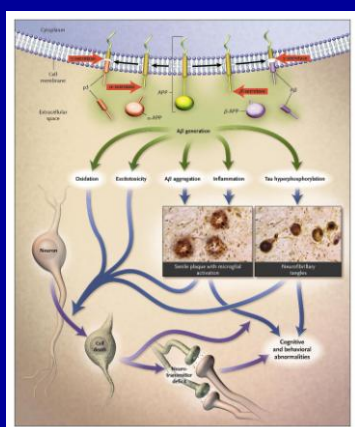
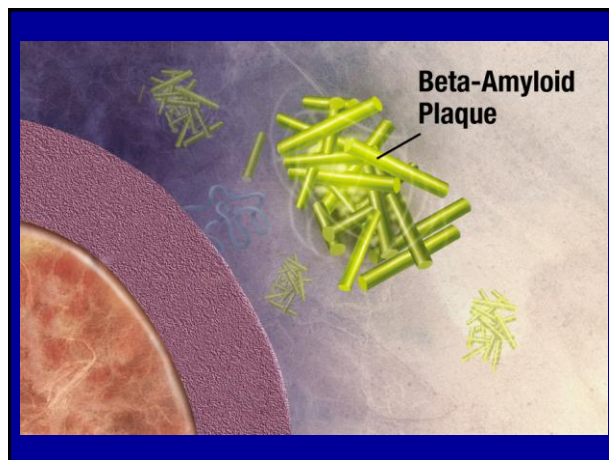
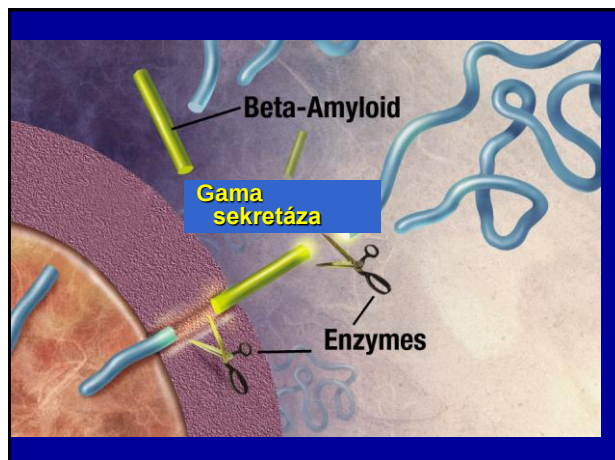
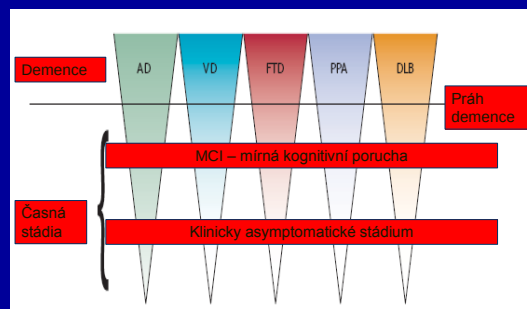


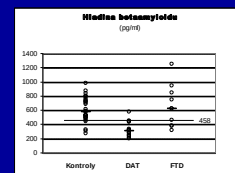
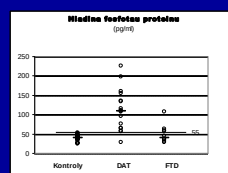
Vyšetření mozkomíšního moku v časné a diferenciální diagnostice degenerativních onemocnění CNS.

Martin Vyhnálek

Centrum pro kognitivní poruchy a
Neurologická klinika dospělých,
2. LF UK a FN Motol a ICRC Brno

