

SPECIÁLNÍ NEUROLOGIE

-

vypracované otázky 2021

část II.

34 – Diferenciální diagnostika demencí	4
35 – Alzheimerova nemoc.....	13
36 – Vaskulární demence	22
37. MIGRÉNA – DEFINICE, PATOFYZIOLOGIE, DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA A ZÁKLADNÍ FORMY	25
38. LÉČBA MIGRÉNY –základní principy, akutní léčba, profylaktická léčba, nové léčebné možnosti	29
39. CHRONICKÉ FORMY BOLESTÍ HLAVY – MEDICATION OVERUSE HEADACHE, TENZNÍ TYP BOLESTÍ HLAVY	31
40. Cluster headache a další trigeminové autonomní bolesti hlavy – základní patofyziologie, klinická diagnostika, základní princip léčby, odlišnost' od migrény.....	33
41. PRIMÁRNÍ BOLESTI HLAVY V KLINICKÉ PRAXI – na co se zaměřit v anamnéze, nynější onemocnění, klinické vyšetření, odlišení od sekundárních bolestí hlavy.....	34
42.ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA – epidemiologie, patogeneze, klinické projevy, diagnostika, dif.dg.	37
43.STRATEGIA LÉČBY ROZTROUŠENEJ SKLERÓZY – léčba ataky, dlouhodobá imunomodulačná léčba, symptomatická terapie	44
44. Neuromyelitis optica Devic (NMO).....	50
45. ZÁNĚTLIVÁ DEMYELINIZAČNÍ ONEMOCNĚNÍ – ADEM, ENCEPHALITIS BALÓ, ENCEPHALITIS SCHILDER, HURSTOVA LEUKOENCEPHALITIDA, PROGRESIVNÍ MULTIFOKÁLNÍ LEUKOENCEFALOPATIE.....	53
46. TOXICKOMETABOLICKÁ A HYPOXICKO-ISCHEMICKÁ DEMYELINIZAČNÍ ONEMOCNĚNÍ – WERNICKEHO ENCEFALOPATIE, KORSAKOVUV SY, FUNIKULÁRNA MYELÓZA, CENTRÁLNÍ PONTINNÍ MYELINOLÝZA, MARCHIAVA-BIGNAMIHO SY, POSTHYPOXICKÁ LEUKOENCEFALOPATIA, THALAMICKÉ MOZKOVÉ PORANĚNÍ	56
47. PLEXOPATIE.....	59
48.MONONEUROPATIE.....	67
49. AUTOIMUNITNÍ NEUROPATIE	74
50. HEREDITÁRNÍ NEUROPATIE	79
51. PARANEOPOLASTICKÁ A TOXONUTRITIVNÍ POŠKOZENÍ NERVOVÉHO SYSTÉMU – etiopatogeneze, klinický obraz, diagnostika, terapie	82
52. KLINICKÉ VARIANTY PARANEOPLASTICKÉHO POŠKOZENÍ NERVOVÉHO SYSTÉMU (LIMBICKÁ ENCEFALITIDA, STIFF-PERSON SYNDROM, OPSOKLONUS-MYOKLONUS, SUBAKUTNÍ CEREBELÁRNÍ DEGENERACE, LEMS, DERMATOMYOZITIDA)	82
53. TOXICKÉ POŠKOZENÍ NERVOVÉHO SYSTÉMU.....	82
54. POSTIŽENÍ NERVOVÉ SOUSTAVY PŘI KARDIOVASKULÁRNÍCH CHOROBÁCH	100
55. POSTIŽENÍ NERVOVÉ SOUSTAVY PŘI HEMATOLOGICKÝCH CHOROBÁCH	102

56. POSTIŽENÍ NERVOVÉ SOUSTAVY PŘI ENDOKRINNÍCH CHOROBÁCH	107
57. POSTIŽENÍ NERVOVÉ SOUSTAVY PŘI PORUCHÁCH METABOLIZMU GLUKÓZY	110
58. POSTIŽENÍ NERVOVÉ SOUSTAVY PŘI ONEMOCNĚNÍ LEDVIN A JATER	113
59. POSTIŽENÍ NERVOVÉ SOUSTAVY PŘI KOLAGENÓZÁCH	118
60. PORUCHY NERVOVOSVALOVÉHO PŘENOSU	122
61. SVALOVÉ DYSTROFIE	129
62. ZÁNĚTLIVÉ MYOPATIE	133
63. MEMBRÁNOVÉ MYOPATIE (poruchy iontových kanálů)	137
64. METABOLICKÉ, KONGENITÁLNÍ A MITOCHONDRIÁLNÍ MYOPATIE; RABDOMYOLÝZA	140
65. ONEMOCNĚNÍ PERIFERNÍHO AUTONOMNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU	146
66. CENTRÁLNÍ AUTONOMNÍ PORUCHY A DYSFUNKCE	152
67. EDÉM MOZKU	157
68. SYNDROM INTRAKRANIÁLNEJ HYPERTENZIE	160
69. SYNDROM NITROLEBNÍ HYPOTENZE	163
70. HYDROCEFALUS	164
71. RETROBULBÁRNÍ (OPTICKÁ) NEURITIS	168
72. NEURALGIE TRIGEMINU	169
73. OBRNA LÍCNÍHO NERVU	171
74. PERIFÉRNÍ VESTIBULÁRNÍ SYNDROM	174
75. BULBÁRNÍ A PSEUDOBULBÁRNÍ SYNDROM	176
76. CÉVNÍ ONEMOCNĚNÍ MÍCHY	177
77. MÍŠNÍ TRAUMATA	179
78. SPONDYLOGENNÍ CERVIKÁLNÍ MYELOPATIE	181
79. NEUROLOGICKÉ PORUCHY SPOJENÉ S VÝVOJEM	182
80. NEUROKUTÁNNÍ ONEMOCNĚNÍ	214
81. DĚTSKÁ MOZGOVÁ OBRNA	230
82. SEXUÁLNÍ DYSFUNKCE U NEUROLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ	234
83. PRIONOVÁ ONEMOCNĚNÍ	238
84. Smrt mozku	242
85. Klinický obraz, diagnostika a léčba vertebrogenních syndromů v oblasti krční a hrudní páteře	246
86. Klinický obraz, diagnostika a léčba vertebrogenních syndromů v oblasti bederní páteře	253
87. Syndrom epikonu míšního, syndrom konu míšního, syndrom kaudy equiny	255

