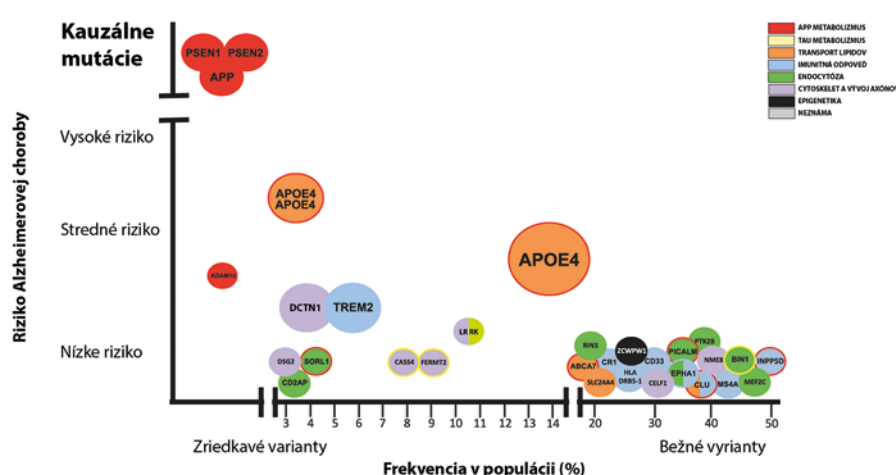


Graf 1. Schematické znázornenie frekvencie jednotlivých génových variantov v populácii a im prislúchajúce riziko Alzheimerovej choroby (adaptované podľa Guerreiro et al., 2013; Karch et Goate, 2015)



Polygénne rizikové skóre (polygenic risk score)

Vyústením epistatickej interakcie genetických variantov, ktoré nesie každý jedinec predisponovaný na AD, ich kooperácie s faktormi prostredia je špecifický „podpis“ ich nositeľovi. Súhrnne determinujú vek začiatku ochorenia, rýchlosť progresie a množstvo ďalších ukazovateľov. Dá sa povedať, že celý tento *landscape* je pre daného jedinca v danom prostredí jedinečný. Jeho jednovaječné dvojča, ktoré žije v inom prostredí, môže mať tento *landscape* už rozdielny, aj keď je geneticky identické. Pri zohľadnení všetkých genetických variantov u každého jedinca sa dá modelovať **polygénne rizikové skóre (polygenic risk score)**. Polygénne rizikové skóre vlastne určuje pravdepodobnosť, s akou sa u konkrétneho jedinca s konkrétnou zmesou genetických variantov vyvinie Alzheimerova choroba. Na stanovenie polygénneho rizikového skóre je potrebná znalosť všetkých rizikových variantov príslušného jedinca pre dané ochorenie. Zozbieraním takéhoto množstva údajov od veľkého množstva pacientov, rádovo tisíce až desaťtisíce, sa vytvorí **matematický predikčný model pre predikciu rizika jednotlivca**. Z tohto pohľadu je potenciálna vzia budúcnosti, že každý jedinec bude mať vyšetrenú a známu svoju zmes polymorfizmov pre konkrétne ochorenie, ktoré sa v jeho rodine vyskytlo, čo mu umožní predikovať nielen pravdepodobnosť rozvoja tohto ochorenia, ale aj vek jeho nástupu. Takéto predikčné modely sa už vyvíjajú pre viaceré ochorenia vrátane Alzheimerovej choroby, ale napr. aj

pre dlhovekosť. Polygénne rizikové skóre v súčasnom ponímaní však nezohľadňuje faktory prostredia (ako napríklad fyzickú aktivitu, typ stravy, kalorickú reštrikciu), ktoré môžu zásadne modifikovať epigenetiku a tým aj vek začiatku ochorenia a rýchlosť jeho priebehu.

