



Význam vyšetrenia likvoru pri vybraných neurodegeneratívnych ochoreniach

MUDr. Zuzana André¹, MUDr. Barbora Gaštanová¹, MUDr. Andrea Kopániová¹, doc. MUDr. Karin Gmitterová, PhD.²

¹II. neurologická klinika LFUK a UNB, Bratislava

²I. neurologická klinika LFSZU, Bratislava

Neurodegeneratívne ochorenia sú charakterizované progresívnym postihnutím CNS pričom typickým prejavom je demencia. Medzi najčastejšie patrí Alzheimerova choroba (AD), Parkinsonova choroba (PD) či frontotemporálna demencia (FTD). Mnohotvárna patológia a heterogenita prejavov nezriedka komplikuje určenie diagnózy a adekvátnej liečby. Detekcia markerov odrážajúcich primárny patomechanizmus prispieva k exaktnejšej diagnostike a viaceré biomarkery sa úspešne etablovali do diagnostických algoritmov. Nakoľko ich prítomnosť v biologických tekutinách predchádza klinickej manifestácii ochorenia, otvára sa i otázka ich využitia ako screeningových pomocníkov s cieľom včasného záchytu a odlíšenia patológie od zmien pri normálnom starnutí. Rozvoj inovatívnych metodík umožňuje detekciu markerov v krvi, čo načrtáva víziu transformácie doterajšieho diagnostického procesu pri viacerých ochoreniach.

Kľúčové slová: likvor, markery, Alzheimerova choroba, demencia s Lewyho telieskami, amyotrofická laterálna skleróza, tau, neurofilamenty, a-synukleín.

Clinical relevance of CSF analysis in various neurodegenerative diseases

Neurodegenerative diseases are broadly characterized by progressive damage of CNS with dementia being the most common clinical presentation. Several diseases fall into this category such as Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD) and frontotemporal dementia (FTD). Coexisting brain pathology and clinical heterogeneity may hamper the diagnostic accuracy and delay effective treatment. Disease-specific biomarkers, alongside clinical features and imaging methods can substantially improve the diagnosis. Some of the most recent criteria rely on the involvement of CSF core biomarkers in the diagnostic work-up. Despite the distinct pathomechanism, fluid biomarkers are detectable before symptoms onset becoming helpful tools in the early diagnosis and possess the potential as screening tool, either. Recently, novel methods to measure core biomarkers in blood have been developed pointing toward the perspectives in the non-invasive diagnosis and screening of neurodegenerative disorders in the clinical settings.

Key words: CSF, biomarkers, Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, amyotrophic lateral sclerosis, tau, neurofilaments, a-synuclein.

ÚVOD

Celosvetový výskyt demencie v roku 2030 sa odhaduje na takmer 75 miliónov, čo nepochybne predstavuje závažný socioekonomický problém (Prince et al., 2015). Neurodegeneratívne ochorenia sú rozdelené podľa typu patologicky zmeneného proteínu, ktorý sa vo forme agregátov alebo inklúzií ukladá v mozgu. Koexistencia patológie poukazuje na synergické, resp. aditívne pôsobenie rôznych mechanizmov a nezriedka skresľuje klinický obraz (Yu et al., 2019). Moderné metodiky založené na vizualizácii primárnej proteinopatie sú dôležitými piliermi odrážajúcimi „in vivo“ patológiu, čím zásadným spôsobom zlepšujú odhalenie ochorenia už v predklinickom štádiu. Detekcia kľúčových markerov definujúcich primárny proces výrazne uľahčuje diagnostiku a viaceré, predovšetkým markery likvoru (CSF), sa etablovali do diagnostických kritérií niektorých demencií. Aplikovanie markerov ako skriningových nástrojov sa ukazuje ako ďalšia indikácia na ich využitie. Rozvoj a etablovanie moderných metodík umožňuje detekciu viacerých krvných markerov, čo prináša perspektívu neinvazívnej diagnostiky vybraných ochorení.

ALZHEIMEROVA CHOROBA

V ére vývoja liečebných stratégií vzrastá význam včasnej a presnej diagnózy. Tá sa opiera o kliniku, nálezy neurozobrazovacích techník a analýzu CSF. V poslednom období nastal i prelom vo výskume krvných markerov (Garcia-Escobar et al., 2024). Alzheimerova choroba (AD) má prevažne plynulý priebeh – cez štádium subjektívneho (SCI) a ľahkého kognitív-

neho postihnutia (MCI) až do fázy demencie. Vzrastá množstvo dôkazov potvrdzujúcich kardinálnu úlohu amyloidovej kaskády (A+) v patomechanizme AD, nasledovanej tvorbou tau patológie (T+) a progresiou neurodegenerácie (N+) prejavujúcej sa atrofiou špecifických oblastí mozgu. To položilo základ na vytvorenie tzv. **ATN klasifikácie**, ktorá umožňuje určenie včasných (i predklinických) štádií (Jack Jr. et al., 2018). Tento model považuje za iniciálnu fázu AD akumuláciu amyloidu (A+T-N-) a v konečnom dôsledku vedie k prejavom neurodegenerácie (A+T+N+). Už samotná prítomnosť amyloidovej patológie predpokladá naštartovanie procesu v mozgu (tzv. kontinuum Alzheimerovej choroby) (Obr. 1, Obr. 2) (Jack Jr. et al., 2018). Jej neprítomnosť zároveň poukazuje na možnosť alternatívnej diagnózy. Táto teória tak objasňuje preferenciu využitia CSF a PET metodík v skorej diagnostike AD (Villemagne et al., 2021). Klinicky, ako i z hľadiska kauzálnej patológie je AD rozmanitá, čo do istej miery komplikuje jej diagnostiku na základe klinicko-rádiologických aspektov. To sa odrážalo v snahe o určenie patológie – odrážajúcich markerov a ich detekcie v rôznych tekutinách, a vedie k vývoju špecifických rádiotracerov (Obr. 2). Aktuálne sú schválené CSF eseje na detekciu A β , ptau-181 a NfL, ktoré majú 80–90 % zhodu s PET sken nálezmi (Leuzy et al., 2025; Shaw et al., 2019).