34 – Diferenciální diagnostika demencí

- Demence je onemocnění, které postihuje asi 1 % populace
- Se vzrůstajícím věkem stoupá množství těchto onemocnění, kdy ve věkové kategorii nad 65 let postihuje až 5,4 % populace
- Demence je onemocnění, které výrazně postihuje jedince v jeho psychice, ale i v jeho sociálních funkcích a rolích
- Navíc je výrazně ovlivněno okolí nemocného, zejména jeho pečovatelé
- V Evropě v současnosti trpí Alzheimerovou chorobou asi 8.45 milionů lidí

Definice demence

- Demence je **syndrom**, který vznikl následkem chronického nebo progresivního onemocnění mozku, u něhož dochází k narušení **mnoha vyšších korových funkcí**, včetně paměti, myšlení, orientace, chápání, uvažování, schopnosti učení, řeči a úsudku (kognitivních funkcí), **vědomí při tom není zastřené**
- Dochází ke zřetelnému zhoršení fungování jedince v oblasti sociálních i pracovních funkcí, rovněž dochází k rozvoji nesoběstačnosti, čímž se liší demence od lehké kognitivní poruchy
- **Kritéria demence:**
 - A. Vývoj mnohočetného kognitivního deficitu, který se projevuje oběma následujícími faktory:
 1. **Zhoršení paměti** (neschopnost naučit se novým a vybavit si staré poznatky)
 2. Alespoň jeden z následujících kognitivních poruch:
 - **Afázie** (vztahující se k chápání a vyjadřování myšlenek slovy)
 - **Apraxie** (neschopnost provádět motorické aktivity bez porušení motorických funkcí)
 - **Agnózie** (nerozzná věci navzdory neporušené senzorce)
 - **Narušení výkonných funkcí** (plánování, následnosti...)
 - B. Kognitivní deficity podle kritérií A1 a A2 způsobují zřetelné zhoršení výkonu sociálních a pracovních funkcí a znamenají snížení předchozí úrovně fungování
- Porucha kognitivních funkcí je obvykle doprovázena, někdy také předcházena, zhoršením kontroly emocí, sociálního chování nebo motivace
- Demence je obecně řazena mezi organické (průkazná etiologie) duševní poruchy
 - Etiologie demencí je dána onemocněním, úrazem nebo jiným poškozením mozku, které vedou ke stálé nebo přechodné mozkové dysfunkci
- Obecně si pod pojmem demence představujeme syndrom, jak bylo uvedeno výše. K tomuto syndromu vedou různé etiologie, jako jsou neurodegenerativní onemocnění, jako je Alzheimerova choroba, frontotemporální demence, demence s Lewyho tělísky, nebo jde o etiologii cerebrovaskulární v rámci vaskulární demence, nebo traumatická poškození mozku, zánětlivá onemocnění a další

Koncepce ABC

- Symptomatiku demencí může rozdělit na poruchy kognitivní a nekognitivní
- Demence nejsou omezeny jen na kognitivní poruchy a porucha kognice nemusí být hlavním problémem, který obtěžuje pacienta a jeho okolí a zhoršuje kvalitu života
- Cíle léčby obecně by měla být zlepšená kvalita života
- V tomto komplexním pojetí demencí se ukazuje jako praktická koncepce ABC, kde v souhrnu příznaků a potíží je vnímána triáda:
 - **A = aktivity denního života**
 - **B = změny chování (behaviour)**
 - **C = kognitivní funkce**
- Například u Alzheimerova – počáteční a přechodná porucha nálady může být přítomna současně s lineární průběhem zhoršování kognitivních funkcí a funkční anatomie nebo ji může tento průběh následovat – pak e objevují neuropsychiatrické symptomy doprovázené zhoršováním hybnosti s progresivní rigiditou, akinezi, nestabilitou v chůzi a stoji
 - Pacienti postupně ztrácejí i základní dovednosti, hygienické návyky, schopnost jíst jídlo přiborem..., časem se objevuje inkontinence moči a stolice a v konečných stádiích nemocný umírá, plně odkázán na péči svého okolí, obvykle na interkurentní infekce či následky úrazů (zejména z pádů)
- Ačkoliv je zřejmé, že přítomnost kognitivní poruchy je pro diagnózu syndromu demence zásadní, nesmíme zapomínat i na behaviorální, tedy nekognitivní poruchy, které jsou přítomny prakticky vždy

Epidemiologie

- Ačkoliv syndrom demence může být způsoben celou škálou onemocnění, ve většině případů je způsobena **Alzheimerovou nemocí** (AD), dále pak **vaskulární demencí** (VD) a **demencí s Lewyho tělísky** (DLB)
 - O dost méně pak nádory, HD, hydrocefalus, demence u Parkinsona a jiných extrapyramid, léky, traumata...
- Neurodegenerativní onemocnění způsobující demenci jsou i přes nové symptomaticky účinné léky nevyléčitelná
- Malá část demencí je reverzibilní – jde o etiologie, jež jsou léčitelné dle možnosti léčby základní příčiny a jde asi o 5-20 % všech demencí (hypovitaminóza B12, hypothyreóza, normotenzní hydrocephalus, hyponatrémie, neurosyfilis...)
 - Dlouhý průběh některých onemocnění snižuje možnost či úplnost reverzibility již vzniklého neurologického deficitu
- U jen symptomatologicky léčitelných demencí, jako je například Alzheimerova choroba, naše léčba nemusí přinést kýžený viditelný efekt, pokud nezačneme včas

