

# Markery nejčastějších degenerativních demencí: Přínos zobrazovacích a neurofyziologických metod

**David Ondráček<sup>1,3</sup>, Mgr. Žaneta Železníková<sup>1,2</sup>, MUDr. Zuzana Balážová, Ph.D.<sup>1</sup>, Ing. Martin Lamoš, Ph.D.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Středoevropský technologický institut – CEITEC, Centrum neurověd, Masarykova univerzita, Brno

<sup>2</sup>1. neurologická klinika, LF MU a FN u sv. Anny, Brno

<sup>3</sup>Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Zobrazovací metody stále více přispívají k přesnější a časnější diagnostice neurodegenerativních onemocnění. Snahou je objevit citlivější biomarkery, které by umožnily kromě časnější diagnostiky také stratifikaci rizika rozvoje a prognózu neurodegenerativních onemocnění. Existuje celé spektrum přístupů od nukleární medicíny (SPECT, PET) přes MRI až po elektrofyziologii (EEG). V naší přehledové práci jsme se snažili shrnout poznatky o využití těchto technik a o charakteristických nálezech, které přispívají k diagnostice nejčastějších typů degenerativních demencí a jejich variant. Některé z těchto poznatků jsou zatím na vědecké úrovni, ale mnohé se již plně uplatňují v klinické praxi.

**Klíčová slova:** SPECT, PET, MRI, EEG, neurodegenerativní onemocnění, Alzheimerova nemoc, demence s Lewyho tělísky, mírná kognitivní porucha.

## Markers of neurodegenerative dementias: the contribution of neuroimaging and neurophysiological methods

There has been a great development in imaging methods and their use for early diagnosis of neurodegenerative disorders. The aim is to discover more sensitive biomarkers that would enable early stratification of dementia subtypes and disease prognosis. There are various types of imaging methods such as nuclear medicine (SPECT, PET), MRI and electrophysiology (EEG), which provide complementary picture about degenerative diseases. The main purpose of this work is to review the most typical findings in neurodegenerative dementia and their most common variants and subtypes. Although some of them are suitable only for scientific purposes, many have been utilized in diagnostic guidelines.

**Key words:** SPECT, PET, MRI, EEG, neurodegenerative disorders, Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, mild cognitive impairment.

## Úvod

Zobrazování mozku s pomocí SPECT, PET, scintigrafie srdce, MRI, ale také hodnocení kardiálního EEG a polysomnografie mají nezastupitelnou úlohu v diagnostice degenerativních demencí. V následujícím textu se budeme věnovat časně diagnostice nejčastějších de-

generativních demencí, tedy Alzheimerově nemoci a onemocnění s Lewyho tělísky, mezi které řadíme vlastní demenci s Lewyho tělísky a Parkinsonovu nemoc s demencí. V rámci diferenciální diagnostiky zmiňujeme charakteristické zobrazovací markery primárních progresivních afází nebo

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest:

Not applicable.

### Consent for publication:

Not applicable.

### Authors' contributions:

IR – úvod a závěr, MRI; ŽŽ – MRI; DO, ML – EEG; ZB – nukleární medicína

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(2):108-115

<https://doi.org/10.36290/neu.2023.084>

Článek přijat redakcí: 8. 8. 2023

Článek přijat k publikaci: 24. 12. 2023

**prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.**

[irena.rektorova@fnusa.cz](mailto:irena.rektorova@fnusa.cz)

Tab. 1.

Modalita	Klinické využití	Hodnotící znaky pro diagnostiku
<b>MRI</b>		
Strukturální MRI	široce rozšířeno v klinické praxi	typické příznaky pro atypický parkinsonismus, sekundární parkinsonismus, hodnocení atrofie mozku (např. hippocampů u AD)
MRI sekvence citlivá na železo T2*, SWI, QSM	v klinické praxi zatím nepoužívané T2* a SWI rozšířené v klinické praxi, QSM se nepoužívá	kvantifikace depozit železa u Parkinsonovy choroby zhodnocení příznaku „ocasů vlašťovky“ (dichotomní)
Neuromelanin senzitivní sekvence	nepoužívá se v klinické praxi, není vždy dostupné	kvantifikace degenerace locus coeruleus a substantia nigra
Difuzní MRI	není vždy dostupné, nepoužívá se v klinické praxi pro diagnostické účely	hodnocení změn v integritě bílé hmoty/mikrostruktury šedé hmoty
Funkční MRI	není vždy dostupné, nepoužívá se v klinické praxi pro diagnostické účely	hodnotí funkční konektivitu v klidovém stavu nebo aktivace při úkolu
<b>Nukleární medicína</b>		
DaT-SPECT	široce rozšířeno v klinické praxi, v kritériích pro diagnostiku LBD	kvantifikace degenerace dopaminergních transportérů
FDG-PET	dostupné, ale zatím nezavedeno do klinické praxe	hodnocení metabolických vzorů
MIBG – scintigrafie	v klinické praxi se využívá, zejména pro diferenciální diagnostiku	kvantifikuje sympatickou denervaci srdce diferenciální diagnostika PD vs. MSA, podpůrné kritérium pro diagnostiku PD, DLB
<b>EEG</b>		
Analýza základní frekvence a její variability	široce rozšířeno v klinické praxi	změna hodnot dominantní alfa frekvence, změny variability dominantní alfa frekvence
EEG mikrostavy	nepoužívá se v klinické praxi	hodnocení časových a prostorových změn EEG mikrostavů, potenciální biomarker
EEG patterns	nepoužívá se v klinické praxi	analýza hustoty spektrálních kulís

vzácnějších variant Alzheimerovy nemoci. Zobrazovací metody v případě Alzheimerovy nemoci nebo nemoci s Lewyho tělísky hodnotí buďto charakteristické změny na molekulární úrovni (například SPECT mozku zobrazující dopaminergní transportéry a amyloidový PET mozku), nebo míru a lokalizaci neurodegenerace mozku (fluorodeoxyglukózový PET, strukturální MRI) nebo mikrostrukturální změny šedé a bílé hmoty (difuzní MRI). Zatímco pro skupinová data je nález na zobrazovacích metodách charakteristický pro daný typ nebo variantu demence, u jednotlivců může hrát významnou roli jejich kognitivní rezerva (Ossenkoppeler et al., 2020). Tak například může dojít k tomu, že u některých osob vidíme na MRI pokročilou korovou i podkorovou atrofii, a přesto může mít jedinec ještě dobrý kognitivní výkon a normálně fungovat ve svém prostředí. Platí to i naopak, někdy drobné změny na strukturálním MRI mohou být příčinou již poměrně významných změn v kognici a/nebo chování.