Analýza CSF je súčasťou diagnostického algoritmu AD. V CSF sú typicky namerané vyššie koncentrácie proteínov tau a/alebo p-tau a nižšia koncentrácia A β 42. Znížená koncentrácia A β peptidov zrejme odráža jeho ukladanie do senilných plakov, koncentrácia tau slúži ako marker neurodegenerácie a p-tau je



ukazovateľom poškodenia axónov a tvorby neurofibrilárnych klobiek (NFT). Peptidy A β 40 a A β 42 vznikajúce odbúraním prekursorového proteínu tvoria majoritnú časť β -amyloidu podmieňujúceho vznik a progresiu AD (Scheltens et al., 2016). Pacienti majú výrazne redukovanú koncentráciu A β 42 v CSF, čo potvrdilo množstvo prác (Hazan et al., 2023; Ma et al., 2022). Pokles A β 42 u pacientov s MCI či zdravých jedincov je prediktívnym faktorom pre rozvoj AD (Hazan et al., 2023; Ma et al., 2022). Nízke koncentrácie A β 42 v CSF však boli opísané aj pri cievnom postihnutí (Ma et al., 2022). Prítomnosť rizikových mutácií vedúca k nadmernej tvorbe A β 42 je včasným diagnostickým markerom (Ma et al., 2022). Koncentrácia A β 40 nie je výraznejšie zmenená, pomer A β 42/A β 40 je citlivejším ukazovateľom diagnostickej presnosti ako samotný A β 42 (Hazan et al., 2023). Zvýšenie A β vedie k dejom rezultujúcim k hyperfosforylácii tau proteínu, čo predstavuje kľúčový proces tvorby NTF (Yang et al., 2024). V súčasnosti je známych takmer 90 pozícií abnormálnej modifikácie, pričom vo vzťahu k AD sú známe izoformy p-tau 181, p-tau 217 a p-tau 231 (Ossenkoppele et al., 2022). Koncentrácie p-tau odrzkadľujú stupeň patológie a spolu s A β tvoria diagnostický pilier AD už v predklinickom štádiu (Georgakas et al., 2023; Yang et al., 2024). Viacerí autori pripisujú vyššiu senzitivitu p-tau 217 oproti iným izoformám (Mielke et al., 2022). CSF p-tau 231 sa zároveň javí ako najvčasnější detegovateľný tau marker AD (Ashton et al., 2022). Zvýšenie koncentrácií p-tau 181 a 217 v CSF uľahčuje odlíšenie AD od frontotemporálnej demencie (FTD) (Thijssen et al., 2021). Slubný potenciál preukázala analýza fragmentu MTBR-tau 243, ako vysoko špecifického ukazovateľa korelujúceho s kognitívnym výkonom i tau-PET (Horie et al., 2023). Hlavnou otázkou ostáva, prečo iné tauopatie systematicky nevykazujú eleváciu p-tau, medzi diskutované teórie patrí rozdielny profil fosforylácie a patologické odlišnosti (Samudra et al., 2023). I keď p-tau v CSF lepšie odráža patológiu ako celkový tau, mnohé práce zhodne potvrdili, že jeho koncentrácia je už v skorých štádiách AD vyššia ako v zdravej populácii a koreluje so stupňom neurodegenerácie (Georgakas et al., 2023). Pri rýchlej neurodegenerácii (napr. pri CJD) sú hodnoty tau výrazne zvýšené (Georgakas et al., 2023; Hermann et al., 2021; Yang et al., 2024). Keďže vyššie koncentrácie sa pozorujú i pri absencii neurodegeneratívneho procesu, musí byť elevácia tau interpretovaná len ako podporný marker (Hazan et al., 2023; Yang et al., 2024). Viaceré štúdie potvrdili analytickú validitu kombinácie CSF biomarkerov v diagnostike rôznych štádií AD (Georgakas et al., 2023; Hazan et al., 2023). CSF profil biomarkerov je nápomocný v odlíšení od kontrol aj v určení MCI pacientov s rizikom rozvoja AD (Ma et al., 2022). Potvrdila sa i súvislosť medzi CSF profilom a rozsahom neuropatológie (Hazan et al., 2023; Ma et al., 2022). Senzitivita a špecificita kombinácie markerov zaznamenáva diagnostickú presnosť v rozmedzí 75–85 % a etablovanie moderných technologicko-analytických vymožeností (napr. SIMOA) zlepšuje ich detekciu (Hazan et al., 2023; Ma et al., 2022). Opakovane bol potvrdený význam merania koncentrácie **neurofilamentových proteínov** (NfL) (Georgakas et al., 2023). Tieto tvoria základné zložky cytoskeletu kľúčové pri stabilizácii a funkcii axónov. Delia sa na 3 rôzne fosforylované podjednotky: ľahké reťazce (NfL), stredné reťazce (NfM) a ťažké reťazce (NfH). Proteín NfL je exprimovaný výlučne v CNS, prevažne na

