

Od diagnózy deprese, generalizované-úzkostné poruchy, schizoafektivní poruchy až k diagnostice presenilní demence spojené s mutací proteinu tau asociovaném s mikrotubuly (MAPT) S305N aneb slabiny fenomenologické klasifikace

MUDr. Eliška Nosková^{1,2}, prof. MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D.,^{1,3}, MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D.^{1,2}

¹Národní ústav duševního zdraví, Klecany

²Klinika Psychiatrie a lékařské psychologie 3. LF UK Praha

³Neurologická klinika 3. LF UK Praha

V kazuistickém sdělení popisujeme případ 43leté pacientky s presenilní demencí s nálezem mutace proteinu tau asociovaném s mikrotubuly (MAPT) na 10. exonu 17. chromosomu, specificky mutace S305N. Depresivní a úzkostné příznaky byly rozpoznány časně již od jejich 36 let. Naopak subjektivní stížnosti na poruchy paměti a paměťové deficity byly přehlíženy, což bylo důvodem pozdní diagnostiky presenilní demence. Po průkazu kognitivního deficitu nastalo diferenciálně-diagnostické vyšetřování k určení etiologie vzhledem k mladému věku a složitému klinickému obrazu. Diagnózu Alzheimerovy nemoci s časným začátkem před 65. rokem věku podporoval nález masivní symetrické atrofie izolované pouze na oba hipokampy na MR mozku a snížená koncentrace β -amyloidu v mozkomíšním moku, což bylo v rozporu s chybějícím průkazem β -amyloidu v mozku pomocí amyloidové PET. Výsledky klinického a kognitivního vyšetření poukazyvaly na možnost frontotemporální lobární degenerace. Genetické vyšetření potvrdilo diagnózu geneticky podmíněné neurodegenerativní tauopatie s časným začátkem a nemělo by v případě presenilních demencí být opomíjeno. Smyslem sdělení bylo upozornit na možnost, že někteří pacienti s tzv. farmakorezistentní depresivní poruchou či podezřením na schizoafektivní poruchu ve středním věku a kognitivním deficitem mohou ve skutečnosti být pacienti s nerozpoznanou primární tauopatií ve fázi mírné kognitivní poruchy či mírné demence.

Klíčová slova: presenilní demence, fronto-temporální lobární degenerace, Alzheimerova demence, MAPT gen.

From diagnosis of depression, generalized-anxiety disorder, schizoaffective disorder to diagnose of microtubule-associated protein tau mutation (MAPT) S305N presenile dementia, weaknesses of phenomenological classification

We report a case of a 43-years old woman patient with presenile dementia with the finding of a microtubule-associated protein tau mutation (MAPT) exon 10 on chromosome 17, specifically mutation S305N. Depressive and anxiety symptoms were recognized early from 36 years of her age. In contrast to that, subjective complaints about memory and memory deficit were overlooked, which was the cause of the late diagnose of presenile dementia. After confirming memory deficit we started the differential diagnostic process for etiology, because of her age and mixed clinical symptomatology. Diagnosis of Alzheimer's disease with early onset before 65th year of age was supported with the finding of symmetric atrophy isolated on both hippocampi on MRI and low concentration of β -amyloid in cerebrospinal fluid, which was contrary with negative findings on β -amyloid positron emission tomography. The clinical and cognitive examination also recognized the possibility of frontotemporal lobar degeneration. Genetic examination confirmed the diagnosis of primary tauopathy with early onset and should not be neglected in these types of cases. The main point of this clinical case is to illustrate, that patients with so-called pharmacoresistant depression or with suspicion of schizoaffective disorder in middle-age could suffer from unrecognized primary tauopathy in stages of mild cognitive impairment or mild dementia.

Key words: presenile dementia, fronto-temporal lobar degeneration, Alzheimer's disease, MAPT gene.

Inzerce

Úvod

V příspěvku popisujeme případovou studii pacientky s presenilní demencí, jejíž správná diagnostika trvala šest let a byla na třech různých psychiatrických odděleních zaměřována za jiné duševní poruchy. V posledních letech se v České Republice výrazně rozšířily možnosti precizní diagnostiky demencí, které demonstrujeme na níže uvedeném případě.

Presenilní demence (PD) jsou demence, jejichž klinická manifestace je pozorována před 65. rokem života. Tato definice je založena na tradiční hranici věku pro senium. Výskyt nových případů PD za jeden rok se pohyboval mezi 8,3 až 22,8 na 100 000 obyvatel v populaci mladších 65 let (1). Nejčtenější formou dle etiologie byla presenilní forma Alzheimerovy demence (AD), následována vaskulární demencí a na třetím místě demencí při fronto-temporální lobární degeneraci (FTLD). Ve studii byly zahrnuty demence i jiné než neurodegenerativní etiologie jako např. alkoholem indukované demence, demence způsobené virem HIV či posttraumatické, které byly tedy méně časté.

FTLD je klinicky i neuropatologicky heterogenní skupina neurodegenerativních onemocnění definovaných svým neuropatologickým podkladem, s dominujícím postižením frontálního laloku a frontotemporálního pomezí (často ale bývají postiženy i parietální kůra a bazální ganglia). Neuropatologickým podkladem FTLD jsou intraneuronální depozita tau proteinu (tauopatie) nebo jiných peptidů (non-tau FTLD), z nichž nejčastěji jde o protein TDP-43 (TAR DNA-binding protein 43; TDP-43 proteinopatie), ubikvitin, protein FUS a další (2). V některých případech je daná proteinopatie rovněž asociována se specifickou mutací v některém z klíčových genů (zejména v genu pro progranulin: PGRN, pro protein TDP-43: TARDBP, a pro tau protein: MAPT). Klinicko-patologická korelace však není absolutní a existují překryvy mezi klinickým fenotypem a neuropatologickým podkladem (3).

FTLD se dle klinického projevu dělí na: 1) behaviorální formu, kde promínuje porucha osobnosti a dysexekutivní syndrom; 2) primární progresivní afázi, kde dominuje řečová porucha (expresivní, sémantická či kondukční afázie), a 3) kombinace demence a poruch hybnosti s extrapyramidovými projevy u tauopatií – kortikobazální degenerace (CBD) a progresivní supranukleární obrna (PSP); nebo onemocnění

motorického neuronu u TDP – 43 proteinopatií. Primární progresivní afázie se nově dělí na podtypy: 1) nonfluentní/agramatická varianta PPA (nfvPPA) a 2) sémantická varianta PPA (svPPA) a logopenická varianta PPA (lvPPA, zde se většinou jedná neuropatologicky o AD). Podrobný popis a diferenciální diagnostiku lze nalézt v recentních minireview (2, 3).

Presenilní demence typu AD je způsobena patogenními mutacemi v jednom z genů spojených s metabolismem β -amyloidu. Jedná se o mutaci v genech pro presenilin 1 (PSN1), presenilin 2 (PSN2) a amyloidový prekurzorový protein (APP).

Vlastní kazuistika

Na přání manžela v roce 2011 pacientka vyhledala ambulantního psychiatra ve svých 38 letech pro úzkostné prožívání, poruchy paměti a selhávání v zaměstnání. Kromě psychiatrické dispenzarizace proběhly čtyři hospitalizace s různými závěry. Etiologická diagnóza byla určena až při čtvrté psychiatrické hospitalizaci v Národním ústavu duševního zdraví (NUDZ) v roce 2017, tedy po třech psychiatrických hospitalizacích a šesti letech od prvního vyšetření.