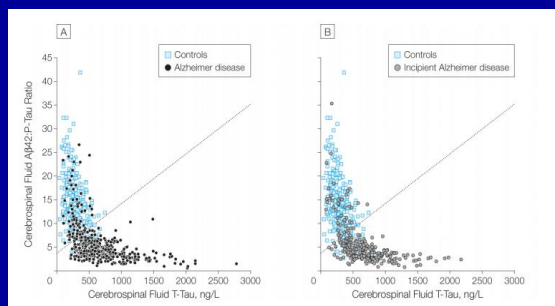


Biomarkery v moku



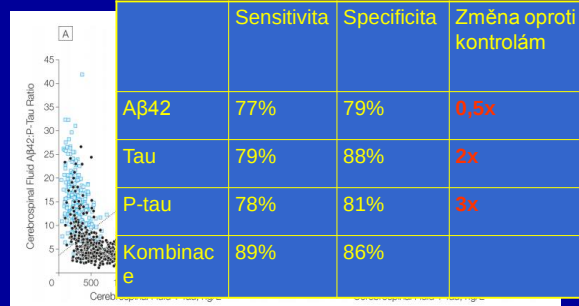
Hort et al 2006

Biomarkery AD demence x kontroly



Mattson JAMA 2009

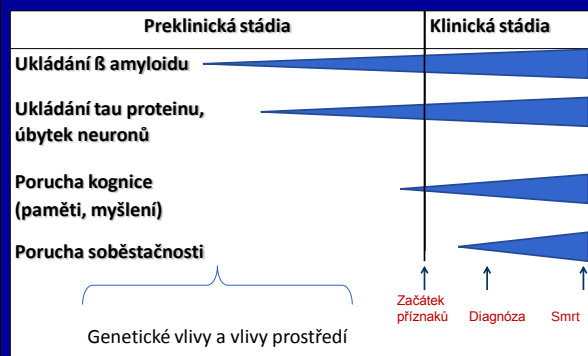
Biomarkery AD demence x kontroly



Mattson JAMA 2009

	Sensitivita	Specifita	Změna oproti kontrolám
Aβ42	77%	79%	0,5x
Tau	79%	88%	2x
P-tau	78%	81%	3x
Kombinace	89%	86%	

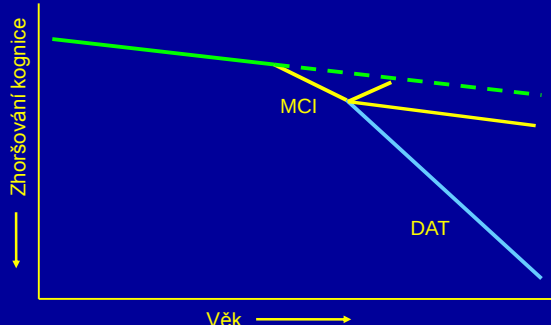
Ukládání β amyloidu předchází rozvoj demence o 15-20 let – příčina neúčinnosti DMD ve fázi demence



Amnestická mírná kognitivní porucha dle Petersona

- Klinicky signifikantní porucha paměti (a event. další kognitivní domény)
- Pacient soběstačný

Průběh MCI



Dg kritéria MCI due to AD

Základní klinická kritéria

- Zhoršení kognice oproti předchozí úrovni (zejména epizodická paměť)
- Progrese v čase
- Zachovaná soběstačnost

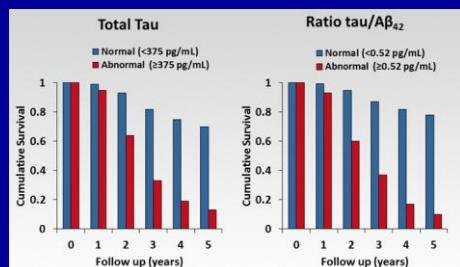
C. Etiologická vyšetření:

- Vyloučení jiných chorob (vaskulární, metabolické, PN)
- AD mutace, ApoE4 homozygoti

Výzkumná kritéria – využití biomarkerů

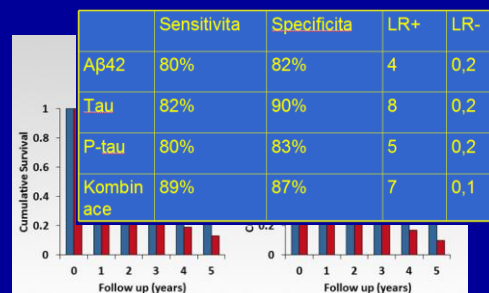
- Markery ukládání Aβ
 - Snížení Aβ 42 v moku
 - Zobrazení betaamyloidu na PET
- Markery neuronálního poškození
 - Zvýšení tau/fosfotau v moku
 - Mediotemporální atrofie
 - Progresivní atrofie mozku
 - Porucha metabolismu/prokrvení na FDG PET či SPECT
- Další biochemické markery (zánět – cytokiny, oxidativní

