější agramatismy ani fonemické parafrázie, na první pohled působí řeč pacienta s MCI či lehkou demencí normálním dojmem	poruchy řeči s fonemickými parafrázemi či agramatismy přítomné u primární progresivní afázie
<b>Vizuální halucinace</b>	<i>vzácné</i> v počátečních stádiích demence a MCI, přítomny až ve fázi těžké demence	časté a typické u pacientů s LBD, časté též u VD
<b>Uvědomění si vlastní choroby</b>	časná a masivní anozognózie u pacientů s demencí u AN a někdy též ve fázi MCI, pacienti si nejsou vědomí jakékoli poruchy kognice či soběstačnosti	též výrazná porucha u většiny pacientů s LBD, VD
<b>Bludy (nepravdivé a nevývratné přesvědčení o vnější realitě)</b>	možné i v časných fázích demence	výrazné u VD a FTLD
<b>Poruchy chůze, rovnováhy a hybnosti</b>	ve fázi MCI a lehké a středně těžké demence <i>nejsou přítomny</i> , pacient působí normálním dojmem	výrazné poruchy chůze či rovnováhy běžné u pacientů s vaskulární demencí a NPH
<b>Poruchy močení</b>	z neurologické příčiny <i>vzácné</i> v počátečních stádiích demence a MCI, přítomny až ve fázi těžké demence	časté u pacientů s VD, FTLD či NPH

VD – vaskulární demence, FTLD – frontotemporální lobární degenerace, MCI – mírná kognitivní porucha, NPH – normotenzní hydrocefalus, LBD – demence s Lewyho tělísky

NEUROLOGICKÉ ZNAMENY



- **posteriovní kortikální atrofie**

- v popředí porucha fcí vizuospaciálních, vizuální agnózie, popř. korové poruchy vizu – porucha vnímání tvarů, barev, vizuální halucinace, poruchy zrakové ostrosti
- součástí sy také alexie, agrafie či apraxie
- postižení může zůstat po dobu několika let fokální, výše zmíněné příznaky mohou být jedinými obtížemi kognitivně jinak soběstačného pacienta

- **primární progresivní afázie**

- dominuje porucha řeči
- tzv. logopenická varianta – zpomalení řeči, problémy s porozuměním komplexním větám a hledáním slov
- v pozdějších fázích postiženo i opakování slov, později úplný mutismus



- **frontální varianty AN**

- dominuje postižení exekutivních fcí – plánování a řešení problémů
- klinicky připomíná FTLD
- v popředí dysexekutivní syndrom s poruchou logického myšlení



Tab. 25.3. Stadia Alzheimerovy nemoci (upraveno podle Vyhnálek et al., 2012)

Stadium AN	Definice	Možnosti neuropsychologické diagnostiky
preklinické stadium	klinicky asymptomatický pacient se známkami ukládání beta-amyloidu, popř. (fosfo)tau-proteinu v mozku	<ul style="list-style-type: none"> <li>• standardní neuropsychologické vyšetření v normě – nevýtěžné</li> <li>• detekovatelné zhoršování v čase pouze při administraci opakovaných náročných, zejména počítačových baterií</li> <li>• ve výzkumu je role dalších laboratorních či zobrazovacích metod detekujících alzheimerovské změny v mozku</li> </ul>
mírná kognitivní porucha při Alzheimerově nemoci	pacient s detekovatelným nově vzniklým kognitivním deficitem způsobeným alzheimerovskou patologií, dosud však zcela soběstačný	<ul style="list-style-type: none"> <li>• záchyt patologie při vyšetření neuropsychologickou baterií</li> <li>• cenné je potvrzení zhoršování v čase a typický profil s dominující poruchou paměti</li> <li>• možnost využít další vyšetřovací laboratorní či zobrazovací metody k potvrzení alzheimerovské etiologie je v běžné klinické terénní praxi zatím omezená</li> </ul>
demence při Alzheimerově nemoci	pacient s nově vzniklým déletrvajícím kognitivním deficitem vyvolaným alzheimerovskými změnami, který již způsobuje alteraci denních aktivit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• screeningové neuropsychologické vyšetření pomocí bedside testů je často dostačující</li> <li>• nutnost vyšetření neurologem/psychiatrem k vyloučení organického postižení jiné etiologie</li> </ul>