První psychiatrická hospitalizace

Pacientka pobývala na psychiatrickém oddělení v období 8–9/2014 pro zhoršení úzkostných a depresivních příznaků, abulii, hypoprosexii, poruchy paměti, pocitu nevykonnosti, svírání na hrudi, nevolnosti, brnění rukou a nohou, tlaky v hlavě, nechutenství a poruchy spánku. Ve zprávě není uveden jakýkoli výsledek vyšetření paměti, přestože si na její poruchy pacientka stěžovala. Během hospitalizace byl podáván clomipramin, alprazolam, hydroxyzin, venlafaxin, sertralin a levothyroxin. Pacientka byla propouštěna s diagnózou středně těžké depresivní epizody na medikaci sertralin 150 mg, klonazepam 1,5 mg, levothyroxin 125 μ g.

Druhá psychiatrická hospitalizace

Za necelý měsíc 10/2014–1/2015 byla pacientka přijata do jiného psychiatrického zařízení se vstupní diagnózou generalizovaná úzkostná porucha s příznaky anxiety s vegetativním doprovodem. Subjektivně si opět stěžovala na poruchy paměti a hypoprosexii. Během pobytu na oddělení dominovala výrazná anxiety s obtížnou odklonitelností,

zvláštní logika, nekonkrétní obavy a strach, popisována byla i naznačená paranoidita. Dle psychologického vyšetření bylo vyjádřeno podezření na psychotický proces, známky organicity, poruchy myšlení a mírný mnestický deficit. Během hospitalizace bylo provedeno CT mozku, které konstatovalo počínající atrofii mozkové tkáně, jinak bez patologie. Dále bylo provedeno neurologické vyšetření k vyloučení neurodegenerativního onemocnění s nálezem kvadruhyperreflexie, jinak bez ložiskového neurologického nálezu. Pacientka byla propuštěna s diagnózou – schizoafektivní porucha, depresivní typ a mírný mnestický deficit s počínající atrofií mozkové tkáně dle CT mozku. Pacientka odcházela s léčbou quetiapin 475 mg, aripiprazol 10 mg, sertralin 200 mg, tianeptin 37,5 mg, levothyroxin 125 μ g.

Ambulantní psychiatrická dispenzarizace

V ambulantní péči bylo provedeno v roce 2015 psychologické vyšetření se závěrem: dominance vlivu výrazné anxiózně-depresivní symptomatiky, nápadné narušení verbálních i nonverbálních mnestických funkcí, částečný efekt nápoředy ukazuje spíše na poruchu nehipokampálního typu. V ambulantní péči bylo dále provedeno MRI mozku se závěrem mikroadenom hypofýzy (2,5 mm), mírná atrofie mozku (obrázek 1). V ambulantní péči byl nasazen agomelatin a později snad i donepezil po dobu dvou měsíců, který byl následně vysazen. Pacientka si důvod nepamatovala a původní ambulantní psychiatr nebyl k dispozici, stejně jako jeho zpráva.

Třetí psychiatrická hospitalizace

V roce 2016 byla pacientka hospitalizována celkem pět měsíců ve třetím psychiatrickém zařízení. Byla přijata pro přetrvávání anxiózně-depresivní symptomatiky a pro subjektivní stesky na poruchy paměti bez změny stavu při pravidelném užívání medikace. Během hospitalizace bylo provedeno psychologické vyšetření se zaměřením na kognitivní a mnestické funkce s nálezem poruch paměti funkčního charakteru, úzkostně-depresivní syndrom, osobnostní vyhýbavý styl, tendence k vyhýbání se emočním podnětům, sebepřepečování (intelekt subnormní), dominantní obtíže úzkostného rázu spojené s dobou přestěhování.

Bylo provedeno kontrolní CT vyšetření mozku s nálezem počínající korové a periventriculární atrofie s lehkým rozšířením komorového systému. Klinicky byl popisován apaticko-abulický syndrom, bez bludné produkce a poruch vnímání. Diagnóza z předchozí hospitalizace zůstala nezměněna a to schizoafektivní porucha, depresivní typ s léčbou quetiapin 250 mg, sertralin 150 mg, pregabalin 225 mg, trazodon 300 mg, tebokan 240 mg, levothyroxin 125 µg. Po propuštění pacientka docházela do denního stacionáře.

Čtvrtá psychiatrická hospitalizace

Pacientka ve věku 43 let byla na vlastní žádost po domluvě s ambulantním psychiatrem hospitalizována v roce 2017 na klinice Národního ústavu duševního zdraví pro úzkostné stavy, afektivní labilitu a subjektivní pocity zhoršování paměti. Přichází se základní diagnózou schizoafektivní poruchy depresivní typ. Sama se však domnívá, že je dispenzarizovaná pro diagnózu generalizované úzkostné poruchy.

Prima vista: Žena středního věku, upravená, v kontaktu zprvu plachá, v průběhu hovoru se uvolňuje. Při vstupu na oddělení na dotaz zdravotní sestry na jméno, pacientka udává, že ho nezná, a volá manželovi na mobil, jak se jmenuje.

Rodinná anamnéza: Bez neuropsychiatrické zátěže.

Osobní anamnéza: Porod a poporodní vývoj byl v normě; infekční onemocnění v dětství: 0, pacientka prodělala parciální tyreidektomii pro hyperfunkci štítné žlázy v roce 2011, po funkční strážce je štítná žláza v současnosti v kompenzovaném stavu při substituční terapii levothyroxinem, dispenzarizována na endokrinologii, dispenzarizace gynekologem pravidelná, jiná sledovaná onemocnění nejuje

Abúzus: Pacientka kouří jednu krabičku cigaret denně po 20 let, alkohol či abúzus jiných látek, jakož i nelátkových závislostí nebyl zjištěn.

Crimina: 0; Řidičský průkaz: sk. B; Zbrojní průkaz: 0

Sociální a pracovní anamnéza: Pacientka vystudovala střední zdravotnickou školu, obor laborant, zakončený maturitní zkouškou a pra-

covala do svých 38 let jako laborantka v lékárně. Vystřídala tři různá pracoviště. V současnosti žije s manželem a dcerou v rodinném domě. Pacientka není od svých 38 let schopna pracovního zařazení. Poslední tři roky pobírá invalidní důchod III. stupně pro psychiatrické onemocnění.