Diagnostická kritéria demence

- Pro potřebu tohoto textu se dobře hodí z didaktického hlediska diagnostická kritéria demence dle DSM-V, viz **kritéria demence** na předchozí straně

- Podle diagnostických manuálů DSM-IV i MKN-10 je považována **porucha epizodické paměti** za dominantní příznak
- V obecném postupu se doporučuje vyšetřovat pacienty pro možnou demenci tam, kde je reference od okolí, nebo od pacienta samotného, že jeho mentální funkce se zhoršují, nebo že se u něj objevují změny v chování a v sociálních funkcích
- Důležité je sdělení, že pacient nezvládá úkony, které ještě před časem hravě zvládal

Podtypy demence

- Podle toho, ve které části mozkové tkáně dominantně působí patologický proces, vedoucí k obrazu demence, rozlišujeme **subkortikální** a **kortikální** typ demence

Kortikální typ demence

- Jedná se o postižení, kde převažuje poškození mozkové kůry
- Dominující rysy kortikální demence:
 - **Poruchy paměti**
 - **Některá porucha vyšších korových funkcí** – afázie, apraxie, agnózie
- Dále jsou dodržena globální kritéria pro diagnózu demence
- Typickým onemocněním vedoucím ke kortikální demenci je **Alzheimerova nemoc**

Subkortikální typ demence

- Jedná se o postižení, kde převažuje poškození subkortikálních struktur (bílá i šedá hmota v hloubce mozkových hemisfér)
- Dominující rysy subkortikální demence:
 - **Exekutivní dysfunkce** (plánování, opakování úkonů, časové posloupnosti, neschopnost změny koncentrace na další úkol...)
 - **Poruchy paměti**
 - Další **poruchy**, které **nemají ráz narušení vyšších korových funkcí**: snížení iniciativy, úbytek kontroly emocí, pomalé psychomotorické tempo
- Také jsou dále dodržena celková kritéria pro diagnózu demence
- Pokud je vyvinuta **demence** u pacienta s **Parkinsonovou nemocí**, pak je charakteristicky subkortikálního typu.

Diferenciální diagnóza demence

- Stav, který mohou připomínat demenci, tedy i poruchy kognitivních funkcí, mohou být jen **zpomalení psychomotorického tempa** při únavě nebo při celkové slabosti, nebo v rámci somatického onemocnění u staršího člověka, nebo se zde mohou promítat emoční a motivační faktory vyšetřovaného
- Zejména u starších lidí se obecně doporučuje při hospitalizaci posuzovat jejich psychickou výkonnost až po několika dnech pobytu na oddělení (u těchto jedinců může mít změna prostředí a denního režimu vliv na jejich výkon a celkové chování)
- Demence je porucha chronická, proto je velice nutné, aby v prvním kroku diferenciální diagnózy byly odlišeny akutní poruchy

- U všech poruch se soustředíme na vyhledávání kurabilních onemocnění, aby adekvátní specifická terapie mohla být zahájena co nejdříve
- Zvláštní pozornost budeme věnovat deliriu, jelikož se jedná o častou poruchu, se kterou se můžeme setkat při vyšetření pacienta podezřelého z kognitivní dysfunkce a z možné demence, zejména pokud chybí některá anamnestická data
- Delirium je navíc porucha, která na rozdíl od demence vyžaduje promptní terapeutický zásah

Akutní stavy zmatenosti, delirium

- Akutní stav zmatenosti se projevuje jako **syndrom deliria**
- U akutních stavů zmatenosti je prognóza pacienta velmi závislá na časnosti rozeznání poruchy a na zahájení adekvátní terapie
- Jde o nespecifický **organický** mozkový syndrom, charakteristický **současnými poruchami vědomí a pozornosti, vnímání, myšlení, paměti, psychomotorického chování, emotivity a schématu spánků-bdění**
- Pro klinický obraz deliria bývá typický náhlý začátek většinou večer („sundown syndrome“), v noci nebo již odpoledne
- Deliriozní stav je přechodný a jeho intenzita je měnlivá v čase, chvílemi může být pacient plně při vědomí a orientovaný (tranzitorní průběh), stav bývá provázen úzkostí
- Většina nemocných se uzdraví i za méně než 4 týdnů, může však trvat i 6 měsíců
- Četnost této poruchy je poměrně vysoká, dle některých prací může delirantním syndromem různé etiologie trpět až 16,2 % pacientů přijímaných do všeobecných nemocnic
- Mezi akutními stavy zmatenosti se rozlišoval v minulosti **amentní stav** od deliria
 - **Amentní stav** je charakterizován dominující poruchou pozornosti a orientace, není tak akutní a bouřlivý, obvykle bez poruch vnímání, s narušením spánku a bdění, obvykle reverzibilní
 - Jeho rozlišení ale bývalo často problematické od deliria, v minulosti se popisoval i přechodný amentně-delirantní syndrom, dnes se považují tyto poruchy za jediný syndrom a řadí se všechny pod pojem delirantní syndrom

Znaky	Delirium	Demence
Začátek	Náhlý	Plíživý
Vědomí	Zastřené	Jasně, zhoršené v pozdním stádiu
Orientace	Zhoršená	Měnlivá
Krátkodobá paměť	Zhoršená	Zhoršená
Vnímání	Zhoršené, halucinace a iluze	Méně zhoršené
Cyklus spánků-bdění	Narušen	Normální
Průběh	Měnlivý, fluktuující	Stabilní
Reverzibilita	Reverzibilní	Většinou ireverzibilní
Fyzikální vyšetření	Často známky fokální neurologické a vegetativní dysfunkce	Známky vyšší korové neurologické dysfunkce