Predikce konverze z MCI do AD



Duits 2014

Predikce konverze z MCI do AD



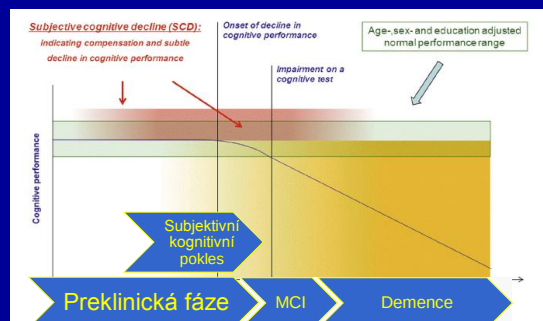
Duits 2014

Koncept SCD (Subjektivní kognitivní pokles)

1. Pacientem subj. vnímaný **trvalý pokles** kognitivní kapacity ve srovnání s předchozím stavem
2. tento subjektivně vnímaný pokles **není ve vztahu k nějaké/konkrétní akutní události**
3. **Normální výsledky** standardního kognitivního vyšetření baterií používanou pro vyšetření MCI ve srovnání s lidmi stejného věku, vzdělání a pohlaví.
4. **Obtíže nejsou vysvětlitelné** psychiatrickým* nebo neurologickým onemocněním (kromě AN), užívanou medikací či jinou návykovou látkou.

*Jednotlivé depresivní či úzkostné symptomy, které nedosahují závažnosti pro stanovení poruchy, nejsou považovány za vylučovací kritérium.

Subjektivní kognitivní pokles - SCD



Jessen 2013

Rizika SCD

Konverze do demence u SCD cca 2,3% za rok (x1% u NC, x 15% u MCI)

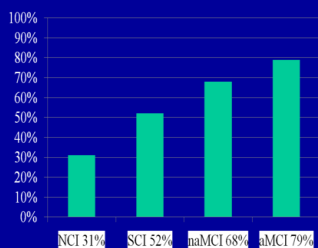
Riziko demence cca 1,5-3x zvýšené u SCD x NC

Rizika SCD

Konverze do demence: Riziko konverze zvýšené, ale relativně malé.

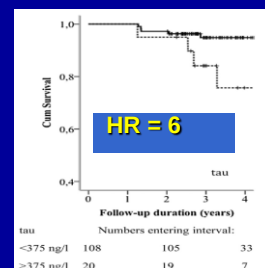
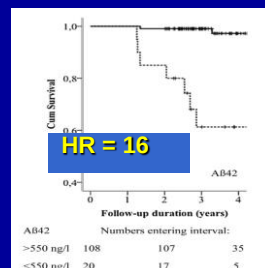
↓
Výběr SCD subjektů s Alzheimerovou patologií v mozku

Prevalence Alzheimerovského profilu v MM



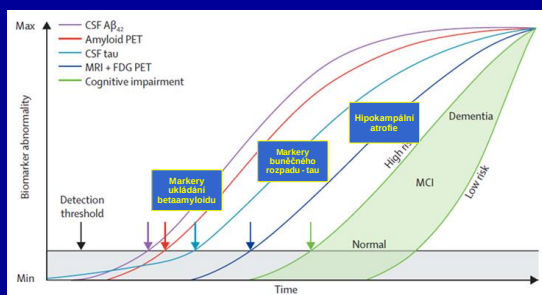
Visser, Verhey, Knol, et al., *Lancet Neurology*, 8, 619-627, 2009.

Predikce konverze z SCD do MCI/demence



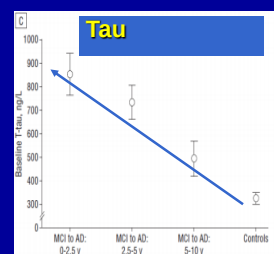
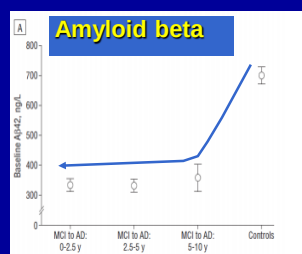
Van Harten, 2013