Průběh hospitalizace v NUDZ

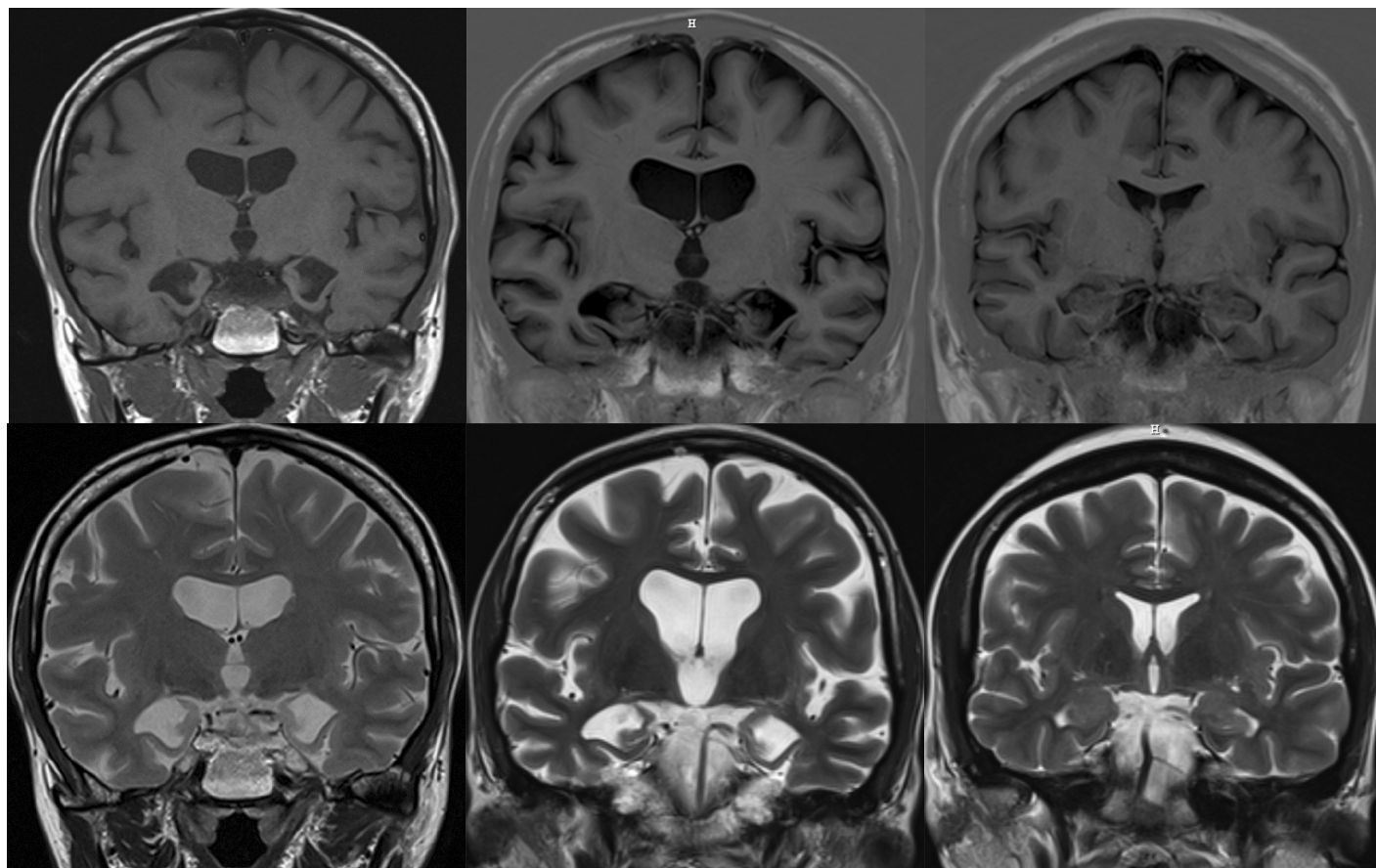
Pacientka při přijetí na naši kliniku referovala opakovaně stesky na úzkostné stavy, obavy do budoucna a poruchy paměti. Počátek psychiatrických příznaků datovala do svých cca 36 let. Jednalo se o úzkosti a potíže s pamětí. Začala mít úzkosti, deprese, obávala se, že nebudou schopni splácet hypotéku a přijdou o dům. Protože pracovala v lékárně, mohla sama začít užívat klonazepam se zlepšením stavu. Později si ho zase vysadila. Následně se stav výrazně zhoršil, a proto vyhledala psychiatra. Dále popisuje postupnou neschopnost vykonávat základní úkony ve svém zaměstnání jako lékárenská laborantka. Sama si všimla, že si nic nepamatuje. Dle jejích slov: „Stále mám stavy

Obr. 1. Koronární řezy mozkiem na magnetické rezonanci v T1 a T2 zobrazení (dolní řádka). Na MRI z roku 2015 je vidět kromě rozšířených komor i atrofie amygdaly a na MRI z roku 2017 progredující atrofie komor i atrofie hipokampu

Pacientka 2015

Pacientka 2017

Kontrola



úzkosti, dobře se necítím snad nikdy. Stavý jsou horší k večeru. Mám pocity sevření na hrudi, je mi těžko. Jsem úplně blbá, nic si nepamatuji“. Obviňuje se z toho, jak je nefunkční. Domácnost nezvládá, vaření převzal manžel, nepamatuje si, co a jak uvařit. Nakupuje manžel, sama maximálně uklidí. Občas jde ven se psem, venku se cítí lépe. Televizi nesleduje, protože by ji stejně nevnímala. Koníčky nemá. Dříve jezdila na kole, nyní již ne. Nové věci se učí velmi obtížně.

Při přijetí byla pacientka spolupracující, klidná, během pobytu zjišťujeme mnesticou poruchu netypického klinického projevu (dlouhodobá paměť a staropaměť narušena překvapivě rozsáhle). Nepamatuje si např. vůbec události z dětství, jméno třídní učitelky ze základní či střední školy, první zaměstnání v lékárně. Na oddělení se však neztrácí, je upravená, osobní hygienu zvládá bez nutnosti pomoci personálu. Inverzní porucha paměti, kdy je staropaměť postižena více než novopaměť, se vyskytuje u sémantické demence (4), která je nově řazena mezi svPPA (3), ale může se vyskytovat také u dissociativních a předstíraných poruch.

Psychologické vyšetření

Při psychologickém vyšetření sdělovala, že zažívá silnou úzkost. Zhluboka dýchala, chytala se za hrud. V průběhu vyšetření byla plačtivá. Velmi úzkostně reagovala na plnění testových metod, vyjadřovala obavu ze svého výsledku. Tempo řeči bylo v normě, slovník odpovídal vzdělání. Myšlení bylo ulpívavé, neustále se vracela k tématu obtíží s úzkostí a pamětí. Při plnění kognitivních testů opakovaně upozorňovala na svůj špatný výkon. Vyjadřovala obavu nad svou budoucností. V průběhu testů se rozčilovala, byly přítomné verbální nadávky. Pokud psycholog nereagoval, tak docházelo ke zklidnění. Při pokračování vyšetření další den byla pacientka již v dobré náladě, testy vyplňovala ochotně, snažila se podat dobrý výkon.

Při vyšetření kognitivních funkcí byl zjištěn mírný, ale nepochybný kognitivní deficit. V Montrealském kognitivním testu (MoCA) získala 16 bodů (výšek testového formuláře na obrázku 2) a v Mini-Mental State Exam (MMSE) 22 bodů. Jejich výsledky lze porovnat s výsledky české normativní studie seniorů (5, 6). Skóre dotazníku aktivit denního života (FAQ), které umožňuje hodnotit soběstačnost pacientky, bylo 8

bodů, dle objektivizace rodinným příslušníkem 9 bodů (7, 8). Byly tak splněny základní podmínky pro syndrom demence, které se aktuálně skládají z klinicky významného poklesu kognitivních funkcí (MoCA, MMSE a předchozí psychologická vyšetření) a narušením soběstačnosti, které trvá minimálně 6 měsíců. V případě depresivní poruchy by se mohlo jednat o tzv. pseudodemenci, která by: 1) vymizela po úspěšné léčbě deprese a 2) nebyl by přítomen biologický korelát svědčící pro demenci. Proto jsme indikovali MRI vyšetření mozku.

Při neuropsychologickém vyšetření jsme využili standardní baterie testů používaných při diagnostice demencí Uniform data set (UDS), které jsou v ČR normovány pro populaci osob ve věku 60 let a více (10, 11) rozšířené o další testy (Tab. 2). Pacientka byla sice výrazně mladší, než jsou udávané referenční hodnoty, což zkresluje především interpretaci z pohledu psychomotorického tempa, ale zvolený rámec jsme použili hlavně pro posouzení neuropsychologického profilu pacientky. Z kognitivních poruch bylo nejnápadnější selhání v třiceti položkové verzi Bostonského testu pojmenování (hrubý skór 8,

Tab. 1. Typické nálezy při Alzheimerově nemoci s časným začátkem a fronto-temporální lobární degeneraci (podle 2, 10, 11, 19, 20), nálezy u pacientky a podle porovnání pravděpodobnější diagnóza