V následujícím textu se nebudeme věnovat cévním ischemickým změnám, které se zobrazují jako léze bílé hmoty (hyperintenzity) a jsou běžně vidět u starších lidí i bez jakýchkoliv kognitivních projevů. Ve vyšší míře a zejména parietálně mohou být přítomny hlavně v pokročilejších stádiích AD, ale u všech

typů demencí také jako změny při současné hypertenzní arteriopatii nebo přítomnosti dalších cévních rizikových faktorů, jako je diabetes nebo kouření. Lze je nejlépe hodnotit na běžně používaných T2 vážených obrazech nebo na FLAIR MRI sekvencích. K orientačnímu kvantitativnímu hodnocení na úrovni jednotlivců lze použít škály, např. Fazekasovu škálu (Laczó et al., 2021; Fazekas et al., 1988). Hluboké mozkové mikrohemoragie se hodnotí na sekvencích senzitivních na železo a hemosiderin (tj. T2\* gradientních sekvencích nebo na SWI MRI).

### Strukturální MRI mozku

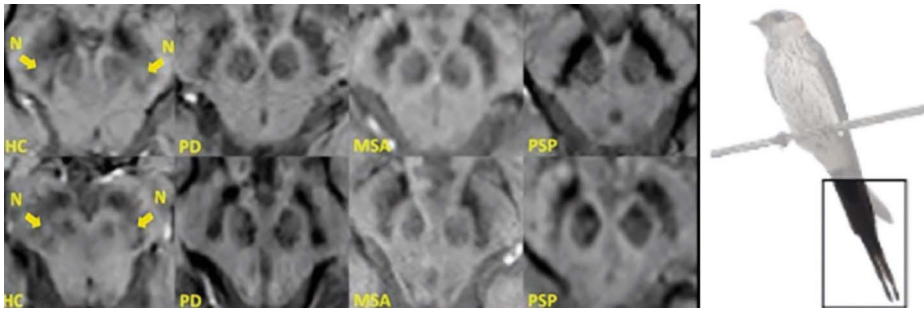
Jedná se o relativně levné, široce dostupné, neinvazivní a časově nepříliš zatěžující vyšetření, které proto indikujeme jako první v rámci všech zobrazovacích metod (samozřejmě nejedná-li se o akutní vyšetření mozku po úrazu mozku nebo v rámci cerebrovaskulárního programu, kdy volíme CT). Strukturální MRI mozku hodnotí mozkovou atrofii a přináší informaci o tíži neurodegenerace mozku (Jack et al., 2018).

Hodnotíme celkovou mozkovou atrofii – zda je více kortikální nebo subkortikální, zda je lateralizovaná (například v rámci primárních progresivních afázií; PPA nebo syndromu kortikobazální degenerace), a zejména sleduje-

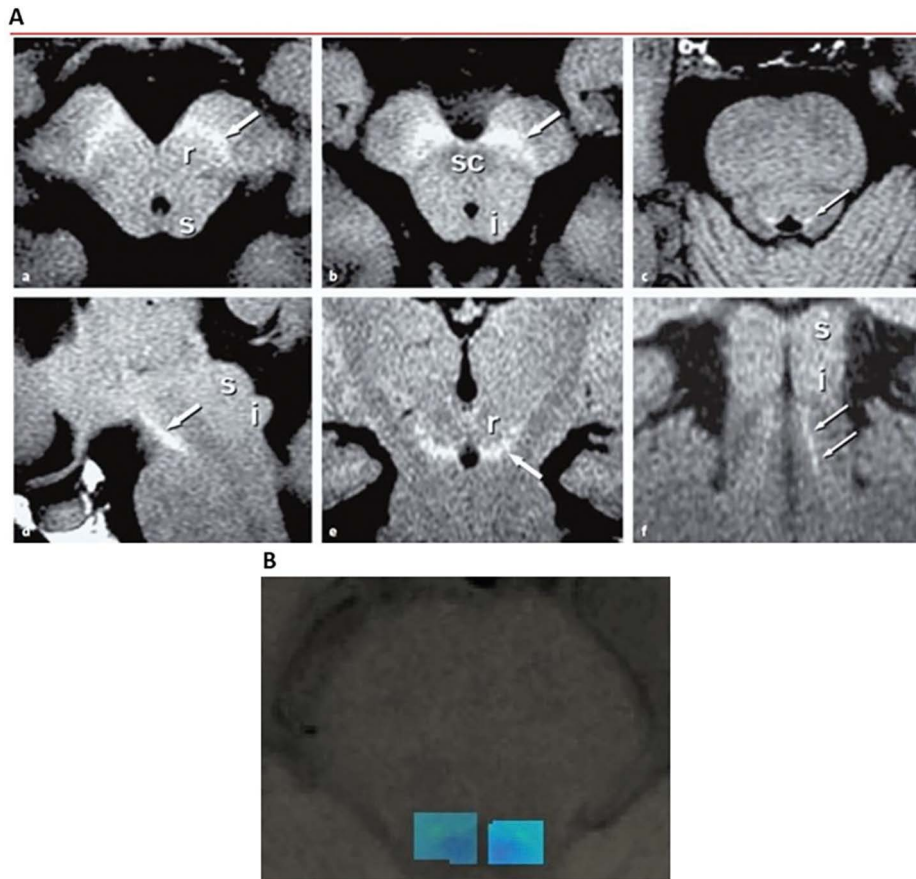
me, zda některé oblasti mozku nevykazují ohraničenou atrofii, která je charakteristická pro diagnostiku určitého typu degenerativní demence (např. typická AD, atypické varianty AD, varianty PPA). V rámci diferenciální diagnostiky se zaměříme na ložiskové nálezy, které mohou být příčinou kognitivního deficitu, jako např. nádor, strategicky umístěná ischemie nebo hemoragie, normotenzní hydrocefalus (Pyrgelis et al., 2023) apod.

U jednotlivců s AD vidíme většinou atrofii hippocampů (Obr. 3D), která je víceméně symetrická, v pokročilejších stádiích demence také obraz povšechné kortiko-subkortikální atrofie, často se spoluúčastí cévních změn. Nezapomínejme však na varianty AD s „ušetřením“ hippocampů, kdy typickým nálezem je subkortikální a kortikální atrofie bez současné atrofie v oblasti hippocampů, nebo asymetrická (levostranná) atrofie zadní perisylvické oblasti/parietálního laloku v případě logopenické varianty PPA nebo zadní okcipito-parieto-temporální atrofie v případě zadní kortikální atrofie (PCA z anglického posterior cortical atrophy) (Ferreira et al., 2017). Velmi užitečné se jeví škálování ložiskové mozkové atrofie nebo globální atrofie dle publikovaných škál. O tomto pojednává například pěkný článek (Laczó et al., 2021) uveřejněný v Neurologii pro praxi.