Progrese a biomarkery AD



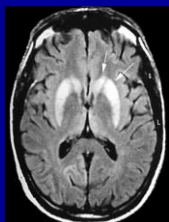
Jack 2013

Biomarkery v čase

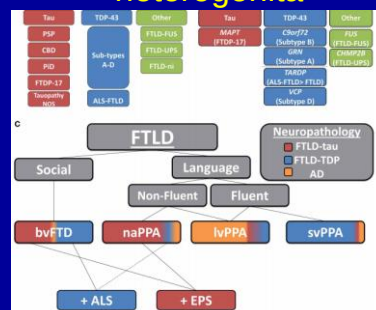


Buchhave et al. Arch Gen Psychiatry 2012

MM v dg. nealzheimerovských demencií

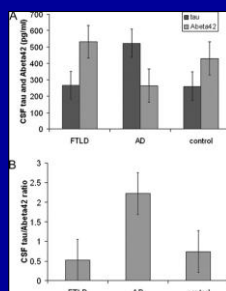


FTLD – patologická i klinická heterogenita



Irwin 2013

MM v dif. dg. FTLD x AD



P-tau

Sens. 84%,
spec. 78%

P-tau/Abeta42

Sens. 87%,
spec. 80%

Bian 2008

Parkinsonova choroba

- Specifické markery (α synuklein, DJ-1) – signifikantně rozdílné avšak klinicky nepoužitelné
- Triplet
 - Vysoká senzitivita a specifita tripletu u m. Parkinson bez demence
 - Střední senzitivita a specifita u LBD či m. Parkinson s demencí – často smíšená patologie

CJD

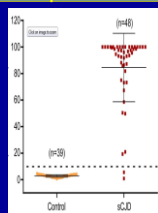
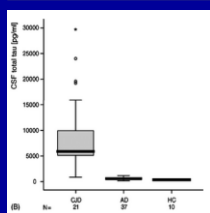
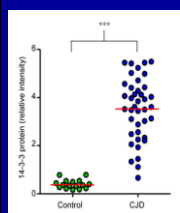
14-3-3

Sens. 85 – 97%,
spec. 78 – 92%

tau

Sens. 81 – 90%,
spec. 82 – 94%

Real-time quaking-induced conversion
Sens. 96%,
spec. 100%



Buerger 2006

Orrú 2015

AD x jiné demence

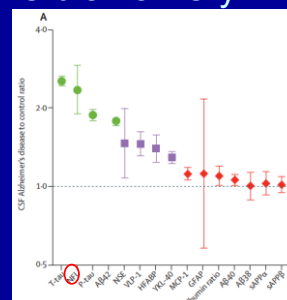
	Senzitivita	Specifita	LR+	LR-
A β 42	73%	67%	2	0,4
Tau	78%	75%	3	0,3
	xCJD 91%	xCJD 98%	xCJD 46	xCJD 0,09
P-tau	79%	80%	4	0,3
Kombinace	86%	67%	3	0,2

Bloudek 2009

Problémy v praxi

- Prevalence AD roste strmě s věkem, existence smíšených patologií
- Preanalytické a analytické problémy
- Strach z náběrů