	Alzheimerova nemoc s časným začátkem do 65 let věku	Fronto-temporální demence	Nálezy u pacientky	Pravděpodobnější diagnóza podle interpretace výsledku
syndromy	amnestické, ale rovněž neamnestické – logopenická varianta afázie, zadní kortikální atrofie, apraxie, poruchy chování, dysexekutivní	porucha chování, osobnostní změny, dysexekutivní syndrom, porucha řeči/ jazyka	anxiozní, depresivní a amnestický syndrom	demence, pseudodemence
neuropsychologické nálezy	narušení funkcí zrakově-prostorových, exekutivních, pozornosti, praxie, řeči a paměti	narušení řeči/ jazyka či poruchy chování převažující nad poruchou epizodické paměti	narušení řeči > paměti	FTLD
EEG	zpomalení	normální nález	mírné zpomalení	AD
MRI mozku	symetrická atrofie (méně frontální a více temporo-parietální), atrofie hipokampů	atrofie s převahou frontální a temporální, může být výrazná stranová asymetrie	symetrická atrofie hipokampů	AD, (FTLD)
SPECT	fronto-temporo-parietální hypoperfúze	fronto-temporální hypoperfúze	frontální a temporální hypoperfúze	FTLD
tripleť v likvoru	↓ β-amyloid, ↑ celkový tau a ↑ fosforylovaný tau protein	normální β-amyloid, většinou normální celkový tau i fosforylovaný tau	↓ β-amyloid, normální celkový tau a fosforylovaný tau	AD
amyloidová PET mozku	kumulace radiofarmaka vázaného na amyloid v mozkové kůře	absence kumulace radiofarmaka vázaného na amyloid v kortexu	absence kumulace v mozkové kůře	FTLD
genetické vyšetření: detekce mutace kódující protein	PS1, PS2, APP	MAPT, PGRN, TARDBP, C9orf72	PS1 neg., PS2 neg., APP neg., MAPT poz. , PGRN*, TARDBP*, C9orf72*	FTLD
Histopatologické nálezy při pitvě mozku	amyloidové plaky a fibrilární intracelulární inkluze tau-proteinu	ukládání fosforylovaného tau-proteinu (vč. Pickových tělísek) nebo tau-negativní depozita (ubikvitinu, a/ nebo TDP-43 proteinu, vzácněji FUS)	pacientka žije	nelze

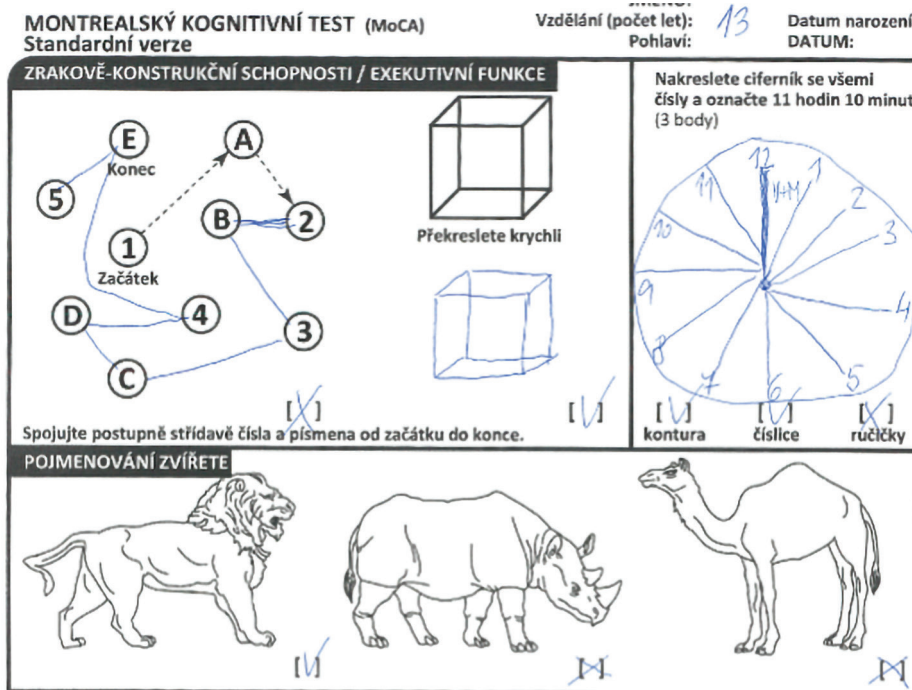
Vysvětlivky: *neprováděno, APP – amyloidový prekurzorový protein, GRN – kóduje protein granulin, C9orf72 – kóduje protein, který hraje důležitou roli v regulaci endozomálního přenosu, MAPT – protein tau asociovaný s mikrotubuly, PS1 – presenilin 1, PS2 – presenilin 2, TARDBP – kóduje protein TDP-43

efekt sémantické nápovědy 0, efekt fonemické nápovědy 9), které bylo – 26,75 směrodatných odchylek pod normou pro 60leté (průměr 29,4 ± 0,8). Bostonský test pojmenování je řazen mezi řečové testy a jeho účelem je zhodnotit schop-

nost pojmenovat černobílé kresby vyobrazující každodenně užívané předměty nástrojů, zvířat a objektů (12). Druhým nejvíce postiženým testem byl subtest orientace z MMSE, který odráží paměťový deficit, jenž se zrcadlil rovněž v od-

dáleném vybavení z paměti ve Filadelfském testu verbálního učení (PVLТ), které bylo – 3,72 s. d. pod normou pro 60leté. Pacientka si vzdáleně vybavila správně jen jednu položku z 12 položkového nákupního seznamu ve srovnání s normativním výsledkem šedesátníků (9,16 ± 2,199) (13). Sémantická nápověda neměla v testu PVLТ žádný efekt. Při nucené rekognici si vybavila pacientka všech 12 slov, což potvrdilo, že selhání v testu nebylo dáno nízkým úsilím. Závažné postižení paměti potvrdilo i oddálené vybavení z logické paměti (povídka), které bylo – 2,74 s. d. pod normou pro 60leté, když si pacientka vybavila pouze jednu položku ve srovnání s normativním výsledkem šedesátníků (8,6 ± 3,7) (13). Dále byl použit Test 16 slov (T16S) (v originálu Enhanced Cued Recall Test) (14, 15). T16S využívá kategoričnou nápovědu během kontrolovaného učení a vybavení. Předpokládá se, že testy vycházející z tohoto paradigmatu jsou schopny identifikovat tzv. hipokampální poruchu paměti, která je charakterizována nízkým skóre ve volném vybavení s minimálním efektem nápovědy a je typická pro AD. Test je schopen odlišit AD od poruchy paměti frontálního typu, kdy například pacienti s behaviorální variantou fronto-temporální demence (bvFTD) navzdory nízkému volnému vybavení, relativně profitují z nápovědy (15). Pacientka pojmenovala všech 16 obrázků a v oddáleném vybavení si spontánně vybavila tři slova, která se zvýšila na 13 slov, pokud jí byla poskytnuta nápověda. Výsledky neuropsychologického vyšetření hovořily spíše pro FTLD než pro AD.