**Obr. 1.** Příznak „ocas vlašťovky“. Na dorzolaterální straně SN vidíme oválnou hyperintenzní oblast (nigrosom-1) na SWI sekvencích MRI u zdravých kontrol (HC, viz obrázek vlevo a žluté šipky), celá SN připomíná tedy ocas vlašťovky. Vlevo nálezy u PD, dále MSA a PSP. Hyperintenzita není vidět, jedná se o patologii přítomnou u degenerativního parkinsonismu (převzato z Reiter et al., 2015)



**Obr. 2.** 2A Signál NMS-MRI v oblasti SN v axiálním řezu (a–b), sagitálním řezu (d) a koronárním řezu (e) a v oblasti LC v axiálním (c) a koronárním řezu (f). Oblast s vysokou intenzitou signálu odrážející neurony substantia nigra pars compacta obsahující neuromelanin je rozložena v zadní části mozkového pedunklu a nachází se anteroinferolaterálně od červeného jádra (velké šipky). LC je identifikován jako pár tyčinkovitých hyperintenzivních oblastí blízko laterálního okraje dna čtvrté mozkové komory (malé šipky). i – inferior colliculus; r – nucleus ruber; s – superior colliculus; sc – decussation of the superior cerebellar peduncle. Upraveno z (Sasaki et al., 2006). 2B Hodnocení LC pomocí NMS-MRI na našem pracovišti – lokalizace LC jako hyperintenzivní oblasti v nakreslené masce oblasti zájmu a výběr pomocí voxelu s nejvyšší intenzitou a jeho 4 sousedních voxelů



Demenci s Lewyho tělísky (DLB), která je druhou nejčastější demencí po AD, diagnostikujeme na základě hlavních symptomů (fluktace kognice, opakované zrakové halucinace, porucha chování v REM spánku, příznaky parkinsonismu) a podpůrných symptomů (posturální instabilita, pády, dysfunkce autonomního systému, deprese, anxieta atd.). Mezi indika-

tivní biomarkery patří snížené vstřebávání jod-MIBG při scintigrafii srdce, PSG průkaz REM spánku bez atonie a pozitivita vyšetření s pomocí DaT SPECT. Charakteristický je pro ni normální nálezy na MRI mozku, pokud se ovšem nejedná o DLB synukleinopatii se současnou přítomností patologie AD. Ta je přítomna až v 80 % všech případů DLB, a dokon-

ce již v 1/3 případů mírné kognitivní poruchy s Lewyho tělísky (MCI-LB), tedy ještě v časně fázi před nástupem demence (Rohan et al., 2015). Charakteristickým nálezem u MCI-LB může být jednostranná (více vpravo) nebo i oboustranná atrofie inzuly (Donaghy et al., 2023). V literatuře se objevují práce hodnotící například integritu drah bílé hmoty či mikrostruktury šedé hmoty pomocí difuzního měření s pomocí tenzorů technik (Sejnova Minsterova et al., 2020). Tyto metody jsou zatím používány pro neurovědní výzkum.

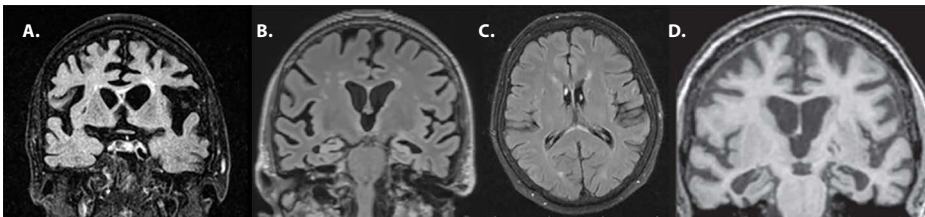
Míru degenerace z oblasti SN nám pomůže zhodnotit sekvence senzitivní na železo (např. T2\* gradientní sekvence: pozorujeme zvýšení signálu v případech patologie). U jednotlivců lze kvalitativně hodnotit pomocí susceptibilitou vážené SWI sekvence hyperintenzitu v dorzolaterální části SN (Obr. 1) příznak „ocas vlašťovky“. Užitečný je také nálezy atrofie mezencefala pro diagnostiku progresivní supranukleární paralýzy (PSP), zejména typické Richardsonovy varianty (známý příznak „kolibříka“ nebo „tučňáka“ na sagitálních řezech mozkovým kmenem nebo příznak „svlačce“ na axiálních řezech) nebo nálezy atrofie pontu a cerebella v případě MSA (Peralta et al., 2022).

Časně degenerativní změny v SN a v locus coeruleus (LC) nám zobrazí také upravená T1-vážená MRI sekvence senzitivní na neuromelanin. To je umožněno díky paramagnetickým vlastnostem neuromelaninu vázaného s kovem (železem), kdy dochází ke zkrácení relaxačního času T1, což umožňuje detekovat oblasti obsahující neuromelanin jako hyperintenzní. Studie prokazují, že zobrazování neuromelaninu může pomoci v časně diagnostice a diferenciální diagnostice nemocí s Lewyho tělísky (MRI signál je snížený oproti zdravým kontrolám) (Chougar et al., 2022) i k monitorování progresu nemoci (Biondetti et al., 2021). U pacientů s AD bylo zjištěno významné snížení signálu v LC ve srovnání se zdravými kontrolami (Hou et al., 2021). Pokles intenzity NMS-MRI signálu v LC může být vhodným markerem pro hodnocení kognitivní poruchy u PD (Prasuhn et al., 2021).

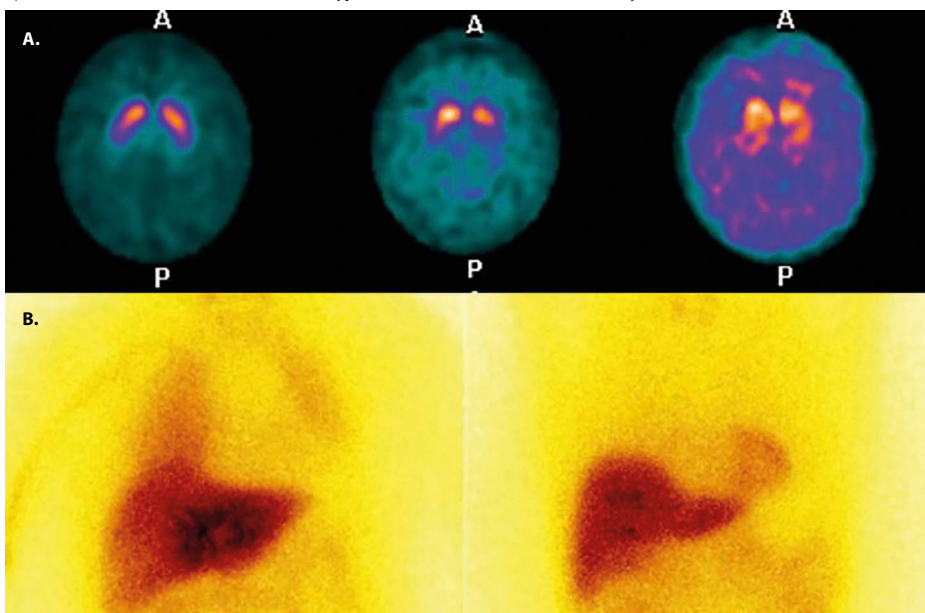
Konečně ještě pár slov k hodnocení variant PPA. Jedná se o vzácnější formy neurodegenerativních demencí, na které je třeba pomyslet při progresivních poruchách