Etiologie deliria

- **Polékové delirium a delirium způsobené toxiny** – mnoho léků může způsobovat delirium, zejména pokud jsou podávány ve vyšších dávkách, než je doporučeno
 - Zejména jsou riziková pacienti s narušeným metabolismem farmak pro **renální** a **hepatální dysfunkce**, nebo pacienti s předcházejícím kognitivním deficitem
 - Anticholinergní efekt **tricyklických antidepresiv** je jedním z hlavních faktorů, proč tato farmaka byla opouštěna a nahrazována jinými antidepresivy
 - Z hlediska vedlejších účinků ve smyslu možnosti vyvolat akutní delirantní stavy bývají podceňovány antiulcerotika **H2-blokátory** (ranitidin a cimetidin)
 - Z látek způsobujících delirium je nejdůležitější ethanol, a to hlavně v případě odnětí při závislosti na alkoholu
 - Po 2-5 dnech po odnětí alkoholu tremor končetin, agitace, anorexie, silné pocení, febrilie, tachykardie a hypertenze
 - Bývá dezorientace, iluze a halucinace bývají u 25% pacientů
 - Někdy na začátku generalizovaný epileptický záchvat s tonicko-klonickými křečemi, který se může i opakovat
- **Delirium z endokrinních poruch:**
 - **Poruchy štítné žlázy**
 - **Hypothyreoidismus (myxedém)** může způsobit delirium, kóma, ale i demenci (dle dynamiky primárního onemocnění)
 - Oploštění emocí, agitace, někdy i floridní psychóza
 - Dysartrie, hluchota, mozečkové příznaky, **prodloužení relaxační fáze šlachových reflexů**
 - Laboratoř – méně T3 a T4, více TSH
 - Naproti tomu při **hyperthyreoidismu (thyreotoxické krizi)**, se může pacient projevovat euforií, anxiétou, zvýšenou únavností, emoční labilitou, insomnií
 - Mladí pacienti spíše agitované delirium, pacienti nad 50 let tendence spíše k apatii a depresivnímu ladění
 - **Poruchy glukózového metabolismu**
 - **Hypoglykemie** patří k nejurgentnějším příčinám deliria a metabolické encefalopatie vůbec (velmi rychlý progres do ireverzibilního stadia)
 - Fokální neurologické deficity, bývají i epileptické záchvaty
 - Vegetativní projevy – aktivita SY
 - Pokud stav progreduje, probíhá neurologická dysfunkce ve směru kraniokaudální deteriorace a směřuje ke známkám kmenového poškození s poruchou dechu a následně k smrti
 - U **hyperglykemie** rozlišujeme dva syndromy – diabetická ketoacidóza a hyperosmolární nonketotická hyperglykemie
 - S poruchou vědomí koreluje dobře tíže hyperosmolarity na rozdíl od stupně acidósy
 - **Poruchy produkce hormonů nadledvinek**

- **Addisonova choroba (hypoadrenalismus)** může způsobovat akutní delirantní stavy ale i stavy připomínající demenci jak přímo hypoadrenalismem, ale i komplikacemi jako je hyponatrémie, hypoglykemie a hypotenze
- **Cushigův syndrom (hyperadrenalismus)** může také produkovat jak stavy maskující se jako demence, ale i akutní delirantní stavy, i když ty se vyskytují řidčeji
- **Poruchy elektrolytového hospodářství:**
 - **Hyponatrémie**, zejména pokud probíhá akutně, může vést k mozkovému edému, který je způsobován hypoosmolaritou séra
 - Neléčená těžká hyponatrémie vede k ireverzibilním poškozením mozku a smrti
 - **Hyperkalcemie** se projevuje žízní, polyurií, zácpou, nauzeou a zvracením, bývají bolesti břicha, event. bolesti z nefrolithiasy a následné renální koliky
 - **Hypokalcemie** mívá obvykle bouřlivější průběh než hyperkalcemie, je provázena zvýšenou iritabilitou, deliriem, psychózou s halucinacemi, depresi, nauzeou se zvracením, bolestmi břicha
- **Wernickeova encefalopatie** vzniká při deficienci vitamínu B1 (thiaminu)
 - Je charakterizováno ztrátou neuronů, demyelinizací a gliózou oblastí periventrikulární šedé hmoty (mediální thalamus, corpora mammillaria, periaquedukální šedá hmota, vermis mozečku a jádra vestibulární, n. III a n. VI.)
 - Porucha se projevuje klasickou trias: **oftalmoplegie, ataxie a stavy zmatenosti**
 - Klinický obraz – s nystagmus, paréza n. VI., ataxie, dezorientace s poruchami krátkodobé paměti, apatie, hypotermie a -tenze (vzhledem k lézi hypotalamu)
 - Toto onemocnění se objevuje často u alkoholiků, protože mají zhoršenou resorpci thiaminu ze střeva – terapie thiaminem

Deprese

- Deprese bývá označována za onemocnění, které se může maskovat jako demence
- Odlišení těchto dvou onemocnění může být značným problémem, má ale velký klinický význam, neboť deprese je porucha reverzibilní, ale jen 10-20% demencí má tendenci ke zlepšení
- Při diferenciálně diagnostických obtížích někdy nezbyvá než se pokusit o aktivní léčbu deprese a následně určit, zda byl kognitivní deficit způsoben pouze depresí

Demence	Deprese
Plíživý začátek	Náhlý začátek
Bez poruch fyziologických funkcí	Poruchy fyziologických funkcí (spánek...)
Horší novopaměť než staropaměť	Novopaměť i staropaměť stejně špatné
Zhoršená orientace a zmatenost	Bez zmatenosti a poruch orientace
EEG s difúzním zpomalením	EEG obvykle normální
Pacient dává blízké, ale chybné odpovědi	Pacient odpovídá „Já nevím.“