Obr. 2. Výsledek z Montrealského kognitivního testu



Tab. 2. Výkony v neuropsychologické baterii UDS + testu fonemické fluence a Filadelfském testu učení a paměti u naší pacientky

Test	výkon pacientky hrubý skór (z-skór)	norma 60–69 let vzdělání >12 let (průměr ± s.d.)
MMSE – orientace	5 (-9,4)	9,7 (0,5)
MMSE celkem	22 (-4,5)	28,3 (1,4)
MoCA	16 (-4,4)	26,43 (2,37)
Bostonský test pojmenování	8 (-26,75)	29,4 (0,8)
Logická paměť – bezprostřední vybavení	3 (-2,26)	11,6 (3,8)
Logická paměť – oddálené vybavení	1 (-2,74)	10,6 (3,5)
PVLТ		
Pokus 1–5	21 (-2,75)	40,7* (7,15)
bezprostřední vybavení	3 (-2,47)	8,7* (2,3)
oddálené vybavení	1 (-3,92)	9,6* (2,19)
Řada čísel popředu	6 (+0,3)	6,4 (1,3)
Nejdelší řada		
Řada čísel pozadu	4 (-0,6)	4,8 (1,3)
Nejdelší řada		
Kategoričká verbální fluence:		
Zvířata za 1 minutu	13 (-2,3)	24,3 (4,9)
Zelenina za 1 minutu	8 (-2)	14,5 (3,2)
Fonemická verbální fluence		
K	9 (-1,75)	17 (medián)
P	10 (-1,2)	15 (medián)
Test cesty – část A	22 (1,18)	41,9 (16,8)
Test cesty – část B	68 (0,64)	99,4 (48,5)
Symboly za 90 s	57 (1,38)	44,5 (9,0)

Vysvětlivky: * referenční hodnoty pro věk 60–64 let, tučně jsou vyznačeny specifické testy/ subtesty s největším rozdílem proti normativním hodnotám. MoCA – Montrealský kognitivní test, PVLТ – Filadelfský test učení a paměti

Pomocné vyšetřovací metody

Na MR mozku byly pozorovány prostornější subarachnoideální prostory při mírné korové atrofii, rozšířené postranní komory především v oblastech temporálních rohů s atrofií gyrus

Tab. 3. Prospektivní sledování MMSE, MoCA a FAQ hodnoceno manželem během posledních 4 let

datum	MoCA	MMSE	FAQ skóre; procenta soběstač- nosti
3/2017	16	22	9; 70 %
6/2017	20	26	9; 70 %
7/2018	17	28	22; 27 %
5/2019	19	21	25; 17 %
6/2021		20	29; 3 %

parahippocampalis a symetrickými hipokampy (obrázek 1). Supervidující psychiatr se shodl s neurologem, že na MR mozku je přítomna zjevná atrofie amygdaly a hipokampů bilaterálně, která v dosavadních popisech nefigurovala. Vyšetření perfúze mozku jednofotonovou emisní výpočetní tomografií (SPECT) (obrázek 3) našlo známky relativní lehké hypoperfuze frontálně a mediotemporálně s poněkud výraznější redukcí vlevo. Tento nálezn není typický pro AD a svědčí spíše pro FTLD. Elektroencefalografický záznam byl v mezích širší normy pro mírné zpomalení základní aktivity vzhledem k věku (8,3–8,8 Hz) na pozadí frekvenčně labilního záznamu, bez jednoznačných fokálních či epileptických změn. V biochemickém vyšetření byla normální hladina vitamínu B₁₂, folátu a mírný nedostatek vitamínu D, krevní obraz a diferenciál byl v normě, stejně tak jaterní a ledvinné funkce. Sérologie na syphilis a boreliózu byla negativní.

Výsledek MRI mozku spolu s anamnézou a klinickým obrazem i neuropsychologickým vyšetřením (viz výše) nás vedl k potvrzení syndromu presenilní demence. Proto jsme přikročili ve spolupráci s neurology k dalším krokům, které měly umožnit rozhodnout o etiologii demence. Provedli jsme základní vyšetření likvoru rozšířené o protilátky při limbické encephalitidě, likvorový triplet (β-amyloid,

celkový tau a fosforylovaný tau protein) a vyšetření proteinu 14-3-3. Lumbální punkce ukázala snížené hodnoty β-amyloidu 203 pg/ml (norma 610–974 pg/ml) a normální hodnoty tau 103 pg/ml (norma: 47–225 pg/ml) i fosforylovaného tau 20 pg/ml (norma: 20–45 pg/ml). Tento nálezn svědčil spíše pro presenilní formu AD (16).

Pro diagnostické rozpaky pacientka absolvovala i vyšetření mozku amyloidovou pozitronovou emisní tomografií (PET) k posouzení in vivo přítomnosti amyloidových plaků, které nebyly nalezeny (obrázek 4).

Diferenciálně-diagnostické úvahy

MRI mozku spolu s vyšetřením likvoru, sérologií, neurologickým vyšetřením i anamnestickými údaji pomohlo vyloučit možnost vaskulární, postraumatické i zánětlivé (infekční, či autoimunitní) etiologie. Absence hybných poruch snižovala pravděpodobnost Huntingtonovy, Parkinsonovy a Wilsonovy nemoci či tzv. Parkinson plus demencí. Zbývalo rozhodnout, zda se jedná o presenilní demenci u AD nebo u FTLD.

Mladá pacientka s demencí s časným začátkem měla výrazné poruchy paměti a současně řečových schopností. Sémantická nápověda zlepšila výkon v T16S, zatímco v Bostonském

testu pojmenování, v PVLТ nikoli. Na MR mozku byla přítomna selektivní, symetrická a masivní hipokampální atrofie, která se typicky vyskytuje u AD. Může být přítomna i u FTLD, i když u této diagnózy bývá spíše asymetrická. Nálezn nízké koncentrace β-amyloidu v likvoru nasvědčuje AD. Amyloidová PET však nepodporovala možnost diagnózy AD. Důležitý nálezn přineslo SPECT vyšetření mozku s typickou frontotemporální asymetrickou hypoperfúzí.

Pro velmi časný začátek demence bylo provedeno genetické vyšetření (17), ve kterém nebyly prokázány mutace pro PS1, PS2 ani APP, ale byla potvrzena patologická mutace v genu MAPT v exonu 10 p. S305N. Jednalo se tedy o primární tauopatii, což je skupina neurodegenerativních chorob způsobených poruchou intracelulárního metabolismu proteinu tau (tubulin associated unit). Tau protein se účastní stabilizace a polymerizace mikrotubulů a je významně zapojen do intracelulárního transportu. Za patologických okolností např. je tau hyperfosforylovan na specifických vazebných místech, vede k ukládání obtížně odbouratelných proteinových agregátů ve formě objemných inkluzí. Konečným důsledkem hromadění tau je výpadek normální funkce tau s apoptózou postižené buňky (18). Tau je kódován genem MAPT lokalizovaným na 17. chromozomu. Mutace MAPT v exonu 10 p. S305N ovlivňuje alternativní sestřih tau pre-messenger RNA a je popisována u skupiny FTLD asociovaných s poruchou proteinu tau.

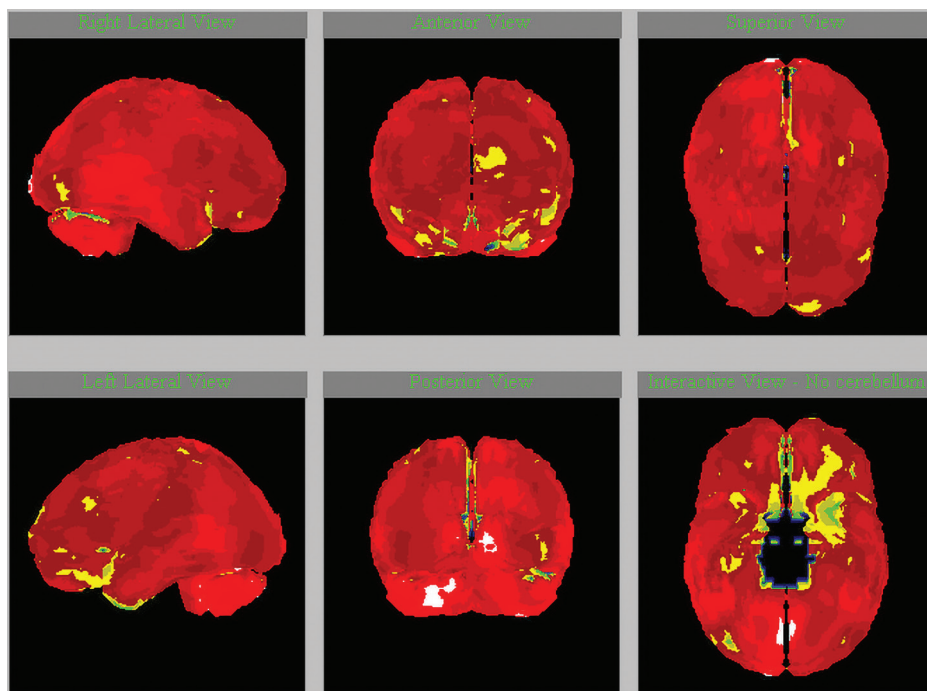
Dostupná vyšetření užívaná k diferenciální diagnostice mezi AD a FTLD s typickými nálezy shrnuje tabulka 1.