myelinizovaných axónoch a je cenným markerom axonálnej degenerácie (Ebenau et al., 2022; Georgakas et al., 2023; Hazan et al., 2023). Podobne ako A β , zvýšenie NfL už v predstihu pred klinickými prejavmi odráža postihnutie CNS a koreluje s rizikom rozvoja MCI, pričom je citlivejším prediktorom progresie ochorenia ako A β alebo p-tau (Ebenau et al., 2022). Pri interpretácii treba zohľadniť, že NfL stúpa s vekom i u zdravých, čo ho stavia do pozície nešpecifického markera (Tab. 1) (Ebenau et al., 2022). Narastá počet dôkazov jeho využitia nielen v CSF, ale i krvnej analýze, čím vstupuje do popredia záujmu v rámci skríningu (Tab. 2, Obr. 2).

Nezávislé štúdie preukázali vzostup koncentrácie proteínu GFAP, neurogranínu (Ng) či zápalových faktorov (Ebenau et al., 2022; Georgakas et al., 2023; Hazan et al., 2023). Sérové koncentrácie GFAP umožnili odlíšenie AD od zdravých a/aj FTD pacientov a potvrdila sa korelácia s kognitívnym výkonom (Ebenau et al., 2022; Garcia-Escobar et al., 2024). CSF má nezanedbateľný vplyv pri klinickom rozhodovaní najmä v kontexte nejasných klinicko-rádiologických nálezov a môže prvotne stanovenú diagnózu zmeniť až v 25 % prípadov, dodatočná analýza môže viesť k zmene liečby (nasadenie, resp. vysadenie) až u 30 % pacientov (Hazan et al., 2023). Dostupnosť, ako aj nižšia finančná náročnosť oproti rádionuklidovým metódam ukotvili jej postavenie v diagnostickom algoritme ako efektívneho nástroja pri manažmente pacienta s kognitívnou poruchou (Obr. 2) (Hazan et al., 2023).

Napriek technologicko-analytickým pokrokom ostáva presnosť krvnej diagnostiky v porovnaní s CSF analýzou predmetom diskusie. Podobne ako v CSF i v plazme AD sa preukázali znížené koncentrácie A β (aj pomeru A β 42/40), zvýšenie p-tau 217 a NfL, avšak výpovedná hodnota je nižšia a jej zavedenie do rutínnej praxe závisí nielen od technologických aspektov (Tab. 2, Obr. 2). Limitácia použitia plazmatických markerov naráža na problémy nižšej reliability v predikcii rozvoja symptómov, ako aj sporný prah pozitivity (Garcia-Escobar et al., 2024).

PARKINSONOVA CHOROBA A DEMENCIA S LEWYHO TELIESKAMI

Parkinsonova (PD) choroba a demencia s Lewyho telieskami (DLB) sú ochorenia zo skupiny synukleinopatií podľa α -synukleínu (α -syn). Akumulácia α -syn vo forme Lewyho teliesok a neuritov býva sprevádzaná súbežnou (najmä β -amyloidovou) patológiou, čo urýchľuje kognitívny úpadok a klinicky pestrý obraz (Zhang et al., 2022). Obmedzený počet špecifických markerov, absencia indikátorov určujúcich riziko vzniku či rýchlosti progresie kladie vyššie nároky na diagnostiku demencie s Lewyho telieskami, ako aj na jej odlíšenie od iných podobných jednotiek, napr. demencie pri Parkinsonovej chorobe (McKeith et al., 2020). Tiež kritériá pre DLB prešli za posledné obdobie cestou úsilia o etablovanie validných biomarkerov do diagnostického procesu (McKeith et al., 2020; Simuni et al., 2024). I keď metódy nukleárnej medicíny majú nezastupiteľnú úlohu v diagnostike („DaTSCaN“) a napreduje aj vývoj PET metódik, detekcia kľúčového proteínu v CSF pomocou citlivých postupov posúva hranice od klinickej k biologickej diagnostike (Simuni et al., 2024) (Obr. 2). Patológia α -syn nasleduje zrejme podľa stereotypického vzorca „priónovo podobným“ mechanizmom s postupným šírením



Obr. 1. Nomenklatúra ATN systému kombinujúca kognitívny stav a profil biomarkerov (intenzita farby vyjadruje riziko progresie stavu do klinického štádia Alzheimerovej choroby) (modifikované podľa Jack et al., 2018)

Kognitívny stav				
Profil biomarkerov	ATN systém	Kognitívne zdravý	Lahká kognitívna porucha (MCI)	Demencia
	A-T-(N-)	Normálne biomarkery Kognitívne zdravý	Normálne biomarkery MCI	Normálne biomarkery Demencia
	A+ T-(N-) A+T+ (N-) A+ T+ (N+)	Preklinické štádium AD	Prodromálna AD (AD patológia s MCI)	Alzheimerova choroba (v štádiu demencie)
	A+T-(N+)	Preklinické štádium AD a iná súbežná patológia	Prodromálna AD (AD + súbežná patológia s MCI)	Alzheimerova choroba + iná patológia (v štádiu demencie)
	A-T+ (N-) A-T-(N+) A-T+ (N+)	Nealzheimerova patológia Kognitívne zdravý	MCI pri nealzheimerovej patológii	Demencia pri inej ako Alzheimerovej patológii