Chronický subdurální hematom

- Chronický subdurální hematom je jedna z dobře léčitelných příčin syndromu demence
- V anamnéze nacházíme obvykle trauma hlavy, které bývá malé, dále pak faktory, které zvyšují riziko vzniku subdurálního hematomu po traumatu hlavy (alkoholismus, mozková atrofie, epilepsie, antikoagulační léčba či ventrikulární shunt)
- Někdy potíže začínají tak plíživě, že zpočátku mohou unikat lékařově pozornosti
- Pacienti si obvykle stěžují na bolesti hlavy, zvracení
- Dále u těchto pacientů nacházíme bradypsychismus, zmatenost, apatii, hemiparesy, velmi zřídka může být epileptický záchvat
- V diagnostice je suverénní metoda CT a MRI, terapií je neurochirurgické řešení

Normotenzní hydrocefalus

- Normotenzní hydrocefalus (NTH) je potencionálně dobře léčitelná příčina demence charakterizovaná klinickou triádou **demence, poruchy chůze, inkontinence**
- Může být idiopatický či sekundární (meningitida nebo subarachnoidální krvácení)
- Demence je obvykle mírná, má plíživý začátek – zpočátku bradypsychismus, apatie, postupně globální kognitivní dysfunkce
- Porucha chůze se objevuje obvykle jako první a spočívá obvykle v neschopnosti iniciovat chůzi, i když není přítomna ataxie či slabost končetin, kroky jsou krátké, šouravé, někdy se porucha manifestuje častými pády
 - Porucha chůze má charakter apraxie, může být chybně považována za parkinsonskou, nejsou zde ale další symptomy parkinsonského syndromu
- Diagnóza – CT a radionuklidová cisternografie (reflux do mozkových komor a prodloužení pericerebrálního průniku radionuklidu), řešení je ventrikulární shunt

Demence z nutričních poruch

- **Wernickeova encephalopatie** – viz výše
- **Deficience vitaminu B12** může způsobovat mnoho neurologických poruch, včetně periferní neuropatie, subakutní kombinovanou míšní degeneraci, ztrátu zraku a kognitivní deficit, který se může pohybovat od mírného kognitivního deficitu až po demenci, nebo psychózu s halucinacemi (megaloblastické šílenství)
 - Neurologické a neuropsychologické abnormality mohou předcházet rozvoj makrocytární anémie → proto třeba pamatovat na tuto diagnosu u starých osob, kde je častější atrofická gastritida s achlorhydrií, eventuálně u osob s makrocytární anemií
 - Prognóza záleží na délce trvání poruchy, pokud abnormality trvají déle než 1 rok, budou již spíše ireversibilní
 - Dříve odběr hladin B12 a kyseliny listové v séru byl součástí standardní screeningové baterie odběrů při vyšetření pacienta se syndromem demence, podle nových doporučení již je ale tento odběr prováděn elektivně

Vyšetření pacienta s podezřením na demenci

- Je doporučeno u všech pacientů vyšetřovaných pro možnou demenci provést **strukturální vyšetření mozku**, ačkoliv jeho výsledek změny možný další diagnosticko-terapeutický postup jen v 11 % pacientů
 - Atrofie hipokampů potvrzená dle MR volumetrie podporuje diagnózu AD
 - Bohužel ne na všech přístrojích lze toto volumetrické zhodnocení provést, a proto není rutinně prováděno, navíc nám tyto metody jednoznačně nepotvrdí příčinu demencí AD
- Také celá škála užívaných **krevních odběrů** slouží k vyloučení jiných, mnohdy kurabilních etiologií demence, dosud ale není znám spolehlivý marker zjistitelný na paraklinických vyšetřeních, ať již strukturálních či krevních či jiných, který by byl spolehlivý pro diagnózu AD, kromě biopsie mozku
- Podle odborného konsensu jsou zaváděna zejména **vyšetření z likvoru**, která mají podpůrný charakter a mohou přinést důležitou informaci o možném počínajícím neurodegenerativním onemocnění hlavně u pacientů s MCI (lehký kognitivní deficit, Mild Cognitive Deficit)
 - V likvoru můžeme vyšetřit hladiny proteinu 14-3-3, tau protein celkový, fosforylovaný tau protein a amyloid beta-42
 - Elevace proteinu 14-3-3 podporuje diagnózu Jacob-Creutzfeldovy nemoci
 - Zvýšená hladina celkového tau proteinu, fosforylovaného tau proteinu a snížená hladina amyloidu beta-42 podporuje diagnózu AD
- Při vyšetření pacienta nesmíme zapomínat na **objektivní vyšetření** včetně **psychických funkcí**, a zejména na **kognitivní funkce**
 - V neurologické praxi používáme k vyšetření kognitivních funkcí **test MMSE**
 - Skládá se ze 30 otázek a úkolů, které testují například orientaci pacienta v čase a prostoru, krátkodobou paměť, čtení a psaní, konstrukčně-praktické dovednosti a další
 - Každá správná odpověď znamená jeden bod, člověk s normální úrovní kognitivních funkcí by měl dosáhnout 30 bodů
 - Vzhledem k tomu, že demence se může projevit vizuospaciální dysfunkcí (poruchou zrakově prostorového vnímání), a to i dříve než v jiných oblastech kognitivních funkcí, doporučuje se doplnit rutinně MMSE o **Test hodin**, který nám dává podrobnější informace o výkonnosti pacient i v této oblasti (pacient má do 10 cm kruhu nakreslit čísla hodin od 1 do 12 a namalovat ručičky tak, aby čas ukazoval 10 minut po jedenácté)
 - Výhodnější a komplexnější bez výraznějšího dalšího časového zatížení než MMSE a samostatně prováděný Test hodin se jeví **Adenbrookský kognitivní test** (ACE), který je dostupný v české verzi i v revidovaném provedení ACE-R
 - V ACE-R je zahrnuta i část odpovídající MMSE a Testu hodin, ale je doplněn o řadu dalších aspektů a ze screeningových škál dává poměrně velmi dobrou a komplexní informaci
 - Jiným nástrojem z oblasti screeningových kognitivních škál je **Montrealský kognitivní test** (MoCA), komplexní a dobře validizovaný