**Obr. 3.** A–C: FLAIR sekvence. A: Pacient s non-fluentní variantou PPA, přítomna levostranná atrofie přední inzuly, rozšířen postranní roh frontální komory vlevo. B: Patientka se sémantickou variantou PPA, přítomna oboustranná atrofie temporálních laloků s lehce větším postižením vlevo, kde je patrna i atrofie hippocampu. C: Pacient s logopenickou variantou PPA: vlevo výraznější atrofie zadní perisylvické oblasti. D: charakteristický obraz AD na koronárních řezech strukturálního MRI (T1 vážená sekvence)



**Obr. 4.** A: <sup>123</sup>I-IOflupan: vlevo normální nálezu, ve středu PD, vpravo DLB (Nemocnice Kyjov, Oddělení nukleární medicíny). B: <sup>123</sup>I-MIBG: vlevo prakticky absence akumulace RF v myokardu u pacienta s DLB, vpravo normální nálezu (Nemocnice Kyjov, Oddělení nukleární medicíny)



řeči a později i chování. Rozeznáváme tři různé varianty (Gorno-Tempini et al., 2011). Non-fluentní neboli agramatickou variantu, pro kterou je charakteristická levostranná zadní frontoinzulární atrofie na MRI (nebo hypometabolismus na <sup>18</sup>F-FDG PET tamtéž), (Obr. 3A) (nejčastěji se jedná o tauopatii), dále sémantickou variantu s levostrannou atrofií (hypometabolismem) přední části temporálního laloku (Obr. 3B) (nejčastěji se jedná o TDP-43 proteinopatii), a konečně již dříve zmiňovanou logopenickou variantu, pro kterou je charakteristická atrofie (hypometabolismus) levé zadní perisylvické oblasti nebo parietálního laloku (Obr. 3C) (a nejčastěji vykazuje patologii AD) (Cséfalvay et al., 2020).

### SPECT a PET v diagnostice degenerativních demencí

V diferenciální diagnostice DLB a AD je indikováno zobrazení presynaptického dopaminergního systému pomocí <sup>123</sup>I-IOflupan SPECT.

Radiofarmakum (RF) se váže na dopaminové transportéry, které transportují dopamin ze synaptické štěrbiny zpátky do presynaptického neuronu, jejich koncentrace klesá spolu s poklesem dopaminergní funkce neuronů. Sensitivita vyšetření je 77,7 % a specifita 90,4 % (McKeith et al., 2007). Snížená akumulace RF ve striatech patří mezi indikativní biomarkery pro diagnostiku DLB (McKeith et al., 2020). Negativní vyšetření mozku svědčí proti diagnóze Parkinsonovy nemoci (Peralta et al., 2022).

Samotné vyšetření trvá téměř celé dopoledne (nutno instruovat pacienta i doprovod), po blokaci štítné žlázy a aplikaci radiofarmaka se samotné snímání provádí za 3–4 hodiny po aplikaci RF a trvá 30–40 minut. Relativní kontraindikací k vyšetření je těhotenství a laktace (stejně jako u všech vyšetření nukleární medicíny, nutná je spolupráce pacienta). Alergie na jod nebo jodovou kontrastní látku není kontraindikací k vyšetření.

Nález se interpretuje vizuálně a semikvantitativně, významnou pomocí je i porovnání nálezu s normálovou databází. Podle některých studií i EANM (European Association of Nuclear Medicine) guidelines je u DLB častěji patrná spíše symetricky a celkově výrazněji snížená akumulace RF ve striatech (tzv. balanced loss) a vyšší akumulace RF v pozadí (Obr. 4A).

Zobrazení srdeční inervace pomocí <sup>123</sup>I-MIBG (metaiodobenzylguanidin) scintigrafie je také pomocnou zobrazovací metodou v diagnostice DLB. U pacientů s DLB je v důsledku Lewy body degenerace patrná dysfunkce postgangliových sympatických neuronů, a tedy snížená akumulace radiofarmaka v myokardu (Obr. 4B). Sensitivita a specifita při rozlišení DLB od AD je 72,4 % a 94,4 % (Shimizu et al., 2016).