STADIUM AN

## AD PREKLINICKÉ STADIUM

- **subjektivní porucha paměti** (subjective memory complaint – SMC)
  - pacienti přicházejí se stížnostmi na poruchu kognice, ale v testech skórují v pásmu normy
  - SMC je tradiční neuropsychologický koncept bez návaznosti na moderní vyšetřovací metody
  - skupina SMC je heterogenní – pacienti anxio-depresivní, či pacienti uvědomující si pouze své přirozené stárnutí, i pacienti v preklinické fázi AN
  - NPS odlišení podskupin je obtížné, vhodné pacienty se SMC longitudinálně sledovat a retestovat

## V DIAGNOSTICE AN

- různé role v závislosti na stadiu onemocnění
- **v dg predementních stadií (MCI)**
  - objektivizace stížností pacienta či okolí a konstatování eventuálního KD
  - ověření typického NPS profilu s dominující poruchou paměti
  - vyloučení deprese jako příčiny obtíží
  - v nejistých případech pak ověření progresu deficitu v čase
- **ve stadiu lehké demence**
  - ověření typického NPS profilu s dominující poruchou paměti
  - použití přiměřené NPS baterie – podrobné pro diagnostiku MCI, screeningové testy pro diagnostiku ve stadiu demence



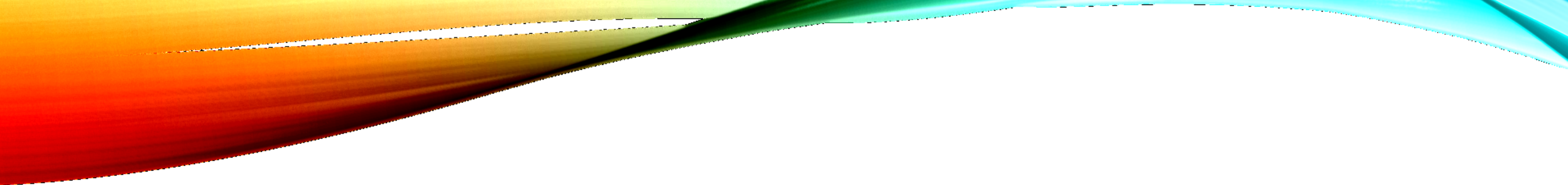
- **ve stadiu středně těžké a těžké demence**

- detailní NPS vyšetření je zbytečné, stačí screeningové testy

- **při vyšetření pacientů se suspekci na AN**

- NPS vyšetření může upřesnit rozsah postižení kognice, jeho slučitelnost s dg AN, ale nikdy není schopno odlišit AN od postižení jiné etiologie (tumor či zánět)
- konečná dg je VŽDY úkolem lékaře, který integruje nálezy všech vyšetřovacích metod
- pro časnou NPS diagnostiku je vždy stěžejní podrobné vyšetření paměti

- **poruchy deklarativní paměti** – nejčastěji detekovatelné, již několik let před vznikem demence
  - pouze malá část pacientů – s atypickými formami - nemá na prvním vyšetření detekovatelné výraznější postižení paměti
- od začátku nemoci, ve stadiu MCI - deficit ukládání a uchovávání nových informací – deficit anterográdní paměti
- rychlé zapomínání – zejména v prvních desítkách minut – nejcitlivější test oddáleného vybavení
- problémy s vybavováním informací – důsledek špatného ukládání a uchování informace, nikoli vlastní poruchy strategie při vybavení – pacienti neprofitují z kategorické nápovědy při vybavení, také rekognice výrazně postižena
- plochá křivka učení, opakování slov při vybavování, četné konfabulace
- relativně ušetřena paměť procedurální, dlouho zachována schopnost motorického učení

- 
- paměť autobiografická – retrográdní – narušena později, typicky respektuje časový gradient s relativně dobře ušetřenými vzpomínkami na mládí a výrazným postižením paměťové stopy na nedávné události
  - paměť sémantická – postižena později než paměť epizodická
    - i ve stadiu demence relativně nepostiženo vybavování dříve naučených znalostí – z toho důvodu lze v časných stadiích AN použít test informací z WAIS jako validní odhad premorbidní úrovně

Tab. 25.4. Poruchy paměti u Alzheimerovy choroby (upraveno podle Lezak et al., 2012)