- Vždy je třeba si ale uvědomit fakt, že výsledek v screeningovém dotazníkovém testu je jen výsledkem v tomto testu a bez korelátu v komplexním neurologickém vyšetření není sám o sobě kritériem diagnózy kognitivní poruchy
- Všechny dotazníkové diagnostické metody jsou pouze jedním z nástrojů vyšetření
 - Například pacient s depresivní poruchou nebo pacient nespolupracující může mít rovněž abnormitu v screeningovém kognitivním testu, vždy ale postupujeme v kontextu celého vyšetřovacího postupu
- **Souhrn diferenciální diagnózy demencí:**
 - Vzhledem k tomu, že mnoho onemocnění různých orgánových systémů může ovlivnit funkci mozku a projeví se v jeho kognitivních funkcích, úrovni vědomí, bdělosti, pozornosti, poruchách paměti, rychlosti psychomotorického tempa atd, je diferenciální diagnóza demence široký problém
 - Důkladnou diferenciální diagnózou demencí, soustředěním se zejména na tu minoritní skupinu demencí, které jsou kurabilní, můžeme mnoha lidem zlepšit kvalitu jejich života, nebo jim i život včasným zásahem zachránit

35 – Alzheimerova nemoc

Patofyziologie onemocnění

- Alzheimerova nemoc je charakterizována úbytkem počtu neuronů v oblasti mozkové kůry a v oblasti bazálního telencephala
- Histologické změny, zejména numerická atrofie neuronů, se do jisté míry překrývá s obrazem normálního procesu stárnutí, ale u Alzheimerovy nemoci jsou tyto změny **výrazně rozsáhlejší**, nežli u normálního stárnutí
- V bazálním telencefalu jsou postiženy zejména **cholinergní neurony**, což vede k depleci acetylcholinu, a tím k poruše funkce cholinergního systému
 - Tento proces je následován poklesem korové acetylcholinesterázy a cholinacetyltransferázy
- Dále jsou postiženy i **noradrenergí neurony** v locus coeruleus i v substantia nigra a další systémy, postižení cholinergního systému je ale dominantní a rovněž cholinergní systém je cílovou strukturou, na kterou se upínají naše (terapeutické) snahy
- Postižení ve smyslu snížení počtu neuronů je následováno rovněž i snížením počtu synapsí, jedná se tedy i o změny **v dendritickém systému**
 - Tyto změny v dendritickém systému nejsou v mozku rovnoměrné, jsou úměrné stupni kognitivní poruchy
- V histologickém obraze nacházíme neurofibrilární klubka (tangles) intracelulárně poblíž jader neuronů s následným zánikem takto postižené buňky
 - Neurofibrilární klubka (tangles) jsou podmíněny změnou neurofibril a jsou složeny ze spirálních vláken, jehož základní složkou je tau-protein
 - Tau-protein se normálně podílí na stavbě mikrotubulů, v tangles se nachází jeho abnormální forma, která je hyperfosforylovaná, která pak následně agreguje do klubek (tauopatie – viz otázka 28 a další)
 - Zvýšení tau proteinu je považováno za nespecifický marker neuronálního postižení, elevace fosfo-tau je relativně specifickou známkou pro AD
 - Hromadění fosfo tau proteinu vede k buněčné dysfunkci a k následné apoptóze a tento úbytek buněk je detekovatelný ve formě hypometabolizmu na funkčním vyšetření glukózový PET mozku (FDG-PET) a ve formě snížené perfúze na perfúzním SPECT
 - Následně je viditelný i ve formě lokalizované a později i generalizované atrofie na vyšetření MR a částečně i na CT mozku (atrofie hipokampů a parietálně)
- Dále je histologicky průkazný extracelulárně uložený beta amyloid, jehož depozita vytváří v mozku senilní plaky
 - Jsou to okrouhlé útvary zejména v mozkové kůře, hippokampu, podkorové šedi i v mozečku
 - Podkladem vzniku je pravděpodobně poškození metabolismu amyloidového prekurzorového proteinu (APP) s následným vznikem beta-amyloidu
 - Tvorba těchto plak začíná již v preklinickém stadiu AD a může předcházet začátek klinických známek choroby až 15 let
 - Proces ukládání detekujeme přes PET pomocí speciálních ligandů (florbetapir)

- V názoru na **patogenezi** Alzheimerovy nemoci se historicky objevují dvě základní hypotézy a tedy i dva tábory jejich příznivců
- Početně převažují tzv. „babtisté“, kteří mají za to, že klíčovým patogenetickým jevem při vzniku Alzheimerovy nemoci je **poškození metabolismu amyloidového prekurzorového proteinu s následným vznikem beta amyloidu**
- Druhou, menší skupinou, jsou tzv. „tauisté“, kteří za základní moment patogeneze Alzheimerovy nemoci považují **vznik neuronálních klubek s vadou v tau-proteinu**
- Vzájemný vztah a časová posloupnost změn amyloidu a tau proteinu je nejasná a původně převládající teorie, že beta-amyloid je primárním projevem a jeho ukládání spouštěčem celé kaskády změn zahajujícím neuropatologický proces AD, dostává trhliny ve světle nových zjištěných skutečností

Symptomatologie Alzheimerovy nemoci

Obecně, rozdělení, koncepce „ABC“

- Symptomatiku Alzheimerovy nemoci můžeme rozdělit na poruchy **kognitivní** a **nekognitivní**
- V tomto komplexním pojetí demencí a tedy i Alzheimerovy demence se ukazuje jako praktická koncepce „ABC“, kde je v souhrnu příznaků a potíží vnímána triáda: A = activities of daily living (aktivita denního života), B = behavioural changes (změny chování), C = cognition (kognitivní funkce), viz otázka 34