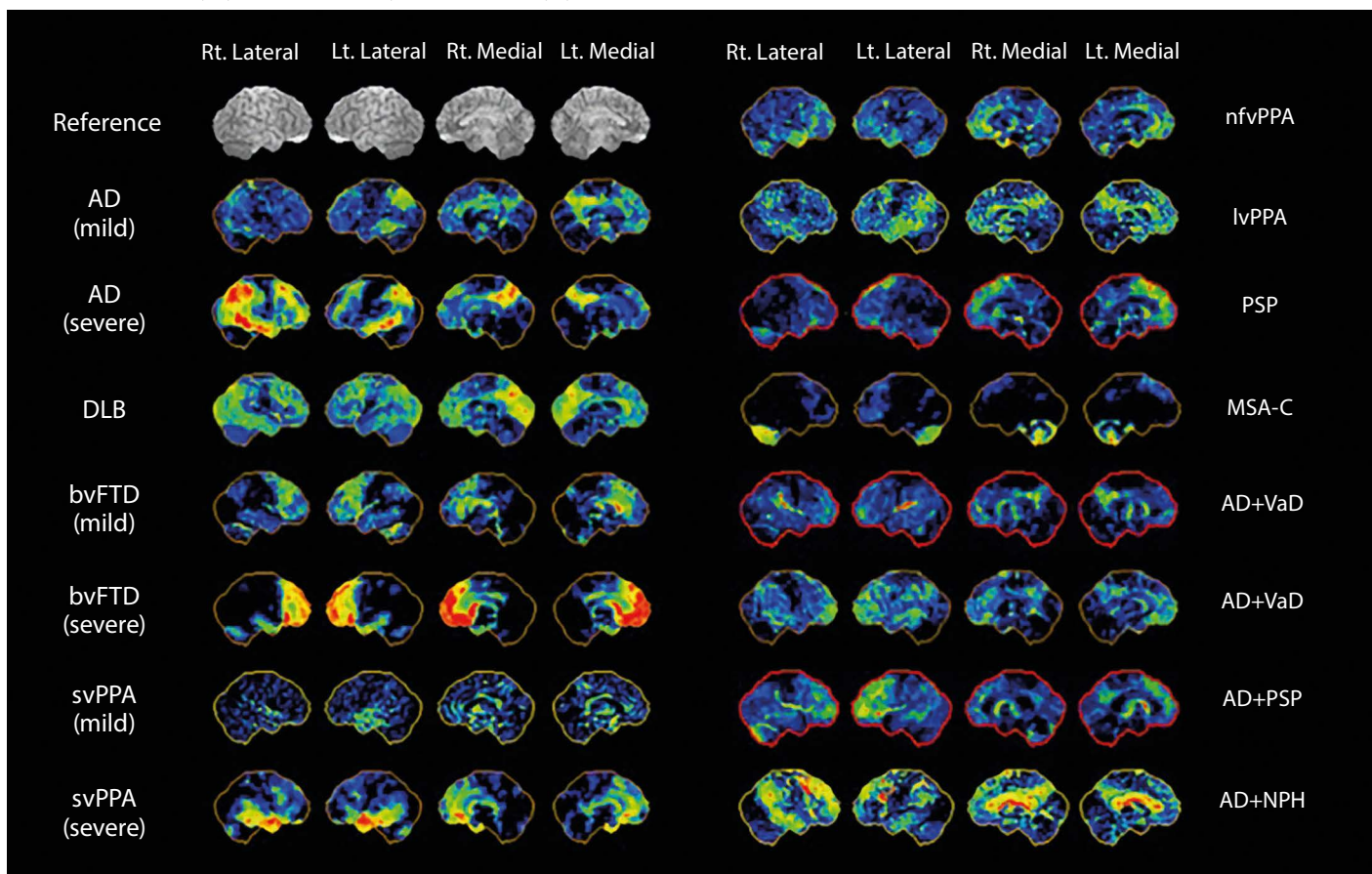
Samotné vyšetření, podobně jako u předchozího, trvá celé dopoledne. Po aplikaci RF je v odstupu 15 minut a 4 hodin provedeno plánární snímání hrudníku. Hodnocení vyšetření je semikvantitativní, hodnotí se poměr akumulace RF v myokardu a v mediastinu v AP projekci, tzv. heart to mediastinum ratio. Cut-off hodnota se v literatuře pohybuje od 1,6 do 2,0.

Zobrazení mozku pomocí <sup>18</sup>F-FDG PET dává informaci o regionálním metabolismu glukózy a může poukázat na neuronální degeneraci, resp. dysfunkci, a to ještě před morfologickými změnami (Obr. 5). Využití této metody v diferenciální diagnostice demencí není zatím ale v klinické praxi tak rozšířené jako ve výzkumu. Různé typy demence mají specifické vzory hypometabolismu, proto je toto vyšetření, i dle doporučení EANM i EAN (European Academy of Neurology), indikováno pro časnou diagnostiku ještě ve stadiu MCI (Nobili et al., 2018).

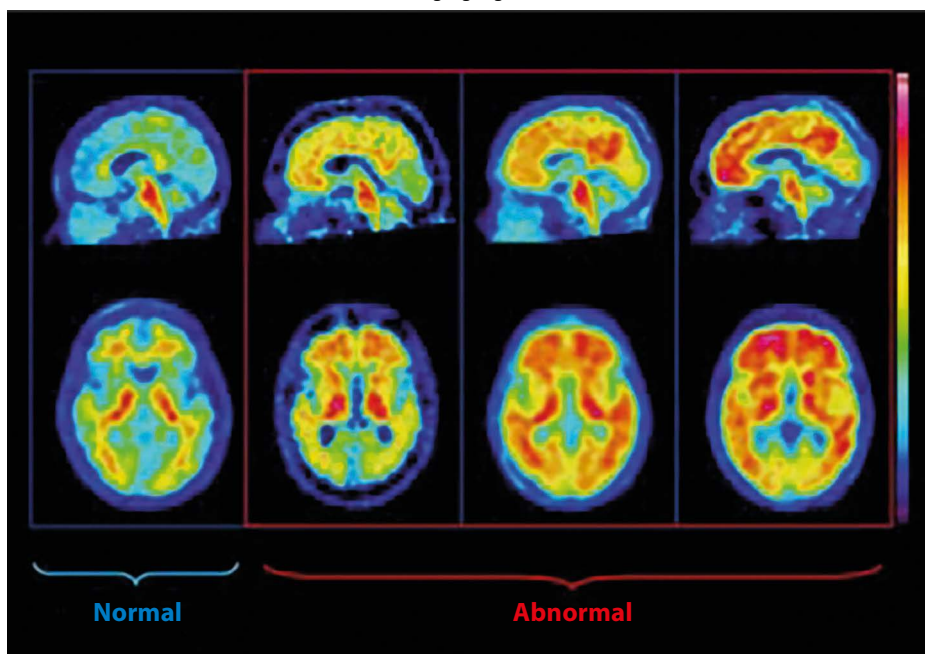
Kontraindikace jsou jako u předchozích vyšetření, dále by pacient měl být před aplikací RF alespoň čtyři hodiny lačný, před samotnou aplikací se kontroluje hladina plazmatické glukózy. Samotné vyšetření je časově méně náročné než předchozí, snímání je provedeno alespoň 20 minut po aplikaci a trvá 15–30 minut, výhodou je provedení PET v kombinaci s CT, na některých pracovištích s MR.

In vivo zobrazení extracelulární depozice beta amyloidových plaků v mozku je indikováno v diferenciální diagnostice MCI, kdy znalost příčiny, tedy presence/absence Aβ patologie, zvýší diagnostickou jistotu a změ-

Obr. 5. <sup>18</sup>F-FDG: vzory hypometabolismu typické pro různé typy demencí (Minoshima et al., 2021)



Obr. 6. <sup>18</sup>F-flutemetamol PET: normální a patologické nálezy (<https://www.itnonline.com/content/fda-clears-second-alzheimer%E2%80%99s-imaging-agent>)



ní postup léčby (Minoshima et al., 2016). Senzitivita a specifita určení progresu ze stadia MCI do stadia AD je 95 %, resp. 72 % (Ma et al., 2014). Po aplikaci RF je provedeno snímání za 60–120 minut, samotné snímání trvá 10–20 minut. Hodnocení je vizuální,

u negativního scanu je patrná nespécifická akumulace RF pouze v bílé hmotě, naopak u pozitivního scanu je patrná patologická akumulace RF v šedé hmotě, klíčovým znakem je ztráta kontrastu mezi bílou a šedou hmotou (Minoshima et al., 2016).

Pro výzkum se v některých zemích používá PET s ligandy vhodnými pro hodnocení ukládání tau proteinu (pro diagnostiku AD nebo např. PSP) či alfa synukleinu (například pro hodnocení ukládání alfa synukleinu v gliálních inkluzích u MSA).