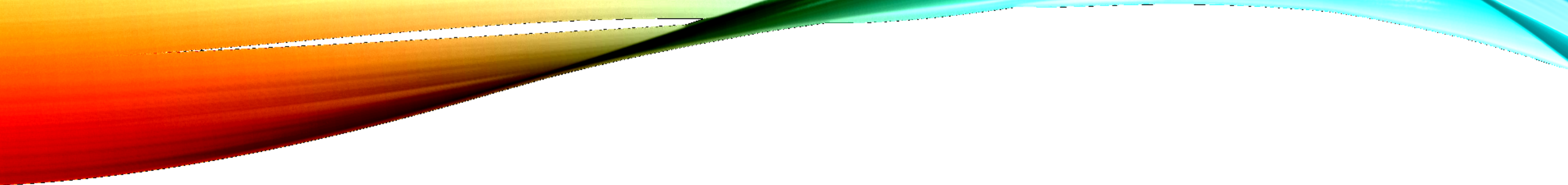
<b>Učení, vybavování, rekognice</b>	<b>• Porucha učení</b> – plochá učící křivka
	<b>• Oddálené vybavení</b> <ul style="list-style-type: none"><li>o Výrazně abnormní již po krátké latenci z důvodu rychlého zapomínání</li><li>o Masivní postižení volného vybavení (bez nápovědy)</li><li>o Vybavení s vodítky (např. kategorická nápověda) zlepšuje výkon jen částečně a to jen u lehce postižených pacientů</li></ul>
	<b>• Přítomnost repeticí a konfabulací</b> při spontánním vybavení i vybavení s nápovědou
	<b>• Patologická rekognice</b> , časté falešně pozitivní odpovědi (rozpoznávání slov, které nebyly v testu), odpovídá poruše ukládání a uchování informací
	<b>• Anterográdní amnézie</b> – výrazná, patrná v testech paměti
	<b>• Retrográdní amnézie</b> – přítomna, většinou nevyšetřována, klasický časový gradient s ušetřením paměti na starší události a postižením paměti na události nedávné

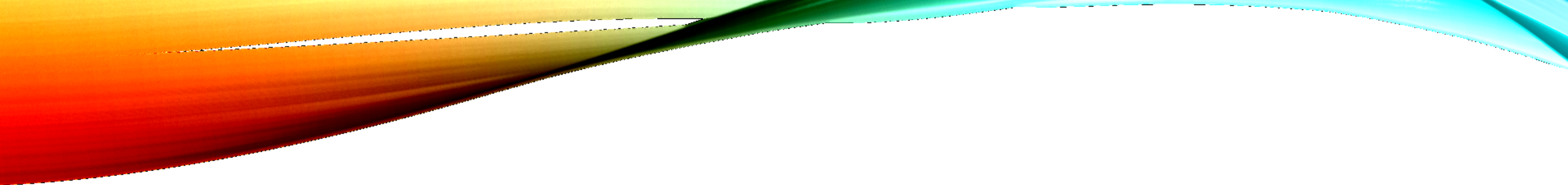
<b>Typy paměti</b>	• <b>Epizodická</b> – výrazné a časně postižení
	• <b>Sémantická</b> – postižena relativně méně a později
	• <b>Procedurální</b> – relativně ušetřená
<b>Neuro- patologické koreláty</b>	• Postižení <b>epizodické</b> paměti – postižení mediálního temporálního kortexu (hippocampus, amygdala, gyrus parahippocampalis)
	• Postižení <b>sémantické</b> paměti – postižení asociačního kortexu a gyrus parahippocampalis
	• Postižení <b>kódování informace</b> , organizace vzpomínek – frontální lalok
	• Zachovaná <b>procedurální paměť</b> – relativně nepostižená bazální ganglia



- nezbytná součást při zjišťování KD
- role v diff.dg, odlišení normálního stárnutí od AN
- základem je analýza výsledků NPS baterie a její porovnání s informacemi získanými klinickými metodami
- klinické metody – pozorování a rozhovor – zásadní role srovnatelná s testovým vyšetřením !!!
- důležitost informací o fungování pacienta v přirozeném prostředí
  - někdy přednost před výsledky testových metod při určení hloubky a tíže KD
- pro identifikaci KD – klíčová role – stížnosti na kognici referované pacientem nebo jeho okolím = podmínka pro splnění dg. kritérií sy MCI při AN