Kognitivní poruchy

- Mezi poruchy kognitivních funkcí řadíme:
 - **Poruchy paměti a učení**
 - **Poruchy zrakově-prostorových (vizuospaciálních) funkcí**
 - **Orientace a úsudku**
 - **Korových symbolických funkcí (afázie, agnozie, apraxie)**
 - **Exekutivních (výkonných) funkcí (organizování, následnost, abstrakce)**
- AD je typická plíživým začátkem a chronicky progredientním průběhem
- Porucha kognitivních funkcí typicky postihuje zpočátku paměť, především epizodickou, a porucha paměti je hlavním znakem této choroby
- Vlastní manifestní AD může být předcházena poruchou Mild Cognitive Impairment (MCI, mírnou kognitivní poruchou), kde dominuje porucha paměti, ale tato porucha nemá celkový charakter a hloubku demence a není narušena soběstačnost či aktivity
- Asi 60 % MCI progreduje postupně do AD, u dalších asi 10 % se rozvine demence jiné etiologie (DLB nebo frontotemporální demence či vaskulární demence) a asi 30 % MCI je dlouhodobě stabilní, a dokonce i malá část může být i zpět normalizována
- Poruchy paměti se projevují v **krátkodobé paměti a všípivosti**, kdy si pacienti nejsou schopni zapamatovat nové skutečnosti
 - Chybějící vzpomínky a nové skutečnosti mohou být někdy postupem času nahrazeny konfabulacemi, i když tyto nejsou typické pro AD

- Poruchy **vizuospaciálních funkcí** (zrakově-prostorové orientace) se mohou vyskytovat také v úvodu onemocnění a mohou i někdy předcházet poruchy paměti
 - Pacienti s tímto problémem selhávají v orientaci v dříve známých prostorech, selhávají také v testech kreslení např. překrývajících se pětiúhelníků, ciferníku hodin..., což je využíváno v různých testech na kognitivní dysfunkce
- Orientace je také porušena při **vnímání času**, pacient není schopen odhadnout denní dobu (využíváno např. v subtestu testu ADAS)
- Zpočátku jsou nemocní schopni náhledu na své postižení, postupně toto ale ztrácejí, nejsou schopni odhadnout své schopnosti, resp. míru svého selhávání, což přechází až do **anozognózie**, kdy pacienti nemají pocit, že by trpěli chorobou
- Zejména v počátečních stádiích AD může být většina potíží zakryta společensky přijatelným vysvětlením a chováním, čehož mnozí pacienti vědomě či nevědomě využívají
- Další poruchu, **poruchu plánování činnosti**, můžeme jako vedlejší nález pozorovat například u Testu hodin, kdy pacient může mít potíže s rozvržením jednotlivých kroků kresby od problémů s umístěním obrázku na plochu papíru, jindy naopak může perzistující schopnost plánování činnosti zakrýt poruchu vizuospaciálních funkcí, kdy si pacient rozvrhne obrázek umístěním čísel 12-6-9-3 v základních směrech ciferníku a doplnění zbytku čísel má pak zjednodušeno
 - Pokud takového pacienta následně vyzveme, aby kresbu zopakoval bez tohoto manévru a psal čísla za sebou, jak jdou v číselné řadě, pak selže

Nekognitivní poruchy

- Behaviorální poruchy se mohou objevovat bez další detekovatelné poruchy paměti či další neuropsychiatrické symptomatologie, to ale obvykle nenalézáme u Alzheimerovy nemoci, spíše je tento rys přítomen u frontotemporálních demencí
- Behaviorální poruchy můžeme definovat jako **jakékoliv chování** produkované pacientem, **které může znepokojoval pacienta či způsobovat potíže** pacientovi, pečovateli či jiným osobám v okolí pacienta
- Behaviorální poruchy zahrnují **toulání, agresivitu, poruchy příjmu potravy, apatie, agitace, dezinhibice, emoční inkontinence**, dále vokalizaci, afektivní poruchy (deprese či mánie), poruchy vnímání (halucinace, iluze), poruchy myšlení (bludy)
 - Pod názvem Behaviorální a psychologické poruchy u demencí (BPSD)
- Některé tyto poruchy jsou běžné, některé méně časté, ale prakticky všechny mohou s progresí choroby způsobovat potíže, které zhoršují kvalitu života pacienta a okolí
- Podle guidelines pro diagnostiku a léčbu AD je doporučeno vyšetřit na BPSD všechny pacienty s podezřením na AD, a to zejména vzhledem k tomu, jakou znamenají zátěž pro pacienta a jeho pečovatele, obvykle způsobují vyšší zátěž než samotná kognitivní porucha
 - Zjednodušeně řečeno, těžce dementní jedinec bude pro okolí a pečovatele akceptovatelný, pokud bude klidný a kooperující, oproti pacientovi se sklony k agresivitě, útěkům, společensky nepřijatelnému chování jako je koprolalie nebo defekace či mikce na veřejnosti či obecně mimo WC
- Apatie může mít vztah k těžšímu průběhu AD než jiné poruchy