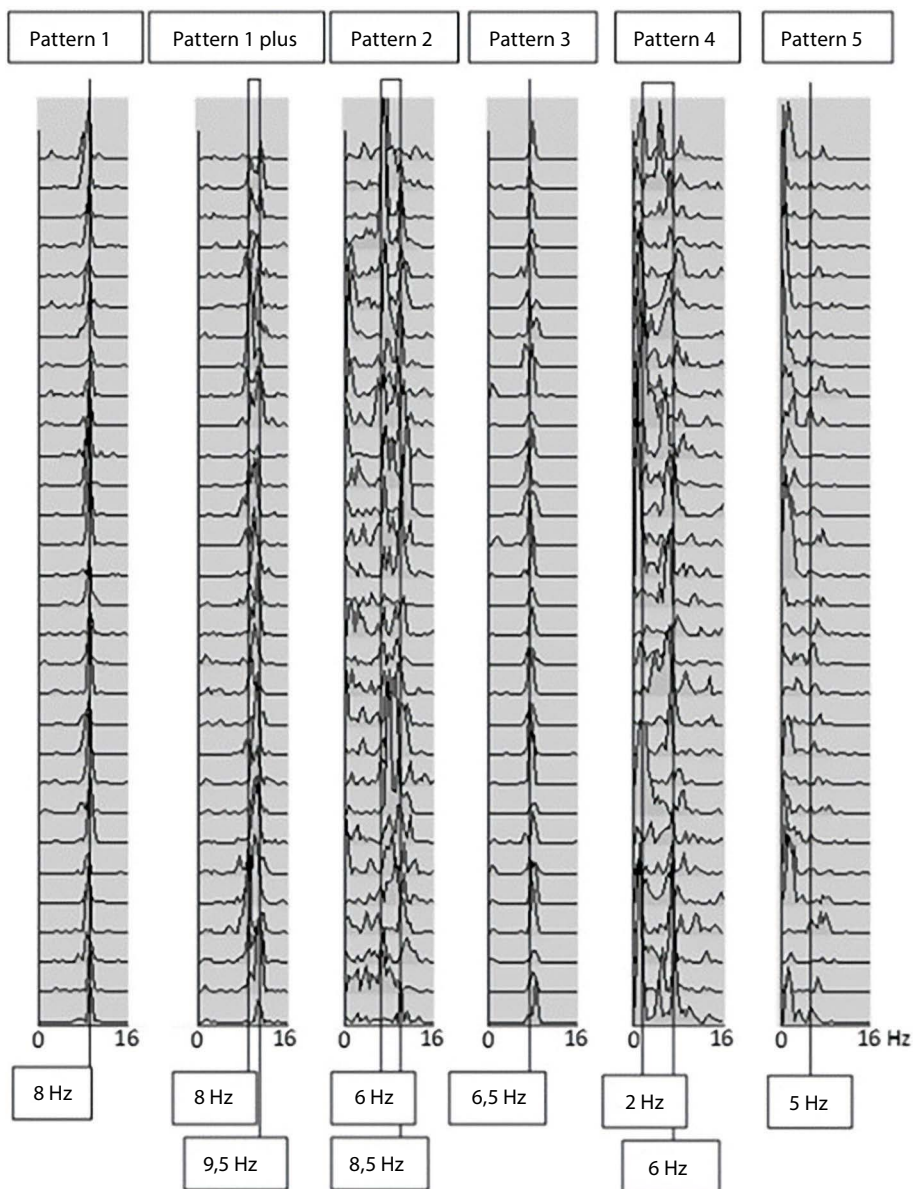
### EEG a polysomnografie v diagnostice degenerativních demencí

Elektroencefalografie (EEG) na rozdíl od MRI, SPECT a PET neposkytuje informace o morfologii, avšak velice dobře ukazuje funkční poškození a hlavní výhodou je vysoké časové rozlišení. Mezi již v klinických diagnostických kritériích používané nebo potenciální biomarkery patří zejména parametry kvantitativního EEG nebo hodnocení tzv. specifických frekvenčních EEG vzorů (z ang. EEG patterns). Pro vědecké účely pak lze například použít přístup hodnotící prostorově-časovou informaci tzv. EEG mikrorostavů. Nejvíce jsou EEG biomarkery prozkoumané u pacientů s AD a DLB.

Kvantitativně spektrální analýza EEG dokáže odlišit pacienta ve fázi demence i MCI od zdravého jedince, a dokonce i rozlišit jed-



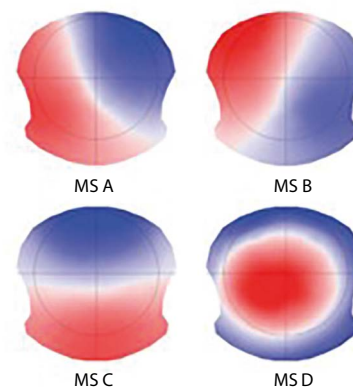
**Obr. 7.** Přehled jednotlivých EEG vzorů s jejich dominantní frekvencí a rozložením frekvencí v rámci frekvenčního spektra (Bonanni et al., 2015). První vzor přítomný u zdravých kontrol a AD se nazývá stabilní alfa. Ze vzoru 1 byl vyčleněn vzor 1 plus, který nebyl pozorován na úrovni plně rozvinuté demence a od vzoru 1 se liší zvýšenou variabilitou dominantní frekvence v alfa pásmu. Druhý vzor je označován jako nestabilní alfa s přítomností pre-alfy a thety/delty a vyskytuje se u DLB. Třetí vzor se vyznačuje chyběním alfa frekvence, ale převažuje zde dominantní pre-alfa frekvence. Označuje se jako stabilní pre-alfa a taktéž se vyskytuje u DLB. Čtvrtý vzor je označován jako nestabilní pre-alfa s theta/delta aktivitou a vyskytuje se u Parkinsonovy nemoci s demencí. Pátý a zároveň poslední vzor se vyznačuje chyběním alfa a pre-alfa dominantní frekvence. Tento vzor je označován jako nestabilní nízká frekvence a objevuje se u DLB



notlivé typy demencí mezi sebou. Využívá se klidové měření EEG (tzv. resting state EEG). Mezi hlavní rozdíly u pacientů s DLB a AD patří zejména zvýšená theta a delta aktivita v předních, zadních a temporálních oblastech u DLB (van der Zande et al., 2018). Tato aktivita v nižších frekvenčních pásmech je navíc u DLB spojena se sníženou dominantní alfa frekvencí na 6,7–7,5 Hz (tj. do oblasti tzv. vysokofrekvenční thety nebo pre-alfy), a to na rozdíl od zdravých kontrol, ale i na rozdíl od AD, kde je domi-

nantní frekvence 7,5–8,8 Hz. Dominantní frekvence u DLB vykazuje také vyšší variabilitu v čase nad 1,2 Hz, zatímco u AD je tato variabilita pod touto hranicí. Výše popsané parametry (snížení dominantní frekvence + nižší výkon této frekvence a zvýšení její variability) patří také mezi podpůrná kritéria pro diagnostiku MCI-LB; jedná se o prodromální stadium DLB (McKeith et al., 2020). Dalším parametrem je například vyšší poměr výkonu ve frekvenčních pásmech theta/beta ve všech mozkových lalocích (Hansen et al., 2023).