■ riziko prechodu do AD

ním (Borghammer et al., 2021). Alfa-synukleín sa v Lewyho telieskach nachádza – fosforylovaný, ubikvitovaný a oxidovaný (Serratos et al., 2022). Okrem týchto monomérnych foriem môžu byť v CSF zachytené aj oligomérne formy. Z výsledkov metaanalýz vyplýva, že likvorové koncentrácie celkového α -syn či oligomérnych foriem (o- α -syn) sú pri PD/PDD/DLB nižšie ako pri kontrolách či AD, markantné rozdiely medzi jednotlivými synukleínopatiami sa nepotvrdili (Zhang et al., 2022). Vysoká koncentrácia fosforylovaného α -syn (p- α -syn) je prítomná už v počiatočných štádiách DLB (Simuni et al., 2024; Zhang et al., 2022). Použitelným je stanovenie tau/ α -syn pri odlíšení DLB od iných ochorení (Llorens et al., 2016). Zaujímavé je, že α -syn môže indukovať agregáciu tau a má zároveň aj schopnosť interakcie s A β 42 (Swirski et al., 2014). Prelom v diagnostike zaznamenal vývoj metodiky α -syn-SAA („seed amplifikačná assay“), ktorá preukázala vysokú senzitivitu/specificitu vyšetrenia (nad 90 %) v CSF i tkanivách a črtá sa jej využiteľnosť tiež v krvnej diagnostike viacerých ochorení (Tab. 1, Tab. 2, Obr. 2) (Kiani, 2024; Zhang et al., 2022). Na prínos vyšetrenia „klasických“ AD markerov poukazuje nález zmiešanej patológie skresľujúcej diagnózu najmä iníciaálnych štádií DLB. Kombinácia nízkych koncentrácií A β 42 a vysokej koncentrácie tau v CSF sa ukazuje ako vhodný parameter v odlíšení DLB od demencie pri PD (Zhang et al., 2022). Existujú dôkazy o diskriminačnom potenciáli NfL v odlíšení Parkinson plus syndrómov od idiopatickej PD (viac ako 95 %) (Magdalina et al., 2015). Napriek nejednoznačným výsledkom prínosu vyšetrenia markerov oxidačného stresu, zápalových či rastových faktorov práce z posledných rokov umožnili selekciu sľubných ukazovateľov v odlíšení DLB a AD a potvrdili komplexný ráz mechanizmov neurodegenerácie (del Campo et al., 2023).

■ FRONTOTEMPORÁLNA LOBÁRNA DEGENERÁCIA

Frontotemporálna lobárna degenerácia (FTLD) predstavuje heterogénnu skupinu ochorení a postihuje najmä mladších jedincov, niektoré formy sú geneticky podmienené (mutácie v *C9ORF72*, *MAPT*, *GRN*, *VCP* a i.) (Greaves and Rohrer, 2019). Dominantnou patológiou je akumulácia inklúzií abnormálnych foriem proteínov tau alebo tzv. TDP-43 a z FUS proteínu (Lee et al., 2017). Diagnostika sa opiera o kliniku, genetickú analýzu a neurorádiologické postupy (Greaves and Rohrer, 2019; Villemagne et al., 2021). Keďže špecifický marker nie je

Obr. 2. Patologické procesy Alzheimerovej choroby a ich biomarkery

Patológia	Zobrazenie	CSF	Krv
Amyloid	[¹¹ C] – PIB [¹⁸ F] – NAV4694 [¹⁸ F] – Florbetapir [¹⁸ F] – Florbetaben [¹⁸ F] – Flutemetamol	Amyloid β (A β 40, A β 42)	APP 699–711 A β 40 A β 42
Neurofibrilárne kľbky (NTF)	[¹⁸ F] – Ro948 [¹⁸ F] – AV1451 [¹⁸ F] – MK6240 [¹⁸ F] – P12620 [¹¹ C] – PBB3	p-tau 181 p-tau 217 p-tau 213 p-tau 243	p-tau 181 p-tau 217 p-tau 213
Neurodegenerácia	MR [¹⁸ F] – FDG	T-tau NfL Neurogranín (Ng) Protein SNAP-25 Protein NSE	t-tau NFL
Vaskulárna patológia	MR	Lipocalín 2	A β -42, lipocalín 2
Lewy body (α -synukleín)	[¹⁸ F] – AC112589	α -synukleín	α -synukleín (SAA)
Neurozápal	Mikroglialna aktivácia [¹¹ C] – PK11195 [¹¹ C] – PBR28 [¹¹ C] – DAA1106 [¹⁸ F] – DPA714 [¹¹ C] – DPA713 [¹¹ C] – L-des-deprenyl [¹⁸ F] – ER176 [¹⁸ F] – GE180	GFAP YKL-40 sTREM2 TNF- α , IL-6, IL-1 β chemokiny MCP-1	GFAP YKL-40 sTREM2 TNF- α , IL-6, IL-1 β chemokiny MCP-1