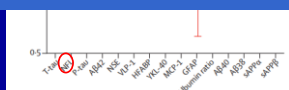
Nové biomarkery - likvor



• Olsson 2017

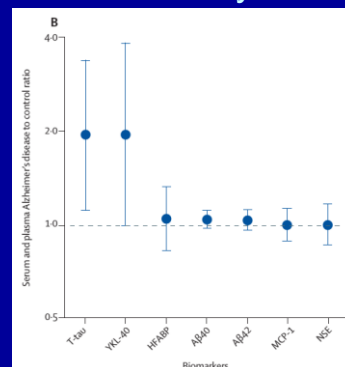
Nové biomarkery - likvor

NFL – marker neurodegenerace
VD>FTLD, CBD,
MSA>AD>>PD>kontroly



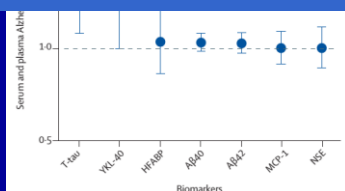
• Olsson 2017

Nové biomarkery - sérum



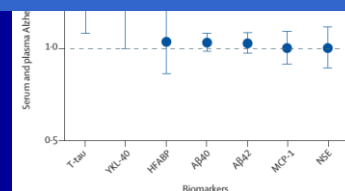
Nové biomarkery - sérum

Sérové biomarkery – důležitá
negativní prediktivní hodnota

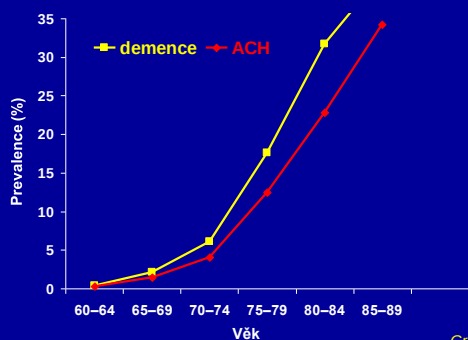


Nové biomarkery - sérum

Sérové biomarkery – důležitá
negativní prediktivní hodnota

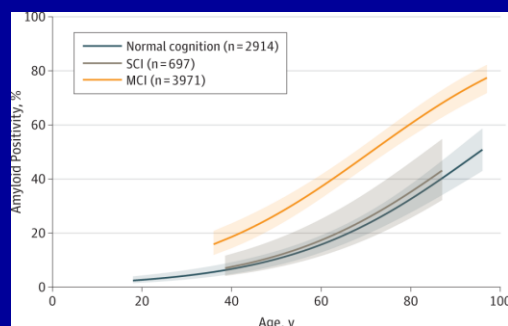


Výskyt AD narůstá s věkem



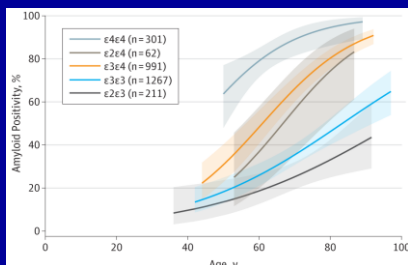
Growdon, 2007

Je mu 80 a má MCI – má význam LP?



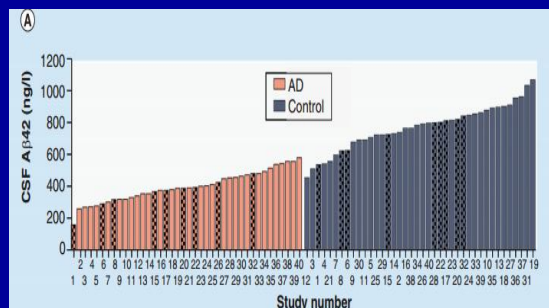
Jansen, JAMA 2015

Má MCI a Apo E 4 – doplníme ještě LP?



Jansen, JAMA 2015

Standardizace odběru a zpracování



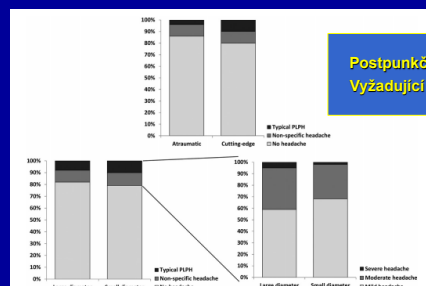
Andreasson – Future medicine, 2012

Standardizace odběru a zpracování

- Preanalytická fáze:
 - PP zkumavky – malý objem, plné
 - Centrifugace během 1h
 - Uskladnění v -80 °C (-20 °C do 2 měsíců)

Buchhave et al. Arch Gen Psychiatry 2012

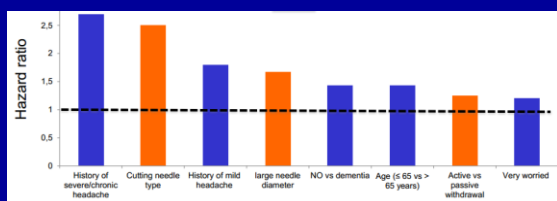
Bojíte se lumbální punkce?



Postpunkční bolesti hlavy: 9%
Výžadující hospitalizaci: 0,7%

Duits, Alzheimer disease and dementia, 2015

Faktory ovlivňující vznik postpunkčních bolestí hlavy



Význam vyšetření CSF

- Potvrzení diagnózy AD ve fázi demence i MCI v klinické praxi a pro léčkové studie
- Stanovení pravděpodobnosti konverze do AD v příštích 3 letech.
- Diferenciální diagnostika AD x FTLD
- Diagnostika CJD

Problémy:

- Nekongruentní výsledky
- Předsudky vůči LP
- Smíšené patologie