Ambulantní neurologická dispenzarizace

Pacientka byla předána v roce 2017 po hospitalizaci v NUDZ do specializované neurologické ambulance pro poruchy paměti ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady a Univerzity Karlovy 3. lékařské fakulty v Praze s medikací inhibitoru acetyl-cholinesterázy donepezilu 10 mg a dále s medikací s nízkým anticholinergním potenciálem citalopram 20 mg, pregabalin 600 mg, trazodon 300 mg v prolongované formě. Ponechán byl chronicky užívaný levothyroxin 137 ug.

Během čtyřletého sledování zůstala základní medikace nezměněna, pouze byl pro poruchy chování přidán tiaprid. Stav pacientky

Obr. 3. Perfúzní SPECT mozku z roku 2017



Vysvětlivky: Žlutá (a zelená) barva označuje místa s relativní hypoperfúzí, která se nacházejí v přední temporální a mesiální temporální kůře a dolní frontální kůře.

a jednotlivé kontrolní hodnoty ambulantních vyšetření shrnuje tabulka 3. V průběhu času byla pozorována mírná elace nálady, častý smích, místy i ojedinělé koprolalie v řeči a desinhibice chování. Na poslední kontrole v ambulanci pro poruchy paměti (6/2021) je zaznamenáno odbrzděné chování a euforie, stále se směje, diví se běžným věcem. Dále se vyskytují stereotypie. Míra soběstačnosti stanovená pomocí FAQ se progresivně zhoršuje. MMSE se zpočátku zlepšilo, pak kleslo a poslední dva roky osciluje kolem 20 bodů. Navzdory stacionárnímu MMSE se progresivně zhoršuje míra soběstačnosti podle dotazníku FAQ, zesilují poruchy chování (pacientka je více žoviální a rozverná) a zhoršují se deficity v testech krátkodobé a dlouhodobé paměti Amnesia Light and Brief Assessment (ALBA) a Pojmenování obrázků a jejich vybavení (POBAV) (pro bližší informace 21–24).

Videozáznam z vyšetření pacientky testem POBAV v ambulanci pro poruchy paměti ve FNKV a UK 3. LF v roce 2017 je možné shlédnout na kanálu YouTube Aleše Bartoše (<https://www.youtube.com/watch?v=2hSMN2WHTqA&t=19s>). Ve shodě s nálezem těžkých poruch pojmenování v Bostonském testu také již od počátku byly v testu POBAV přítomny jasné sémantické

paragrafie a anomie. Poslední výsledek v roce 2021 byl 18 chyb v pojmenování z 20 předložených obrázků a žádné vybavení ani jednoho názvu obrázku (skór dveřního POBAV 18 // 0), což znamená vážné poruchy jak sémantické, tak krátkodobé paměti (25).

Diskuze

V našem kazuistickém sdělení popisujeme vývoj a diferenciálně diagnostické úvahy během diagnostického procesu pacientky středního věku s presenilní demencí. Přestože pacientka referovala od počátku stížnosti na poruchy paměti, byla zprvu diagnostikována jako afektivní, úzkostná či dokonce schizoafektivní porucha.

Vzhledem k věku pacientky by byla přítomnost afektivních či úzkostných poruch pravděpodobnější, než neurodegenerativní onemocnění, ale psychologická vyšetření a především strukturální zobrazovací metody (CT, MRI) od počátku signalizovaly organické postižení mozku. Popisy CT a MRI mozku byly zpočátku nespecifické (rozšíření komor), ale při podrobnějším zaměření na strukturu amygdal a hipokampů byla jejich atrofie zřetelná. Tato kazuistika ukazuje, že nelze vždy spoléhat pouze na popisy radiologů, ale je nezbytná vizuální kontrola nálezů proškolenými

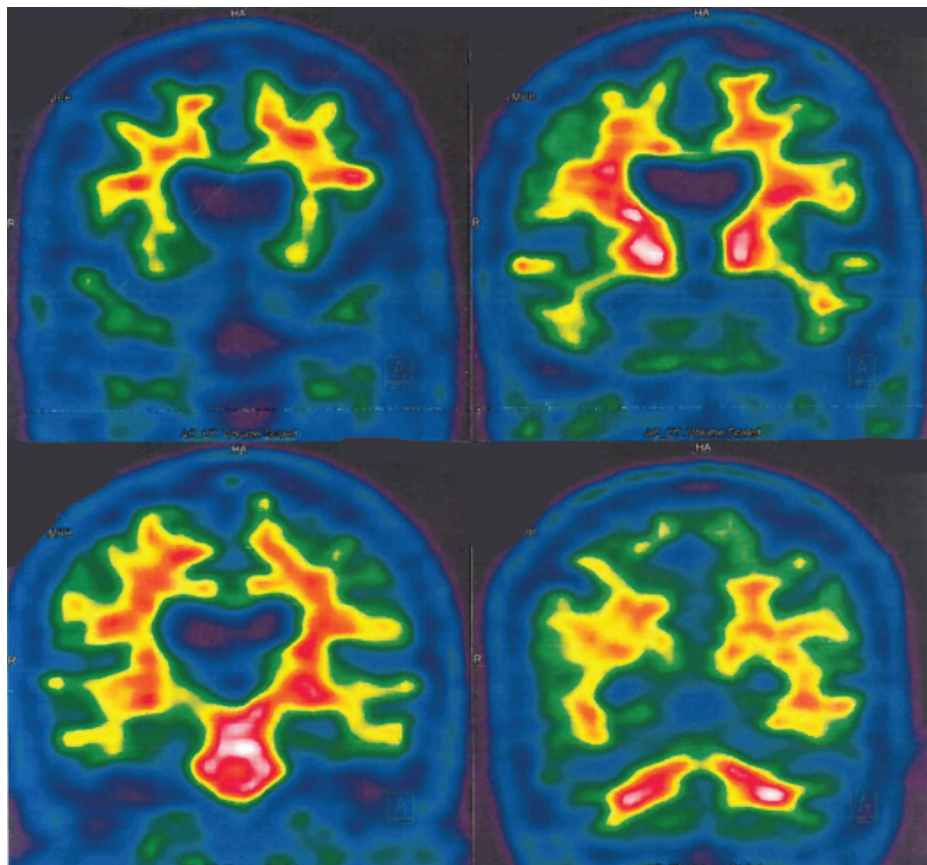
psychiatry či neurology nebo organizace pravidelných zobrazovacích vizit.

V době přijetí do NUDZ byl kognitivní deficit detekovatelný i skriningovými nástroji, jako je MoCA a MMSE. MoCA je skríninkový nástroj citlivý pro detekci kognitivního deficitu na úrovni mírné kognitivní poruchy, zatímco MMSE je citlivé až pro detekci kognitivního deficitu na úrovni demence. Výhodou MoCA testu ve srovnání s MMSE je zachycení dysexekutivního syndromu, který odráží frontální funkční deficit. Pacientka selhala např. v úloze, kde se mají střídavě spojovat čísla a písmena, v testu hodin a také nepojmenovala dva ze tří obrázků v MoCA (Obr. 2), zatímco v MMSE pojmenovala tužku i hodinky.