známy, CSF má prevažne komplementárny význam na vylúčenie iných príčin (napr. atypické AD varianty, resp. psychiatrické ochorenia) (Tab. 1, Tab. 2). Prítomnosť TDP-43+ agregátov sa potvrdila u 50 % pacientov a zistila sa aj pri FTD-ALS v CSF, kam čiastočne preniká z periférnej krvi, čo limituje jej využitie (Kapaki et al., 2022). Efekt NfL je predmetom sporov, i keď viacerí autori namerali vyššie koncentrácie ako pri AD, čo by v kombinácii s klasickými markermi (normálne A β 42 a A β 42/40) mohlo byť prínosné. Predmetom záujmu ostáva určenie „cut-off“ normy (Skillbäck et al., 2017). NfL sa ukázal aj ako vhodný indikátor závažnosti ochorenia (Skillbäck et

**Tab. 1.** Prehľad CSF biomarkerov najčastejších neurodegeneratívnych ochorení

Biomarker	Mechanizmus (zdroj)	Klinický význam
Amyloid β 42 Amyloid β 42 /Amyloid β 40	amyloidóza	<ul style="list-style-type: none"> ■ ↓ u Alzheimerovej choroby (už preklinicky) odlišenie od kog. zdravých ■ ↓ u Alzheimerovej choroby (lepšie ako Aβ42) odlišenie od zdravých a predikcia progresie MCI do demencie
p-tau 181 p-tau 217 p-tau 231 MTBR tau 243	tvorba NFT (neuróny)	<ul style="list-style-type: none"> ■ ↑ u AD (už preklinicky) ■ ↑ u AD (už preklinicky) (lepší ako p-tau 181) odraz patológie ■ ↑ u AD (už preklinicky) najvčasnejší marker AD patológie ■ ↑ u AD (už preklinicky) Najlepšia korelácia s kog. výkonom a tau-PET
α -synukleín (α -syn) Oligo α -synukleín (o- α -syn) Fosforylovaný α -synukleín (p- α -syn)	α -synukleinopatia	<ul style="list-style-type: none"> ■ ↓ u Parkinsonovej choroby (DLB) Odlišenie od zdravých ■ ↑ u Parkinsonovej choroby (DLB) Odlišenie od zdravých (lepšie ako α-syn) ■ ↑ u Parkinsonovej choroby (DLB)
t-tau NfL (ľahké reťazce neurofilamentov) Fosforylovaný ťažký reťazec NF (p-NfH)	axonálna degenerácia (neuróny)	<ul style="list-style-type: none"> ■ ↑ u Alzheimerovej choroby, CJD, DLB a i Nízka špecificita ■ ↑ u AD, ALS, CJD... (nešpecifický marker) koreluje s MCI (lepšie ako Aβ či p-tau) ■ ↑ u ALS

Tab. 2. Prehľad plazmatických markerov najčastejších neurodegeneratívnych ochorení

	Mechanizmus (zdroj tvorby)	Klinický význam
Amyloid β 42/ Amyloid β 40	amyloidóza	<ul style="list-style-type: none"> ■ ↓ u Alzheimerovej choroby ■ Predikcia AD patológie (amyloid PET status)
p-tau 181 p-tau 217 p-tau 231	tvorba NFT (neuróny)	<ul style="list-style-type: none"> ■ ↑ u Alzheimerovej choroby ■ Predikcia AD patológie ■ ↑ u Alzheimerovej choroby najlepší marker v predikcii AD patológie i kognitívneho úpadku ■ ↑ u Alzheimerovej choroby ■ Predikcia patológie (lepšie ako p-tau 181)
NfL	axonálna degenerácia (neuróny)	<ul style="list-style-type: none"> ■ ↑ AD, DLB, CJD, FTD, zdraví (vek) ■ Nešpecifický marker degenerácie ■ Koreluje s MR nálezom atrofie. ■ Kombinácia s inými markermi
GFAP	Astroglióza (astrocyty)	<ul style="list-style-type: none"> ■ ↑ AD (skoré štádiá, kontinuum) ■ Odraz AD patológie (amyloid PET status) ■ Kombinácia s inými markermi

al., 2017). Koncentrácia progranulínu (GRN) je v CSF aj plazme nosičov mutácie znížená, čo poukazuje na alternatívu genetického testovania u rizikových pacientov (Morenas-Rodríguez et al., 2016).

■ CREUTZFELDTOVA-JAKOBOVA CHOROBA

Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJD) patrí medzi zriedkavé a rýchle progredujúce ochorenie z okruhu prionóz. Likvorová analýza tvorí kardinálnu súčasť diagnostiky sporadickej formy CJD (sCJD) (Watson et al., 2022). Početné množstvo prác preukázalo vysokú senzitivitu a špecificitu koncentrácií proteínu 14-3-3 v likvore pri potvrdení sCJD a tvorí tak integrálnu súčasť diagnostických kritérií (Hermann et al., 2021; Watson et al., 2022). Viaceré práce potvrdili vysokú špecificitu 14-3-3 testu pre potvrdenie sCJD, ktorá bola až na úrovni 95 % (Hermann et al., 2021; Zerr et al., 2024). Najčastejšia diferenciálna diagnóza pri podozrení na CJD je rýchlo progredujúca AD, resp. DLB, a približne 30 % tvoria aj potenciálne reverzibilné formy (Geschwind and Murray, 2018). Okrem potvrdenia proteínu 14-3-3 je nápomocné aj stanovenie koncentrácií tau a p-tau, ktoré sú pri CJD výrazne vyššie ako pri