Demencia s Lewyho telieskami

Demencia s Lewyho telieskami je najenigmatickejšia entita spomedzi neurodegeneratívnych demencií. Jej jadrové príznaky sú:

- **Vizuálne halucinácie** – komplexné scenérie, prípadne ľudia, ktorí na chorého hovoria.
- **Kognitívny deficit** – prezentujúci sa predovšetkým znížením psychomotorického tempa, dlhým reakčným časom, globálnym oploštením niekedy až charakteru dysexekutívneho syndrómu.
- **Parkinsonizmus**, ktorý sa má podľa definície prezentovať jeden rok od úvodných klinických príznakov (podľa McKeith et al., 2017).

Najväčšou diagnostickou výzvou DLB je atypická prezentácia ochorenia. Len približne jedna tretina prípadov sa prezentuje sekvenciou troch vyššie uvedených príznakov. Zvyšné dve tretiny majú inú formu klinických prejavov. Môže to byť celkové zníženie psychomotorického tempa, dlhý reakčný čas, globálne oploštenie psychiky, dysexekutívny syndróm. Približne 15 % DLB začína akútnym psychotickým stavom, pacient sa spravidla dostáva najprv na psychiatrické ošetrovanie, stav je často záverovaný ako organická halucinóza alebo organická psychóza (McKeith et

al., 2017). Niekedy ochorenie môže dokonca začať ako delirantný stav alebo epileptický záchvat s pozáchvatovou obnubiláciou v séniu. Približne tretina prípadov DLB je primárne vyhodnotená ako Alzheimerova choroba, lebo v popredí je porucha pamäti a až v priebehu ochorenia sa vyvinie parkinsonizmus, prípadne vizuálne halucinácie. Veľmi častým klinickým príznakom je RBD (REM – *sleep behavioral disorder*), charakterizované živými snami počas REM spánku u pacientov s DLB. Počas RBD stavov pacienti spravidla hlasito vokalizujú, nekoordinovane hýbu končatinami. Tento fenomén sa pripisuje preniknutiu patológie do spánkových okruhov, hlavne do nuclei raphe. RBD spôsobuje výrazný stres u partnerov.

Zobrazovacie metódy. MR mozgu u pacientov s DLB sa vyvíja v čase. V štádiu MCI-LB môže byť MR prakticky v norme, prípadne vykazovať miernu kortikálnu atrofiu. V tomto štádiu sa už môže demaskovať unilaterálna alebo bilaterálna atrofia inzulý. Pacienti s čistou DLB majú spravidla „hipokampus šetriaci vzorec“ (hippocampal sparing pattern) mozgovej atrofie na magnetickej rezonancii mozgu, kde je prítomná difúzna atrofia mozgu, ale menšia atrofia hipokampu, nepresahujúca Scheltens 2 štádium. Pacienti so zmiešanou patológiou DLB + AD, ktorých je viac ako dve tretiny, majú na MR mozgu aj typický AD vzorec – atrofiu hipokampu. Na vedecké účely sa využívajú pokročilejšie metódy MR, hlavne sekvencie senzitivné na železo, napr. T2* gradientné sekvencie, pri ktorých je substantia nigra v prípade patológie hyperintenznejšia (Inguanzo et al., 2023). Zlatým štandardom je DATsken, kde je prítomný deficit aktivity presynaptických dopamínových transportérov svedčiaci o nigrostriatálnej degenerácii. Viac ako dve tretiny pacientov majú pozitívny amyloidový PET, ktorý ukazuje na konkomitantnú alzheimerovskú patológiu.

Genetika DLB. DLB je spravidla ochorením vyššieho veku. Jej výskyt stúpa od 65. roku života a maximá dosahuje po 70. roku života. Asi najdôležitejším faktorom v kontexte genetiky DLB je veľmi zriedkavý familiárny výskyt DLB. Kým rodiny s familiárnym výskytom AD a FTD sú dobre známe a detailne dokumentované, rodiny s familiárnym výskytom DLB sú raritné. Situáciu ešte viac komplikuje fakt definície