- informace z rozhovoru – stěžejní část NPS vyšetření
- nezbytné zjištění doby vzniku obtíží, jejich podoby, fluktuace ..... – **AN** – pozvolný vznik bez výrazných fluktuací obtíží s relativně plynulou progresí, která může být urychlena některými životními událostmi (operace, anestezie, změna bydliště,...)
- otázky, co nejvíce specifické – změny v paměti referuje více než 50% zdravých osob v populaci
- stížnosti typu .... ztratil jsem se v okolí domova, zapomněl jsem vypnout sporák, nezvládám sledovat konverzaci v televizi,... - signál poklesu kognitivní výkonnosti
- rozhovor s příbuznými, pečovatelem - nezbytné doplnění a verifikování informací od pacienta
- rozdílný náhled na tíži obtíží – výpovědní hodnota – pacienti s KD u AN trpí častěji anozognozií a obtíže s pamětí bagatelizují

- 
- + dostupnost, použití v klinické praxi, flexibilita, časová nenáročnost, možnost retestu po relativně krátké době, vysoká senzitivita a specificita pro demenci
  - - nízká senzitivita ve stadiu MCI
  - Mini Mental State Examination (MMSE)
  - Montrealský kognitivní test (MoCA)
  - Addenbrookský kognitivní test (ACE-R)
  - Sedmiminutový screeningový test
  - Test hodin
  - v časně fázi pouze vodítkem a jejich výsledky zůstávají na pravděpodobnostní rovině
  - neumožňují profilaci kognitivního výkonu
    - nemohou sloužit ke kvalitní diff.dg. rozvaze
  - umožňují rychlý orientační vhled do kognitivní výkonnosti, i dobrý orientační bod při porovnávání výsledků v čase

- 
- diagnostika MCI – základní kognitivní domény
    - paměť
    - pozornost a pracovní paměť
    - exekutivní fce
    - fatické fce
    - vizuospaciální schopnosti
    - + PM tempo, sociální kognice a neuropsychiatrické fce – deprese, úzkost, apatie,...
  - není stanovena konkrétní podoba NPS baterie

- **testy epizodické paměti** – proces učení, okamžité i oddálené vybavení
  - Paměťový test učení (AVLT)
  - okamžité a oddálené vybavení příběhu (Povídka z WMS III)
  - neverbální paměťové testy – Brief Visuospatial Memory Test – Revised (BVMT-R)
- **exekutivní fce**
  - Test cesty (TMT)
  - u fatických poruch – Bostonský test pojmenování (Boston Naming Test – BNT)
  - Test verbální fluence (VFT)
- **pozornost a pracovní paměť**
  - Opakování čísel (WAIS III)
- **vizuospaciální schopnosti**
  - Rey-Osterriethova komplexní figura (ROCFT)



- **pacienti s těžší formou KD**

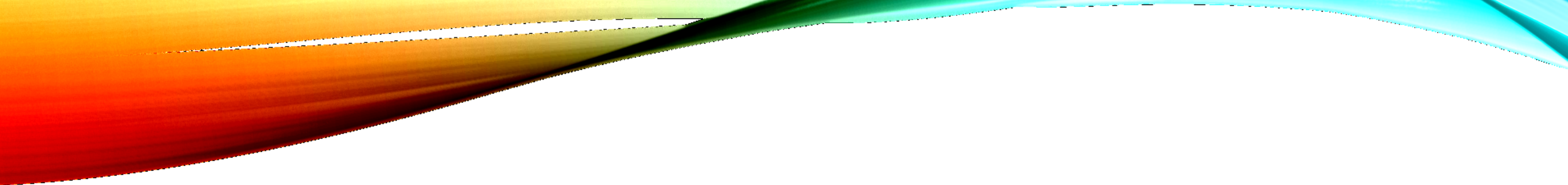
- screeningové testy; Mattisova škála demence (Dementia Rating Scale- DRS 2)
- profilace KF v této fázi již velmi obtížná
- smyslem je spíše monitoring progresu KD

