

MUDr. Jiří Klempíř, Ph.D.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN

Huntingtonova nemoc: klinické, morfologické a genetické vztahy

Huntingtonova nemoc (HN) je autozomálně dominantně dědičné neurodegenerativní onemocnění projevující se progresivní poruchou hybnosti, kognitivních funkcí a změnami chování. V habilitační práci prezentuji výsledky dvanácti vybraných publikací za posledních 10 let. Práce je podle témat rozdělena do tří částí: 1. pět studií zaměřených na motorický fenotyp, 2. čtyři publikace o zobrazovacích vyšetřeních, 3. tři články s genetickou problematikou HN.

1. Motorický fenotyp HN

Nejprve byla do českého jazyka přeložena Jednotná škála Huntingtonovy nemoci a byly analyzovány možnosti jejího klinického i výzkumného využití. Studovali jsme vnitřní konzistenci škály a upozornili na její limity.

V následující studii bylo poukázáno na účast kognitivních procesů při řízení volných pohybů a minimální interferenci dyskinezií a rigidity s kognitivním výkonem.

Ve třetí studii se jako nejcitlivější prediktory posturální instability a pádů ukázaly stoj spojný a tandemová chůze. Tyto testy jsou časově nenáročné, jednoduché a nevyžadují přístrojové vybavení.

Při analýze fonace nemocných s HN byla identifikována řada specifických charakteristik, které umožnily vývoj prediktivního modelu s vysokou senzitivitou i specificitou.

V páté studii bylo při analýze artikulace a prozodie prokázáno, že léčba antipsychotiky může pozitivně i negativně ovlivňovat některé parametry řeči u HN. Parametry fonace, artikulace a prozodie mohou potenciálně sloužit k monitoraci progresu nemoci, optimalizaci symptomatické léčby a testování účinku nových léků.

2. Zobrazovací studie u HN

Planimetrické vyšetření caput nucleii caudati pomocí počítačové tomografie se ukázalo pro diagnostiku HN vysoce senzitivní a specifické.

Ve druhé studii byly pomocí metody voxel based morphometry nalezeny lokální atrofické změny nejen ve striatu, ale i v dalších oblastech šedé hmoty a také v bílé hmotě. Selektivní úbytek mozkové hmoty je podmiňován počtem CAG tripletů. Tíže motorického postižení je určována rozsahem lokálních atrofických změn.

Ve třetí práci změny T2 relaxačních časů nepřímo svědčí pro změny obsahu železa v nucleus caudatus, globus pallidus a v bílé hmotě frontálních laloků u HN. Změny koncentrací železa a jeho forem jsou ovlivňovány genetickou zátěží.

Ve čtvrté práci naměřené změny relaxační rychlosti podporují hypotézu o zvýšeném obsahu feritinu v globus pallidus. Pozitivní korelace mezi relaxační rychlostí a počtem CAG tripletů ukazuje na vliv genetické zátěže a je v souladu s výsledky publikovanými ve třetí práci. Nově jsme prokázali, že parametry frakční anisotropie a průměrná difuzivita se v závislosti na obsahu feritinu vzájemně mění.

3. Genetické studie HN

V první publikaci se prezentují výsledky genetických konfirmačních a prediktivních testů provedených v letech 1994-2005. I když neexistují přesná epidemiologická data, je naše situace velmi pravděpodobně srovnatelná s ostatními vyspělými státy Evropy.

Druhá práce byla zaměřena na přínos psychiatrického vyšetření pro osoby v riziku HN v porovnání s psychometrickými autoevaluačními dotazníky. Z práce vyplývá, že pomocí vyšetření psychiatrem obeznámeným s problematikou HN se lépe podaří identifikovat osoby rizikové z hlediska maladaptace.

V posledním článku byl analyzován předpokládaný modifikující vliv nemutované alely na klinický počátek nemoci. Účinek nemutované alely na věk klinického počátku i na charakter iniciálních příznaků HN se neprokázal.

Výběr publikovaných prací:

Rusz J, Klempíř J, Baborová E, Tykalová T, Majerová V, Čmejla R, Růžička E, Roth J. Objective acoustic quantification of phonatory dysfunction in Huntington's disease. PLoS One. 2013 Jun 10;8(6):e65881. IF 3.534

Klempíř J, Židovská J, Štochl J, Ing VK, Uhrová T, Roth J. The number of CAG repeats within the normal allele does not influence the age of onset in Huntington's disease. Mov Disord. 2011 Jan;26(1):125-9. IF 4.505

Jech R, Klempíř J, Vymazal J, Židovská J, Klempířová O, Růžička E, Roth J. Variation of selective gray and white matter atrophy in Huntington's disease. Mov Disord. 2007 Sep 15;22(12):1783-9. IF 3.207