AD, pričom patologické hodnoty sú typické pre sporadickú i genetickú formu a majú vysokú presnosť (až na úrovni 99 %) (Hermann et al., 2021; Zerr et al., 2024). Vysoké koncentrácie tau v CSF, ako odpoveď na stupeň závažnosti ochorenia, sú cenným biomarkerom pri odlíšení sCJD od AD v prípade nejednoznačného 14-3-3 testu (i pomocou stanovenia pomeru p-tau/tau). Kombinácia proteínu 14-3-3 a tau spolu s NfL zvyšuje presnosť diagnostiky (Tab. 1, Tab. 2) (Hermann et al., 2021). Metodika RT-QUIC „real-time quaking induced conversion assay“, ako nástroj priamej detekcie PrP^{sc}, jednoznačne potvrdila svoj praktický prínos (Zerr et al., 2024).

■ AMYOTROFICKÁ LATERÁLNA SKLERÓZA (ALS)

Z hľadiska dominantnej patológie predstavuje amyotrofická laterálna skleróza (ALS) heterogénnu skupinu zapríčinenú variabilitou mutácií (gény pre *SOD1*, *TARDBP*, *FUS/TLS*, *C9ORF72*). Diagnóza je prevažne klinická, vzrastá však sila dôkazov o prínose CSF a krvných markerov (Tab. 1, Tab. 2). Vysoké koncentrácie NfL, fosforylovaných ťažkých reťazcov neurofilamentov (pNfH) a pomer p-tau/tau v CSF preukázali adekvátnu diagnostickú silu (Halbgebauer et al., 2022).

■ HUNTINGTONOVA CHOROBA

Detekcia a kvantifikácia mHTT, ako kľúčového markera, pomocou citlivých metodík dominuje diagnostickým trendom pri Huntingtonovej chorobe (HD). Vyššie hodnoty v CSF odrážajú závažnosť ochorenia, v premanifestnom štádiu určujú pravdepodobnosť klinickej manifestácie (Rodrigues et al., 2018). Praktický prínos má stanovenie koncentrácií NfL a tau, ktoré preukázali súvis s progresiou a koreláciu s kognitívnym a motorickým výkonom (Lepinay and Cicchetti, 2023). Vzrastá i počet štúdií sledujúcich klinický či prognostický význam širokej palety rozličných markerov (napr. proteín S100B, IL-6, YKL-40, PENK, PDYN) (Caron et al., 2022).

■ MULTISYSTÉMOVÁ ATROFIA

Niekoľko prác zaoberajúcich sa určením spoľahlivého markera pre určenie diagnózy multisystémovej atrofie (MSA) či jej odlišností od iných ochorení neposkytlo konzistentné výsledky (Gmitterová, 2018). Kombinácia vybraných AD marke-



rov, NfL, α -syn a zápalových markerov značne zvýšila presnosť odlíšenia MSA od PD (Magdalinou et al., 2015; Xie et al., 2021).

■ PROGRESÍVNA SUPRANUKLEÁRNA OBRNA

I keď sa ochorenie zaraďuje medzi sporadické tauopatie, väčšina prác nepreukázala zásadné zmeny v koncentráciách tau, p-tau, resp. A β 42 medzi pacientmi s progresívnou supranukleárnou obrnou (PSP) a kontrolami či inými parkinsonskými syndrómami. Kombinácia rôznorodých markerov však zvyšuje diagnostickú hodnotu (Oliveira Hauer et al., 2023).

■ ZÁVER

Téma demencií dominuje nielen vo sfére neurovied, aktuálna je i z pohľadu socioekonomických následkov. Prekrývanie klinického obrazu nezriedka spôsobuje omyly s negatívnym dopadom z terapeutického hľadiska a má i významný vplyv na prognózu a kvalitu života pacienta. Vo svetle aktuálnych poznatkov sa začína presadzovať diagnostika podpora objektívnymi markermi, ktoré odrážajú základný patomechanizmus, čo významnou mierou uľahčuje diagnostiku, ideálne ešte v predklinických štádiách. Prevratné technologicko-analytické postupy citeľnou mierou zjednodušili detekciu viacerých markerov širokého spektra ochorení. Tieto sa postupne začínajú etablovať v diagnostických algoritmoch a tvoria integrálnu súčasť klasifikačných systémov (napr. AD či DLB). Použitie CSF markerov, ako citlivých ukazovateľov, i napriek ich nespornej diagnostickej hodnote naráža na praktické úskalía a riziká. Mnohé práce však zhodne preukázali i možnosť ich stanovenia v krvi či periférnych tkanivách.

To otvára cestu transformácie doterajších postupov smerom k neinvazívnej a cenovo dostupnej diagnostike a možnostiam efektívneho skríningu. Ďalší výskum má za cieľ zhodnotiť ich klinické využitie a porovnatelnosť s CSF a PET markermi. S lepším poznaním podkladu neurodegenerácie rezonujú i snahy farmakologického výskumu o zavedenie inovatívnych liečebných stratégií.