Tab. 26.2. Návrh protokolu MCI

Kognitivní doména	Specifikace	Doporučené testy	Doporučené indexy testů
celková kognitivní výkonnost (screening)		MMSE/MoCA	
premorbidní kognitivní výkonnost		Slovník WAIS III / CART	
paměť – verbální materiál	oddálené vybavení	AVLT	vybavení po 30 minutách
		Logická paměť WMS III, modifikace UDS	vybavení po 20 minutách
	vybavení s vodítky	ECR	celkový skóre
	křivka učení	AVLT	pokus 1–5
	rekognice	AVLT	rekognice
	spontánní vybavnost	ECR	okamžité vybavení
	retence	AVLT	pokus 6
	kapacita paměti	AVLT	součet 1–5
paměť – nonverbální materiál	oddálené vybavení	BVMT-R	po 25 minutách
	křivka učení	BVMT-R	pokus 1–3
	rekognice	BVMT-R	rekognice
	spontánní vybavnost	ROCFT	po 3 minutách
	retence	BVMT-R	pokus 4
	kapacita paměti	BVMT-R	součet 1–3
exekutivní funkce	iniciace činnosti (start)	Fonemická verbální fluence (N, K, P)	celkový počet
	schopnost udržet průběh činnosti (maintain)	Verbální fluence	celkový počet, počet chyb
	generace/exekuce plánu (plan)	ROCFT	strategie kresby
		Kostky (WAIS III)	celkový počet, typ chyb
	schopnost zastavit/ukončit činnost (stop)	Fonemická verbální fluence (N, K, P)	celkový počet, počet chyb
	změna nastavení (shift)	TMT Verbální fluence	podíl TMT B/A počet přepnutí (switchů)
	schopnost upravit odpověď (inhibit)	PST	barvy
vizuospaciální funkce	vizuální konstrukce	ROCFT	kopie
		CDT	konstrukce
	vizuospaciální funkce	JLO	celkový skóre
		Kostky (WAIS III)	celkový skóre, typ chyb

fatické funkce	pojmenování	BNT	celkový skóre, efektivita fonemické nápovědy
	sémantika	Podobnosti (WAIS III)	celkový skóre
pozornost a pracovní paměť	pozornost – auditivní zaměření	Sémantická verbální fluence (zvířata)	celkový skóre, délka shluků (clusterů)
		Opakování čísel (WAIS III)	opakování čísel popředu
	pozornost – vizuální zaměření	TMT	TMT A
		PST	body, slova
	pracovní paměť	Opakování čísel (WAIS III)	opakování čísel pozadu
		Kódování symbolů (WAIS III)	celkový skóre
psychomotorické tempo	rychlost zpracování	Kódování symbolů (WAIS III)	celkový skóre
		TMT	TMT A
		PST	body, slova

AVLT – Auditory Verbal Learning Test (Paměťový test učení), BNT – Boston Naming Test (Bostonský test pojmenování), BVMT-R – Brief Visuospatial Memory Test Revised, CDT – Clock Drawing Test (Test hodin), CART – Czech Adult Reading Test (česká verze NART, National Adult Reading Test), ECR – Enhanced Cued Recall (subtest ze 7minutového screeningového testu), JLO – Judgment of Line Orientation (Test orientace čar), MMSE – Mini-Mental State Examination, MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Montrealský kognitivní test), ROCFT – Rey-Osterrieth Complex Figure Test (Reyova-Osterriethova komplexní figura), PST – Prague Stroop Test (Stroopova zkouška, Pražská verze), TMT – Trail Making Test (Test cesty), UDS – Uniform Data Set, WAIS-III – Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Revision (Wechslerova škála inteligence pro dospělé, třetí revize), WMS-III – Wechsler Memory Scale, Third Revision (Wechslerova paměťová škála, třetí revize)

- 
- KD u AN diagnostikován na 2 úrovních
    - MCI při AN
    - demence při AN
  - sy demence se liší od MCI v obvykle hlubším KD (zasažení vždy alespoň 2 domén) a zejména významnější narušení aktivit běžného života + prokázané známky AN dalšími metodami – zobrazovací metody, analýza krve či likvoru,..
  - rozlišení MCI od normálního stárnutí – klíčový úkol NPS