Přestože v případě pacientky nebylo pochyb o syndromu demence, etiologická diagnostika narážela na neúplnou kompatibilitu mezi klinikou a laboratorní fenomenologií. Časná diagnostika behaviorální formy FTLD se v běžné klinické praxi opírá zejména o přítomnost typických poruch chování a určitých kognitivních poruch (Tab. 1). V poslední době se ukazuje, že většina pacientů s behaviorální formou FTLD má horší výsledky i v testech epizodické paměti (2). V případě naší pacientky byl kognitivní deficit přítomen od začátku obtíží a pacientka si ho i uvědomovala. Osobnostní změny frontálního typu jsou u naší pacientky popisovány až v průběhu vývoje nemoci. V kognitivním profilu pacientů s FTLD dominuje zpravidla dysexekutivní syndrom, při relativním zachování paměťových a zrakově-prostorových schopností. Někdy se ovšem setkáváme i s poruchami epizodické paměti. Typický pacient bývá v časných fázích onemocnění dobře orientován v čase i v prostoru, bývá již narušeno logické myšlení, objevují se poruchy rozhodování a sociální odbrzdění (2). Přestože naše pacientka splňuje některé typické rysy bvFTD o relativním ušetření paměti a orientace v čase nemůže být v jejím případě řeč.

U primární progresivní afázie (PPA) předchází kognitivnímu deficitu porucha řeči. U nfvPPA bývá v popředí neplynulá řeč pro expresivní afázii, s anomii, fonemickou parafázií („žlička“ místo „lžička“) a agramatismy. Není postiženo opakování a porozumění řeči. U svPPA je v popředí plynulá řeč s nápadnou poruchou porozumění napodobující Wernickeovu (senzorickou) afázii vaskulárního původu. Vyskytují se i sémantické parafázie (záměna slov s podobným významem, „hroch“ místo „nosorožec“) či nahrazení konkré-

Obr. 4. PET pacientky z roku 2017 vylučující výskyt β -amyloidu v mozku a tím i diagnózu AD.



ního objektu (vlk) nadřazeným pojmem (zvíře). U lvPPA je nápadná chudost řeči pro anomii a neschopnost opakovat dlouhá slova či krátkou větu. Narušena je fonologická smyčka pro přítomnost kondukční afázie. Nevyskytují se agramatismy a není porucha porozumění jednotlivým slovům (3). Řeč naší pacientky byla plynulá, řeči rozuměla, věty opakovala bez obtíží. Výkon pacientky ve fonémické i sémantické verbální fluenci byl podprůměrný (Tab. 2), ale deficit nedosahoval takové tíže jako porucha paměti, kterou pacientka zmiňovala od počátku svých obtíží. Proto jsme možnost PPA zprvu zavrhlí.

Dominantními stížnostmi pacientky při přijetí k hospitalizaci byly mimo úzkosti stížnosti na paměť, což bylo opakovaně potvrzeno i v předchozích vyšetřeních a poukazovala na fenotyp AD. Z klinického pohledu byly poruchy paměti atypické, protože nebyla ušetřena staropaměť, jak bývá na počátku typické pro AD, a dále byl zachován náhled na poruchu paměti. Kombinace těchto charakteristik nás zpočátku vedla k úvaze o disociativní či předstírané poruše, která však byla vyloučena neuropsychologickým vyšetřením (15položkový test, test mince v ruce a nucenou rekognicí v PVLTL) i dalšími nálezy.

Bostonský test pojmenování ukázal na dominující poruchu řeči spočívající v deficitu konfrontačního pojmenování, které se zlepšovalo po fonémické nikoli po sémantické nápovědě. Sémantická nápověď také nezlepšovala výkon pacientky v testu PVLTL, kde jsou nákupní položky řazeny do sémantických kategorií. Protože pro sémantickou demenci je typická inverzní porucha paměti a sémantické parafázie, zvažovali jsme nakonec tedy i možnost FTLD s podtypem incipientní sémantické demence (nověji svPPA), i když progredující anomie je typická i pro lvPPA.

Výsledky MRI mozku a likvorového tripletu (výrazně snížená koncentrace β -amyloidu a normální koncentrace celkového a fosforylovaného tau proteinu) svědčily spíše pro diagnózu presenilní AD, a proto byla již během hospitalizace zahájena léčba donepezilem. Na druhou stranu klinický obraz, výsledky neuropsychologického vyšetření a perfúzní-

ho SPECT svědčily spíše pro diagnózu FTLD. PET zobrazující β -amyloid vyloučil kumulaci amyloidu v mozku a nepodporoval tak možnost AD. Nesoulad mezi sníženou koncentrací β -amyloidu v likvoru a chybějícím nálezem akumulace β -amyloidu na amyloidovém PET mozku lze vysvětlit několika způsoby. Použití nevhodných odběrových zkumavek z jiného než polypropylenového materiálu může vést k vychytávání β -amyloidu na jejich stěny, a tím k falešnému snížení koncentrace v důsledku chybného odběru (16). Odběr byl však proveden do polypropylenové zkumavky, a tak je toto vysvětlení nepravděpodobné. Diskrepance výsledků obou vyšetření je pochopitelná, protože obě metodiky mají zcela odlišné principy detekce β -amyloidu a měří jeho odlišné formy. Proto mezi nimi nepanuje vždy shoda, jak nalezli v 21 % i čeští autoři (26). Další pravděpodobnou možností je překryv obou neurodegenerativních onemocnění současně, jak je čím dále tím častějším jevem (27).

Genetické vyšetření potvrdilo přítomnost mutace v genu MAPT. Detekovaná mutace chromosomu 17 exonu 10 p. S305N je spojována se skupinou FTLD s, či bez parkinsonismu nebo supranukleární obrny. Mutace MAPT S305N byla prvně zachycena v Japonsku a byla spojena s časnou familiární FTLD s průměrným začátkem nemoci ve 35 letech. U třech pacientů ve dvou generacích byly zachyceny nejdříve osobnostní změny, následované narušenou kognicí, pamětí a desorientací. Později pacienti přestali mluvit. Jeden z pacientů měl mírné parkinsonské příznaky (28). V jiném rodokmenu byla mutace nalezena u dvou bratrů s klinicko-patologickým obrazem Pickovy demence, kdy prvními příznaky byla netečnost a zapomětlivost. Prababička ze strany otce byla nápadná svým excentrickým chováním a jejich otec zemřel ve 44 letech s poruchou chování projevující se agresí (28, 29). Jsou však známy mutace genu MAPT projevující se fenotypem onemocnění AD (30), jediná však zatím nebyla popsána u mutace S305N. U naší pacientky jsme dosud nepozorovali poruchy hybnosti,

ale fenomenologicky se v jejím případě jedná o překryv mezi sémantickou demencí resp. (svPPA) a bvFTD. Nejednoznačnost klinického obrazu ve srovnání s historickými popisy může být dána relativně časným záchytem, kdy na počátku mírné demence nemusejí být přítomny charakteristické rysy demence rozvinuté. Presenilní forma AD má často atypický průběh, který se plně neshoduje s typickým průběhem senilní formy AD a může se projevovat různými syndromy a neuropsychologickými nálezy, jak ukazuje Tab. 1. Z toho důvodu je nezbytné použít moderní vyšetřovací metody.

Závěr

Prezentovaná kazuistika ukazuje, že nové vyšetřovací metody (amyloidová PET, nové neuropsychologické nástroje i genetické vyšetření) mohou být užitečné v diagnostice PD. Není jasné, zda jde u pacientky o vrozenou či spontánní mutaci MAPT, ani to zda mutaci zdědila dcera pacientky. V případě zájmu dcery pacientky to lze v současné době stanovit a udělat si jasnější představu o kognitivním fungování ve středním a starším věku a dle toho si naplánovat své životní etapy.