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 18th 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.

Autori deklarujú, že vo vzťahu k článku nemajú žiaden konflikt záujmu ani finančný profit.

Článok je prevzatý z: *Neurol. praxi*. 2026;27(1):28-33

doc. MUDr. Karin Gmitterová, PhD.

gmitterova.karin@gmail.com

Literatúra

- Ashton NJ, Benedet AL, Pascoal TA, et al. Cerebrospinal fluid p-tau231 as an early indicator of emerging pathology in Alzheimer's disease. *eBioMedicine*. 2022;76. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103836.
- Borghammer P, Horsager J, Andersen K, et al. Neuropathological evidence of body-first vs. brain-first Lewy body disease. *Neurobiol Dis*. 2021;161:105557. Epub 2021/11/12. doi: 10.1016/j.nbd.2021.105557.
- Caron NS, Haqqani AS, Sandhu A, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for assessing Huntington disease onset and severity. *Brain Commun*. 2022;4(6):fcac309. Epub 2022/12/17. doi: 10.1093/braincomms/fcac309.
- del Campo M, Vermunt L, Peeters CFW, et al. CSF proteome profiling reveals biomarkers to discriminate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *Nature Commun*. 2023;14(1):5635. doi: 10.1038/s41467-023-41122-y.
- Ebenau JL, Pelkmans W, Verberk IMW, et al. Association of CSF, Plasma, and Imaging Markers of Neurodegeneration With Clinical Progression in People With Subjective Cognitive Decline. *Neurology*. 2022;98(13):e1315-e26. doi: 10.1212/WNL.00000000000020035.
- García-Escobar G, Manero RM, Fernández-Lebrero A, et al. Blood Biomarkers of Alzheimer's Disease and Cognition: A Literature Review. *Biomolecules*. 2024;14(1). Epub 2024/01/23. doi: 10.3390/biom14010093.
- Georgakas JE, Howe MD, Thompson LI, et al. Biomarkers of Alzheimer's disease: Past, present and future clinical use. *Biomarkers Neuropsychiatry*. 2023;8:100063. doi: https://doi.org/10.1016/j.bionps.2023.100063.
- Geschwind MD, Murray K. Chapter 20 – differential diagnosis with other rapid progressive dementias. In: Pocchiari M, Manson J, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 2018;153:p. 371-97. Elsevier.
- Gmitterová K. Analýza mozgovomiešneho moku v diagnostike neurodegeneratívnych ochorení. 2018:77 s. ISBN: 978-80-223-4595-8.
- Greaves CV, Rohrer JD. An update on genetic frontotemporal dementia. *J Neurol*. 2019;266(8):2075-86. Epub 2019/05/24. doi: 10.1007/s00415-019-09363-4.
- Halbgebauer S, Steinacker P, Verde F, et al. Comparison of CSF and serum neurofilament light and heavy chain as differential diagnostic biomarkers for ALS. *JNNP*. 2022;93(1):68-74. Epub 2021/08/22. doi: 10.1136/jnnp-2021-327129.
- Hazan J, Wing M, Liu KY, et al. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the evaluation of cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JNNP*. 2023;94(2):113-20. Epub 2022/09/13. doi: 10.1136/jnnp-2022-329530.
- Hermann P, Appleby B, Brandel JP, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *The Lancet Neurol*. 2021;20(3):235-46. Epub 2021/02/21. doi: 10.1016/s1474-4422(20)30477-4.
- Horie K, Salvadó G, Barthélemy NR, et al. CSF MTBR-tau243 is a specific biomarker of tau tangle pathology in Alzheimer's disease. *Nature Med*. 2023;29(8):1954-63. doi: 10.1038/s41591-023-02443-z.
- Jack Jr. CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer Dementia*. 2018;14(4):535-62. doi: https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- Kapaki E, Boufidou F, Bourbouli M, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarker Profile in TDP-43-Related Genetic Frontotemporal Dementia. *Journal of personalized medicine*. 2022;12(10). Epub 2022/10/28. doi: 10.3390/jpm12101747.
- Kiani L. Blood test for early Parkinson's disease diagnosis. *Nature Rev Neurol*. 2024;20(6):316-316. doi: 10.1038/s41582-024-00970-y.
- Lee EB, Porta S, Michael Baer G, et al. Expansion of the classification of FTLD-TDP: distinct pathology associated with rapidly progressive frontotemporal degeneration. *Acta Neuropathol*. 2017;134(1):65-78. Epub 2017/01/29. doi: 10.1007/s00401-017-1679-9.
- Lepinay E, Cicchetti F. Tau: a biomarker of Huntington's disease. *Mol Psychiatry*. 2023;28(10):4070-83. Epub 2023/09/26. doi: 10.1038/s41380-023-02230-9.