- 4 skupiny (Petersen, 1999)
  - **amnestická jednodoménová MCI** (aMCI<sub>sd</sub>-amnesic single domain) – pacienti s izolovanými poruchami paměti
  - **neamnestická jednodoménová MCI** (naMCI<sub>sd</sub> – nonamnesic single domain) – izolované postižení nepaměťové složky kognice – porucha fatických fcí, praktických, exekutivních, vizuokonstruktivních
  - **amnestická vícedoménová MCI** (aMCI<sub>md</sub>-amnesic multiple domain) – pacienti s postižením paměti spojeným s postižením dalších KF
  - **neamnestická vícedoménová MCI** (naMCI<sub>md</sub>- nonamnesic multiple domain) – postižení více domén KF bez postižení paměti
- u pac. s amnestickou MCI – zvýšené riziko konverze v AN
- neamnestická MCI – konverze do demencí jiné etiologie (vaskulární, frontotemporální)

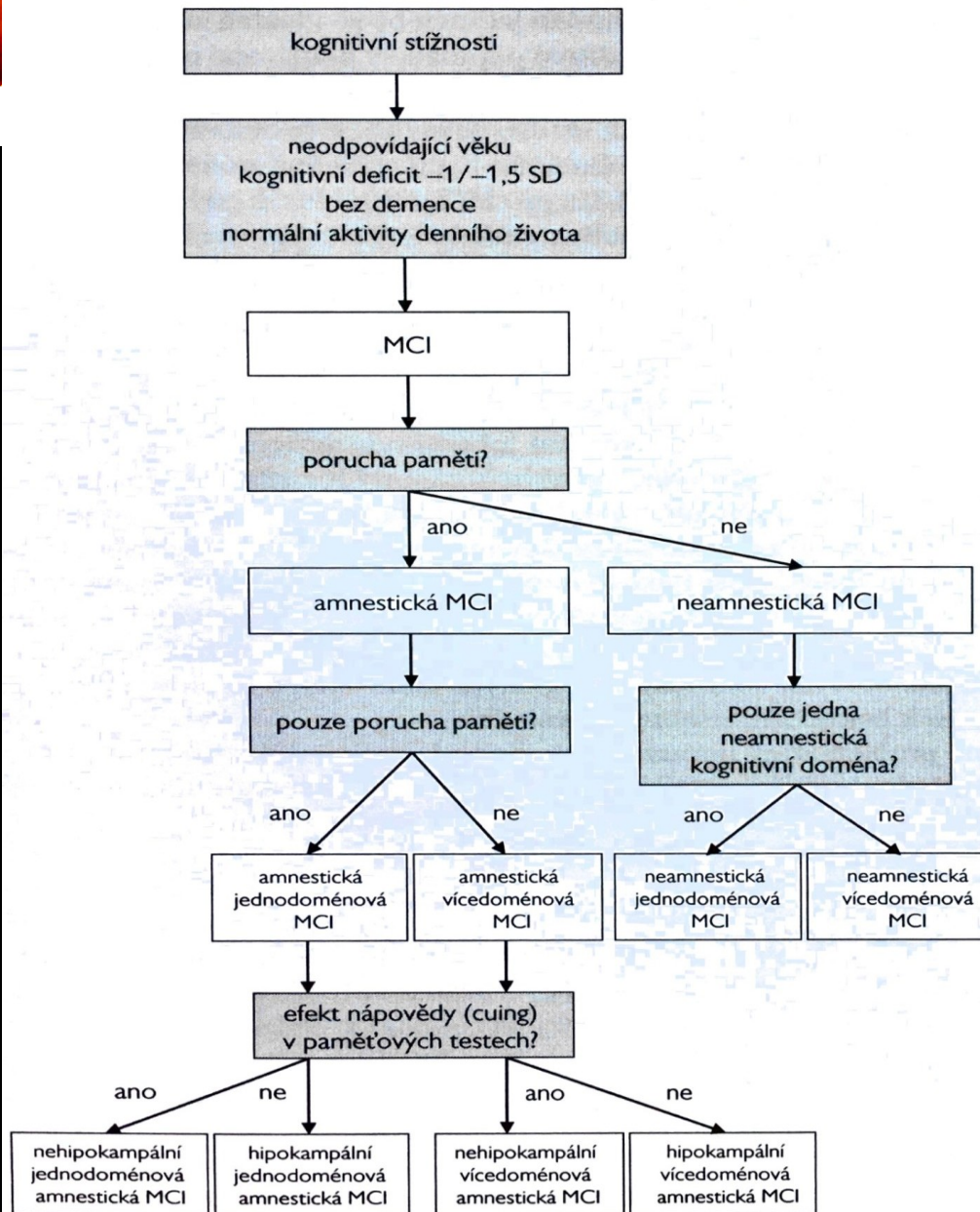
Tab. 26.3. Subtypy MCI a jejich souvislost s jinými onemocněními (Petersen et al., 1999)