**Obr. 8.** Přehled čtyř základních EEG MS (Lamoš et al., 2021), ty pokrývají přibližně 80 % celého záznamu. Na základě souběžného měření EEG a fMRI bylo zjištěno, že EEG MS souvisí s tzv. rozsáhlými mozkovými sítěmi, které jsou často popisovány právě pomocí fMRI. Mikrostav A je spojován se sluchovou, mikrostav B se zrakovou, mikrostav C s inzulární sítí a mikrostav D s pozornostní sítí. Specifické změny dynamiky mikrostavu B byly pozorovány u pacientů s DLB i u pacientů s MCI-LB



Změny na EEG, ačkoliv ne tak významné a robustní jako u pacientů s DLB, byly taktéž popsány u MCI-AD a AD. Jedná se zejména o posun výkonnostního spektra do nižších frekvencí (do delta a theta pásem) a zároveň snížení alfa a beta aktivity, dále snížení funkční globální konektivity (Lejko et al., 2020).

### Specifické EEG vzory (EEG patterns)

K výzkumným metodám využívajícím frekvenční analýzy, které zohledňují i změnu v čase, se řadí například analýza zhuštěných spektrálních kulis (CSA). Využívá přístupu, kdy je celý EEG záznam rozdělen do určitého množství stejně dlouhých epoch a každá epocha je pak převedena pomocí rychlé Fourierovy transformace (FFT= fast Fourier transformation) do frekvenční oblasti (funkce, která mění časovou doménu na frekvenci). CSAs mohou být charakterizovány pomocí různých parametrů jako například dominantní frekvence, prevalence frekvenčního poměru (poměr alfa/delta a alfa/theta) nebo variability dominantní frekvence. Na základě těchto a dalších parametrů bylo rozlišeno celkem šest skupin (Obr. 7) (Bonanni et al., 2015). Studie prokázala, že hodnocení EEG vzorů je vhodným diagnostickým markerem, ale i ukazatelem fenokonverze z MCI do DLB.

## EEG mikrostavy (EEG MS)

Výzkumnou metodou je hodnocení prostorových změn a časových parametrů EEG mikrostavů. Rozdílné elektrické potenciály v různých částech skalpu naměřené pomocí high-density EEG (HD EEG) vytváří semistabilní vzorce, které jsou svým uspořádáním přesně definované a nazývají se topografie neboli mapy. Každá mapa se ustálí na skalpu na 120 ms a následně náhle přechází do jiné mapy (Michel et Koenig, 2018). EEG MS poskytují jak časovou, tak i prostorovou informaci (Obr. 8) (Lamoš et al., 2021).

## Polysomnografie u degenerativních demencí

Polysomnografie je metoda sloužící k analýze spánku, při které se souběžně zaznamenává EEG, elektrookulografie, elektromyografie svalů brady a bérce, dechové pohyby hrudníku a břicha, elektrokardiografie, saturace kyslíku a případně i další parametry, často se provádí i videomonitorace. V souvislosti s časnou diagnostikou demence s Lewyho tělísky/Parkinsonovy nemoci s demencí nás zajímá zejména REM spánek a konkrétně patologický náález: REM spánek bez svalové atonie (hodnotí se většinou na m. mentalis). Izolovaná porucha chování v REM spánku (isolated REM sleep

behavior disorder, iRBD) má prevalenci přibližně 1 % v populaci nad 60 let. V rámci RBD nedochází v průběhu REM spánku ke svalové atonii, což se navenek projevuje mluvením, brečením, smíchem, kopáním, boucháním, myoklonickými záškuby, padáním z postele a dalším. Jindy mohou příznaky probíhat poměrně nenápadně. Až u 73,5 % lidí s RBD se rozvine do 12 let DLB, PD nebo daleko vzácněji také MSA. Proto se dá říci, že rozvoj izolované RBD ve věku nad 50 let je již prvním projevem neurodegenerativního onemocnění mozku (McKeith et al., 2020). Ale pozor, může se jednat o příznak navozený některými léky, jako jsou například antidepresiva. V současnosti se zkoumají prediktory rychlé progresy (Postuma et al., 2019). Studie dále ukazují, že 89 % pacientů s DLB a 30–62 % s PD trpí na RBD (Elder GJ et al., 2022); (Taximaimaiti et al., 2021). U AD není výskyt iRBD tak typický a dochází zejména k narušení non-REM fáze spánku s opakovaným probouzením.

## Závěr

Závěrem lze shrnout, že zobrazovací a neurofyziologické biomarkery se dostávají do popředí při stanovování časné a přesné diagnostiky degenerativních demencí. Jedná

se zejména o indikativní nebo podpůrné biomarkery, které se objevují v diagnostických kritériích například AD, DLB, PPA nebo PCA. Zatímco MRI mozku a <sup>18</sup>F-FDG PET nám hodnotí míru a lokalizaci degenerace mozku v čase, přímo ale nevyovídá o patologických a biochemických změnách zásadních pro léčbu, amyloidový PET nebo zobrazení dopaminergního systému s pomocí DaT SPECT hodnotí i specifickou mozkovou patologii nebo patognomickou změnu v neurotransmitterovém systému. Specifické změny EEG jsou podpůrným ukazatelem pro časnou diagnostiku DLB, zatímco polysomnografický průkaz REM spánku bez svalové atonie prokazuje přítomnost iRBD a je hlavním (indikativním) biomarkerem pro diagnostiku DLB již v časné fázi onemocnění.

*Práce byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví ČR (grant NU20-04-00294) a projektem č. LX22NPO5107 (MŠMT): Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.*

*Práce byla podpořena AZV projektem NU20-04-00294 a také projektem LX22NPO5107 (MŠMT): European Union-Next Generation EU*

## LITERATURA

- Bonanni L, Perfetti B, Bifulchetti S, et al. Quantitative electroencephalogram utility in predicting conversion of mild cognitive impairment to dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Aging*. 2015;36(1):434. doi:10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2014.07.009.
- Cséfalvai Z, Bajtošová R, Keller J, et al. Primary progressive aphasia. *Cesk Slov Neurol N*. 2020;83(3):226-239. doi:10.14735/AMCSNN2020226.
- Donaghy PC, Carrarini C, Ferreira D, et al. Research diagnostic criteria for mild cognitive impairment with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia*. 2023;19(7):3186-3202. doi:10.1002/ALZ.13105.
- Elder GJ, Lazar AS, Alfonso-Miller P, et al. Sleep disturbances in Lewy body dementia: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2022;37(10):10.1002/gps.5814. doi: 10.1002/gps.5814. PMID: 36168299; PMCID: PMC9827922.
- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*. 1988;38(12):1822-5. doi: 10.1212/wnl.38.12.1822. PMID: 3057397.
- Ferreira D, Verhagen C, Hernández-Cabrera JA, et al. Distinct subtypes of Alzheimer's disease based on patterns of brain atrophy: longitudinal trajectories and clinical applications. *Sci Rep*. 2017;7. doi:10.1038/SREP46263.
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006. doi:10.1212/WNL.0B013E31821103E6.