FTLD je skupina neurodegenerativních chorob s dominantním postižením frontálního laloku a frontotemporálního pomezí. Klinická manifestace FTLD a pomocných vyšetření je nadále nehomogenní, etiologická léčba FTLD dosud neexistuje, proto je pacientka aktuálně léčena symptomaticky. Pochopení odlišného fungování mutovaných proteinů, či oprava odlišných úseků DNA mohou vést v budoucnu ke kýžené etiologické léčbě.

Poděkování patří Klinice nukleární medicíny FNKV (prim. MUDr. Renata Píchová), PET centru Nemocnice Na Homolce (doc. MUDr. Otakar Bělohávek, CSc) a Ústavu patologie a molekularní medicíny 3. LF UK a odd. Patologie Thomayerovy nemocnice (RNDr. Parobková) za poskytnuté výsledky a materiály.
Grantová podpora: Podpořeno projektem UK COOPERATIO.

LITERATURA

1. Vieira RT. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2013 Jun 14;9:88-95. doi: 10.2174/1745017901309010088. Print 2013.
2. Rusina R, Matěj R, Cséfalvay Z, et al. Frontotemporální demence. Cesk Slov Neurol N 2021; 84/117(1): 9-29. doi: https://

doi.org/10.48095/cccsnn20219.

3. Cséfalvay Z, Bajtošová R, Keller J, et al. Primární progresivní afázie. Cesk Slov Neurol N 2020; 83/116(3): 226-239. https://doi.org/10.14735/amcsnn2020226.
4. Vyhňálek M, Škoda D, Varjassyová A, et al. Sémantická

demence – důkaz mnohotvárnosti paměťových procesů. Neurol. Praxi. 2005; 6: 330-332.

5. Kopeček M, Stepankova H, Lukavský J, et al. Montreal cognitive assessment (MoCA): Normative data for old and very old Czech adults. Appl Neuropsychol Adult. Jan-

- Feb 2017;24(1):23-29. doi: 10.1080/23279095.2015.1065261. Epub 2016 May 4.
6. Štěpánková H, Nikolai T, Lukavský J, et al. Mini-Mental State Examination – česká normativní studie. *Cesk Slov Neurol N*. 2015;78/111(1):57-63.
7. Bartoš A, Martinek P, Bezdíček O, et al. Dotazník funkčního stavu FAQ-CZ – česká verze pro zhodnocení každodenních aktivit pacientů s Alzheimerovou nemocí. *Psychiatr. Praxi*. 2008;9(1):31-34.
8. Bezdíček O, Lukavský J, Preiss M. Validizační studie české verze dotazníku FAQ. *Cesk Slov Neurol N*. 2011;74/107(1):36-42.
9. Nikolai T, Bezdíček O. Poruchy paměti a neuropsychologické vyšetření paměti v klinické praxi. *Neurol. praxi*. 2018;19(6):405-410. doi: 10.36290/neu.2018.129.
10. Franková V. Frontotemporální demence – kazuistiky z klinické praxe. *Psychiatr. Praxi*. 2004;3:146-149.
11. Strauss E, Sherman E, Spreen O. *A Compendium of Neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006.
12. Zemanová N, Bezdíček O, Michalec J, et al. Validizační studie české verze Bostonského testu pojmenování. *Cesk Slov Neurol N*. 2016;79/112(3):307-316. doi: 10.14735/amcsnn2016307.
13. Bezdíček O, Libon DJ, Stepankova H, et al. Development, Validity, and Normative Data Study for the 12-Word Philadelphia Verbal Learning Test [czP(r)VLT-12] Among Older and Very Old Czech Adults. *Clin Neuropsychol*. 2014;28(7):1162-81. doi: 10.1080/13854046.2014.952666. Epub 2014 Sep 23.
14. Grober E, Buschke H, Crystal H, et al. Screening for dementia by memory testing. *Neurology*. 1988 Jun;38(6):900-3. doi: 10.1212/wnl.38.6.900.
15. Urbanová M, Vyhňálek M, Nikolai T, et al. Validita testu 16 slov pro diferenciální diagnostiku demence. *Cesk Slov Neurol N*. 2014;77/110(5):576-581.
16. Bartoš A, Smětáková M, Říčný J, et al. Determination of tau proteins and β -amyloid 42 in cerebrospinal fluid by ELISA methods and preliminary normative values. *Cesk Slov Neurol N*. 2019;82(5):533-540. doi: 10.14735/amcsnn2019533.
17. Parobková E, Rusina R, Matějčková M, et al. Genetika neurodegenerativních demencí v deseti bodech – co může neurolog očekávat od molekulárního genetika? *Cesk Slov Neurol N*. 2019;82(1):100-105. doi: 10.14735/amcsnn2019100.
18. Rusina R, Matěj R, Růžička E, et al. Diferenciální diagnostika tauopatií – klinický pohled. *Cesk Slov Neurol N*. 2015;78/111(5):526-534. doi: 10.14735/amcsnn2015526.
19. Smits LL, Pijnenburg YAL, Koedam ELGE, et al. Early onset Alzheimer's disease is associated with a distinct neuropsychological profile. *J Alzheimers, Dis*. 2012;30(1):101-8. doi: 10.3233/JAD-2012-111934.
20. Mendez MF. Early-Onset Alzheimer Disease. *Neurol Clin*. 2017 May;35(2):263-281. doi: 10.1016/j.ncl.2017.01.005.
21. Bartoš A. Dvě původní české zkoušky k vyšetření paměti za tři minuty – Amnesia Light and Brief Assessment (ALBA). *Cesk Slov Neurol N*. 2019;82(4):420-429. doi: 10.14735/amcsnn2019420.
22. Bartoš A, Diondet S, Diondet S. Test Amnesia Light and Brief Assessment (ALBA) – druhá verze a opakovaná vyšetření. *Cesk Slov Neurol N*. 2020 83/116(5):535-543. doi: 10.14735/amcsnn2020535.
23. Bartoš A. Pamatujte na POBAV – krátký test pojmenování obrázků a jejich vybavení sloužící ke včasnému zachytu kognitivních poruch. *Neurol. Praxi*. 2018;19(Suppl.1):5-10.
24. Bartoš A. Netestuj, ale POBAV – písemné záměrné Pojmenování Obrázků a jejich vybavení jako krátká kognitivní zkouška. *Cesk Slov Neurol N*. 2016;79/112(6):671-679.
25. Bartoš A, Polanská H. Správná a chybná pojmenování obrázků pro náročnější test písemného Pojmenování obrázků a jejich vybavení (dveřní POBAV). *Cesk Slov Neurol N*. 2021; 84/117(2): 151-163. doi: 10.48095/CCSNN2021151.
26. Cerman J, Laczó J, Vyhňálek M, et al. Poměr fosforylovaného tau proteinu k beta amyloidu v likvoru predikuje pozitivitu amyloidové PET. *Cesk Slov Neurol N*. 2020;83(2):173-179. doi: 10.14735/amcsnn2020173.
27. Rohan Z, Matěj R, Rusina R. Překrývání neurodegenerativních demencí. *Cesk Slov Neurol N*. 2015;78/111(6):641-648. doi: 10.14735/amcsnn2015641.
28. Iijima M, Tabira T, Poorkaj P. A distinct familial presenile dementia with a novel missense mutation in the tau gene. *NeuroReport*. 1999 Feb 25;10(3):497-501. doi: 10.1097/00001756-199902250-00010.
29. Kobayashi K, Hayashi M, Kidani T, et al. Pick's disease pathology of a missense mutation of S305N of frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: Another phenotype of S305N. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(4):293-7. doi: 10.1159/000077157.
30. Xiao X, Yuan Z, Guo L, et al. The role of frontotemporal dementia associated genes in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2021 Nov;107:153-8. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.05.016.