Typ MCI	Počet postižených oblastí/domén	Etiologie		
		degenerativní	vaskulární	psychiatrická
amnestická	jedna (single)	AN	VD	deprese
	více (multiple)	AN		deprese
neamnestická	více (multiple)	LBD	VD	
	jedna (single)	FTD, PPA, LBD, PND, AN		

AN – Alzheimerova nemoc, VD – vaskulární demence, LBD – demence s Lewyho tělísky, FTD – fronto-temporální demence, PPA – primární progresivní afázie, PND – demence u Parkinsonovy nemoci

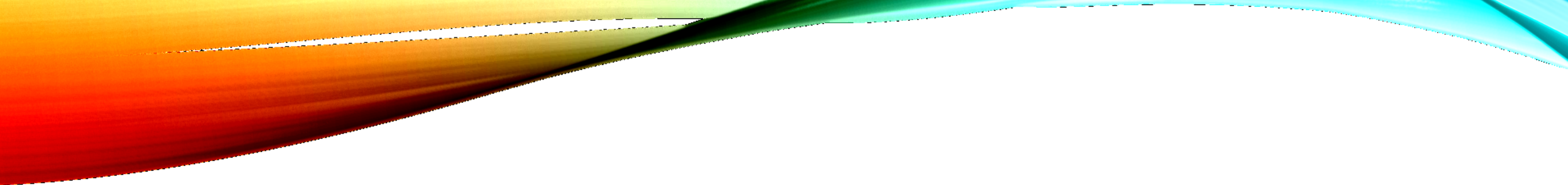
- skupina pacientů s SCI (Subjective Cognitive Impairment) – stěžují si na poruchy paměti, ale jejich výkon v testech nedosahuje stanovené hodnoty 1,5 SD od normy
  - mají pouze lehce zvýšené riziko přechodu do demence různé etiologie
- Dubois a Albert (2004) nové skupiny amnestické MCI dle typu paměťového postižení
  - **hipokampální amnestická MCI** (HaMCI – hippocampal memory impairment, amnesic MCI) – odpovídá profilu poškození paměti v časně fázi AN, narušeno ukládání i vybavování nových paměťových stop; větší riziko přesmyku do demence než druhá skupina
  - **nehipokampální amnestická MCI** (NHaMCI – non-hippocampal memory impairment, amnesic MCI)

# ALGORITMUS



## VÝKONNOSTI V NPS VYŠETŘENÍ

- přirozená variabilita psychické výkonnosti se s věkem zvyšuje
- pac. s MCI by měli skórovat  $-1$  až  $-1,5$  SD pod normu
- délka i podoba NPS baterie významně ovlivňuje výsledky v NPS testech i u zdravých jedinců (Iverson, 2012)
- ne každý NPS test má kvalitní demograficky vázané normy
- proto hodnota  $-1$  až  $-1,5$  SD pouze jako vodítko a rozhodnutí o významném zhoršení se ponechává na klinickém úsudku

- 
- časná diagnostika AN se neobejde stále bez kvalitního NPS vyšetření
  - NPS vyšetření hraje hlavní roli v identifikaci MCI při AN nebo demence při AN
  - pomocí typických NPS profilů lze významně podpořit diff.dg. příčin oslabení KF a to jak mezi jednotlivými etiologiemi (AN X FTLD X DLB), tak k odlišení např. KD v rámci deprese
  - bez informací o výsledcích dalších klinických metod a bez znalosti celkové situace může být spoléhání pouze na NPS vyšetření zavádějící
  - použití NPS testů je na úvaze NPS, existují doporučené metody
  - při analýze výsledků je nutno brát v úvahu senzitivitu a specifitu jednotlivých testů, existenci kvalitních lokalizovaných norem a problematiku přirozené variability psychické výkonnosti