- Hansen N, Bouter C, Müller SJ, et al. New Insights into Potential Biomarkers in Patients with Mild Cognitive Impairment Occurring in the Prodromal Stage of Dementia with Lewy Bodies. *Brain Sci*. 2023;13(2). doi:10.3390/BRAINS13020242.
- Hou R, Beardmore R, Holmes C, et al. A case-control study of the locus coeruleus degeneration in Alzheimer's disease. *European Neuropsychopharmacology*. 2021;43:153-159. doi:10.1016/J.EURONEURO.2020.12.013.
- Chougar L, Arsovic E, Gaurav R, et al. Regional Selectivity of Neuromelanin Changes in the Substantia Nigra in Atypical Parkinsonism. *Movement Disorders*. 2022;37(6):1245-1255. doi:10.1002/MDS.28988.
- Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535. doi:10.1016/J.JALZ.2018.02.018.
- Laczó J, Hort J, Vyhánek M. Hodnocení atrofie mozku pomocí vizuálních škál a jejich klinický přínos pro časnou a diferenciativní diagnostiku demencí. *Neurol Praxi*. 2021;22(5):358-374. doi:10.36290/NEU.2021.026.
- Lamoš M, Morávková I, Ondráček D, et al. Altered Spatiotemporal Dynamics of the Resting Brain in Mild Cognitive Impairment with Lewy Bodies. *Movement Disorders*. 2021;36(10):2435-2440. doi:10.1002/MDS.28741.
- Lejko N, Larabi DI, Herrmann CS, et al. Alpha Power and Functional Connectivity in Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;78(3):1047. doi:10.3233/JAD-200962.

- Ma Y, Zhang S, Li J, et al. Predictive Accuracy of Amyloid Imaging for Progression From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease With Different Lengths of Follow-up: A Meta-analysis. *Medicine*. 2014;93(27). doi:10.1097/MD.0000000000000150.
- McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurology*. 2007;6(4):305-313. doi:10.1016/S1474-4422(07)70057-1.
- McKeith I, Taylor JP, Thomas A, et al. Revisiting DLB Diagnosis: A Consideration of Prodromal DLB and of the Diagnostic Overlap With Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2016;29(5):249-253. doi:10.1177/0891988716656083.
- McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2020;94(17):743. doi:10.1212/WNL.00000000000009323.
- Michel CM, Koenig T. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: a review. *Neuroimage*. 2018;180:577-593. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2017.11.062.
- Minoshima S, Drzezga AE, Cochrans, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Amyloid PET Imaging of the Brain 1. 0. Published online 2016. doi:10.2967/jnumed.116.174615.
- Minoshima S, Mosci K, Cross D, et al. Brain [F-18]FDG PET for Clinical Dementia Workup: Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and Other Types of Dementing Di-

- sorders. *Semin Nucl Med.* 2021;51(3):230-240. doi:10.1053/J.SEMNUCLMED.2021.01.002.
22. Nobili F, Arbizu J, Bouwman F, et al. European Association of Nuclear Medicine and European Academy of Neurology recommendations for the use of brain 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus. *Eur J Neurol.* 2018;25(10):1201-1217. doi:10.1111/ENE.13728.
23. Ossenkoppele R, Lyoo CH, Jester-Broms J, et al. Assessment of Demographic, Genetic, and Imaging Variables Associated With Brain Resilience and Cognitive Resilience to Pathological Tau in Patients With Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2020;77(5):1. doi:10.1001/JAMANEUROL.2019.5154.
24. Peralta C, Strafella AP, van Eimeren T, et al. Pragmatic Approach on Neuroimaging Techniques for the Differential Diagnosis of Parkinsonisms. *Mov Disord Clin Pract.* 2022;9(1):6. doi:10.1002/MDC3.13354
25. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain.* 2019;142(3):744. doi:10.1093/BRAIN/AWZ030.
26. Prasuhn J, Prasuhn M, Fellbrich A, et al. Association of Locus Coeruleus and Substantia Nigra Pathology With Cognitive and Motor Functions in Patients With Parkinson Disease. *Neurology.* 2021;97(10):e1007-e1016. doi:10.1212/WNL.0000000000012444.
27. Pyrgelis ES, Velonakis G, Papageorgiou SG, et al. Imaging Markers for Normal Pressure Hydrocephalus: An Overview. *Biomedicines.* 2023;11(5):1265. doi:10.3390/BIOMEDICINES11051265.
28. Reiter E, Mueller C, Pinter B, et al. Dorsolateral nigral hyperintensity on 3.0 T susceptibility-weighted imaging in neurodegenerative Parkinsonism. *Movement Disorders.* 2015;30(8):1068-1076. doi:10.1002/MDS.26171.
29. Rohan Z, Matěj R, Rusina R. Překrývání neurodegenerativních demencí. *Cesk Slov Neurol N.* 2015;78(6):641-648. doi:10.14735/AMCSNN2015641.
30. Sasaki M, Shibata E, Tohyama K, et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport.* 2006;17(11):1215-1218. doi:10.1097/01.WNR.0000227984.84927.A7.
31. Sejnoha Minsterova A, Klobusiakova P, Pies A, et al. Patterns of diffusion kurtosis changes in Parkinson's disease subtypes. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;81:96-102. doi:10.1016/j.parkrel.2020.10.032.
32. Shimizu S, Hiraio K, Kanetaka H, et al. Utility of the combination of DAT SPECT and MIBG myocardial scintigraphy in differentiating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(1):184. doi:10.1007/S00259-015-3146-Y.
33. Taximaimaiti R, Luo X, Wang XP. Pharmacological and Non-pharmacological Treatments of Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(12):2233-2249. doi: 10.2174/1570159X19666210517115706. PMID: 33998990; PMCID: PMC9185775.
34. van der Zande JJ, Gouw AA, Steenoven I van, et al. EEG Characteristics of Dementia With Lewy Bodies, Alzheimer's Disease and Mixed Pathology. *Front Aging Neurosci.* 2018;10(JUL). doi:10.3389/FNAGI.2018.00190.