20. Leuzy A, Bollack A, Pellegrino D, et al. Considerations in the clinical use of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2025; 21:e14528. <https://doi.org/10.1002/alz.14528>.
21. Llorens F, Schmitz M, Vargas D, et al. Cerebrospinal α -synuclein in α -synuclein aggregation disorders: tau/ α -synuclein ratio as potential biomarker for dementia with Lewy bodies. *J Neurol.* 2016;263(11):2271-7. doi: 10.1007/s00415-016-8259-0.
22. Ma Y, Brettschneider J, Collingwood JF. A Systematic Review and Meta-Analysis of Cerebrospinal Fluid Amyloid and Tau Levels Identifies Mild Cognitive Impairment Patients Progressing to Alzheimer's Disease. *Biomedicines.* 2022;10(7). Epub 2022/07/28. doi: 10.3390/biomedicines10071713.
23. Magdalino NK, Paterson RW, Schott JM, et al. A panel of nine cerebrospinal fluid biomarkers may identify patients with atypical parkinsonian syndromes. *JNNP.* 2015;jnnp-2014-309562. doi: 10.1136/jnnp-2014-309562.
24. McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2020;94(17):743-55. doi:10.1212/WNL.00000000000009323.
25. Mielke MM, Aakre JA, Algeciras-Schimnich A, et al. Comparison of CSF phosphorylated tau 181 and 217 for cognitive decline. *Alzheimer Dem.* 2022;18(4):602-11. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12415>.
26. Morenas-Rodríguez E, Cervera-Carles L, Vilaplana E, et al. Progranulin Protein Levels in Cerebrospinal Fluid in Primary Neurodegenerative Dementias. *J Alz Disease.* 2016;50(2):539-46. Epub 2015/12/20. doi: 10.3233/jad-150746.
27. Oliveira Hauer K, Pawlik D, Leuzy A, et al. Performance of [18F]RO948 PET, MRI and CSF neurofilament light in the differential diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Park Rel Dis.* 2023;106:105226. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.11.018>.
28. Ossenkoppele R, van der Kant R, Hansson O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials. *Lancet Neurol.* 2022;21(8):726-34. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00168-5.
29. Prince MJ, Wimo A, Guerchet MM, et al. World Alzheimer Report 2015 – The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Disease International.* 2015:84.
30. Rodrigues FB, Byrne LM, Wild EJ. Biofluid Biomarkers in Huntington's Disease. In: Precious SV, Rosser AE, Dunnett SB, editors. *Huntington's Disease.* New York, NY: Springer New York; 2018:329-96.
31. Samudra N, Lane-Donovan C, VandeVrede L, et al. Tau pathology in neurodegenerative disease: disease mechanisms and therapeutic avenues. *J Clin Investigation.* 2023;133(12). Epub 2023/06/15. doi: 10.1172/jci168553.
32. Serratos IN, Hernández-Pérez E, Campos C, et al. An Update on the Critical Role of α -Synuclein in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies: from Tissue to Cellular and Molecular Levels. *Mol Neurobiol.* 2022;59(1):620-42. doi: 10.1007/s12035-021-02596-3.
33. Shaw LM, Hansson O, Manuilova E, et al. Method comparison study of the Elecsys® β -Amyloid (1–42) CSF assay versus comparator assays and LC-MS/MS. *Clin Biochemistry.* 2019;72:7-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.05.006>.
34. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease. *Lancet (London, England).* 2016;388(10043):505-17. Epub 2016/02/28. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1.
35. Simuni T, Chahine LM, Poston K, et al. A biological definition of neuronal α -synuclein disease: towards an integrated staging system for research. *Lancet Neurol.* 2024;23(2):178-90. Epub 2024/01/25. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00405-2.
36. Skillbäck T, Mattsson N, Blennow K, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light concentration in motor neuron disease and frontotemporal dementia predicts survival. *ALS and frontotemporal degeneration.* 2017;18(5-6):397-403. Epub 2017/06/21. doi: 10.1080/21678421.2017.1281962.
37. Swirski M, Miners JS, de Silva R, et al. Evaluating the relationship between amyloid- β and α -synuclein phosphorylated at Ser129 in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Alzheimer's research Ther.* 2014;6(5-8):77. Epub 2014/12/03. doi: 10.1186/s13195-014-0077-y.
38. Thijssen EH, La Joie R, Strom A, et al. Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study. *Lancet Neuro.* 2021;20(9):739-52. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00214-3.
39. Villemagne VL, Barkhof F, Garibotto V, et al. Molecular Imaging Approaches in Dementia. *Radiology.* 2021;298(3):517-30. doi: 10.1148/radiol.2020200028.
40. Watson N, Hermann P, Ladogana A, et al. Validation of Revised International Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network Diagnostic Criteria for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *JAMA Network Open.* 2022;5(1):e2146319-e. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.46319.
41. Xie D, Feng L, Huang H, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Multiple System Atrophy Relative to Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Behavioural Neurol.* 2021;2021:5559383. Epub 2021/06/24. doi: 10.1155/2021/5559383.
42. Yang J, Zhi W, Wang L. Role of Tau Protein in Neurodegenerative Diseases and Development of Its Targeted Drugs: A Literature Review. *Molecules (Basel, Switzerland).* 2024;29(12). Epub 2024/06/27. doi: 10.3390/molecules29122812.
43. Zerr I, Ladogana A, Mead S, et al. Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases. *Nature rev Dis Prim.* 2024;10(1):14. Epub 2024/03/01. doi: 10.1038/s41572-024-00497-y.
44. Zhang Q, Li J, Quan W, et al. CSF α -Synuclein and Tau as Biomarkers for Dementia With Lewy Bodies: A Systematic Review and Meta-analysis. *Alzheimer Dis Assoc Dis.* 2022;36(4):368-73. Epub 2022/10/03. doi: 10.1097/wad.0000000000000516.