- Obecně můžeme říci, že změny úrovně apatie nebo agitace či deprese mohou být výsledkem selektivních ztrát neuronů, nebo také výsledkem prostředí, změny pečovatele nebo choroby v rámci komorbidity či další medikace
- Např. pacient z naší ambulance trpící AD byl klidný a podrobný, měl svoji asistentku, kterou náhle na procházce fyzicky napadl
- Při bližším rozboru se zjistilo, že pacient měl před touto asistentkou jiného asistenta, kterého měl rád a dobře s ním vycházel, změnu pečovatele špatně snášel, a když mu opakovaně nová asistentka bránila v procházce v parku do místa, kde rád seděl na lavičce, došlo následně až po několika týdnech k náhlému agresivnímu chování, které navenek působilo jako nevyprovokované a bez hlubšího smyslu
- Pacient navíc trpěl depresí, která byla u něj léčena, v době změny pečovatele se tato porucha u něj prohloubila
- **Pro praktické potřeby a pro léčbu BPSD je vhodné je rozdělit na:**
 - Poruchy se vztahem k tělesným, zdravotním faktorům
 - Poruchy se vztahem k denním aktivitám a problematice kolem péče o pacienta
 - Poruchy související se samotnou podstatou Alzheimerovy nemoci.
 - Poruchy se vztahem k poruchám nálady, vnímání, myšlení (deprese, bludy, halucinace), poruchy osobnosti.
- **Poruchy se vztahem k tělesným, zdravotním faktorům** souvisejí s čtenějším výskytem dalších onemocnění ve vyšším věku, která přináší vyšší pravděpodobnost vzniku BPSD
 - Onemocnění jako jsou infekce, srdeční selhávání, dehydratace, plicní choroby, které mohou vyústit v mírné hypoxické stavy, mohou napomoci vzniku stavů zmatenosti až deliria
 - Bolest může být u pacientů s demencí podceněna (obtížné vyjadřování pacientů a neschopnosti popsat své stavy a potíže)
 - Léčba bolesti není často dostatečná ve snaze se vyhnout možným vedlejším efektům analgetik u dementních pacientů
 - V každém případě stojí za to vždy se zamyslet, zda pacient netrpí bolestí a zda je léčen vhodnými léky v dostatečných dávkách a vhodnými kombinacemi léků
- **Poruchy se vztahem k denním aktivitám** (oblékání pacienta za asistence pečovatele, hygiena, krmení, ale i hry, sledování televize a jiné)
 - Prakticky každý pečovatel si vytvoří určitý pracovní a osobní vztah k pacientovi a např. změna pečovatele a změna denního režimu, kterou nový pečovatel přináší, může být vnímána jako stresující nebo rušící či omezující
 - Stejně tak může být rušivě vnímána i změna režimu, jako je třeba umístění v denním stacionáři nebo v nemocnici
 - Následné reakce pacienta, které mohou být vyjádřeny prakticky ve všech oblastech symptomatologie BPSD, musí být adekvátně řešeny vhodným celkovým přístupem a ne jen omezením se na pouhý farmakologický zásah

- **Poruchy vycházející ze samotné podstaty Alzheimerovy nemoci** souvisí s mediátorovými změnami v mozku, tj. týkají se změn v systému acetylcholinu, ale i dopaminu, NA, serotoninu a dalších v následných kaskádách mozkových struktur
 - Z této představy vychází i poslední data z některých studií, kde podávání samotných kognitiv ze skupiny inhibitorů acetylcholinesterázy může zlepšovat BPSD a snižovat i další následnou medikaci antipsychotiky a antidepresivy
- Velká skupina BPSD má vztah k **poruchám nálady, vnímání, myšlení** (deprese, bludy, halucinace) a **poruchy osobnosti**
 - Depresivní porucha může být manifestována zejména změnami v denních aktivitách, například celkovou apatií nebo agitací, což mohou být jediné zjevné projevy deprese
 - Mánie se může projevit jako výrazně rušivé chování pacienta, je ale méně častá u pacientů s demencí než deprese
 - Pokud se objeví poruchy nálady jako součást demence, mohou být snadno zaměněny za jiné syndromy a jejich léčba může být velmi obtížná
 - Psychotické poruchy mohou zvýšeně vést k agresivnímu chování
 - Poruchy vnímání a myšlení jsou obvykle nepříjemné a rušivé, což může být masivně zhoršeno v kontextu celkové dezorientace
- Při vyšetření pacienta zaměřeném na BPSD musíme **zjistit celkovou anamnézu**
 - Pátráme po psychiatrickém onemocnění před dobou, kdy pacient začal trpět demencí, pátráme po depresi a psychotických příznacích, dále po dalších komorbiditách pacienta, pátráme po tom, zda se potíže projevují pouze při jednání s personálem nebo dalšími pacienty a není-li rušivé chování vázáno na určité osoby nebo situace, zda se spíše zhoršuje nebo zůstává stav stacionární, jaký je vztah a vliv prostředí na chování pacienta
 - Při vyšetření si musíme stále klást otázku, co se vlastně s pacientem děje, jaký je možný podklad jeho BPSD
 - Pokud je pacient farmakologicky tlumen ve svých projevech BPSD, měli bychom si také vždy klást otázku, zda je, a do jaké míry, tento zásah nutný, a zda nejde jen o omezení rušivých projevů vadících pečujícímu personálu
- Na poruchy typu BPSD jsou zaměřeny různé škálovací a vyšetřovací systémy, např. BEHAV-AD (Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease) nebo NPI (Neuropsychiatric Inventory)
 - Není možno v tomto textu podrobně rozebrat tyto systémy, ale struktura NPI nám může být osnovou při vyšetření na BPSD a může nám při něm pomoci klást vhodné otázky sobě i pacientovi, kterému chceme pomoci

Aktivity denního života

- Výše uvedené poruchy kognitivní i nekognitivní ústí do poruch aktivit denního života
- Postiženy jsou komplexní činnosti, jako je práce v zaměstnání, řízení auta, vaření, domácí práce, sebeobsluha, hygienické návyky a dovednosti, chůze
- ADL by měly být hodnoceny u všech pacientů, neboť jejich narušení – nesoběstačnost pacientů – je jedním ze základních kritérií pro stanovení syndromu demence
- Pacienti s MCI mají aktivity denního života nenarušeny

- Postupným vývojem choroby je pacient, pokud se dožije pozdních stadií AD, připraven o vzpomínky, o větší i drobné dovednosti, o orientaci časem i místem, není schopen opustit byt a pak ani místnost a posléze ani lůžko, nezřídka je časem připraven i o schopnost identifikovat jak sám sebe, tak své blízké v rámci agnosie, o schopnost naučit se i jednoduchou dovednost či vštípit si i jen drobnou vzpomínku, neschopen zformulovat myšlenku nebo vyjádřit své přání
- Je pak odkázán plně na své okolí, zejména pak s dalším rozvojem choroby, kdy je postižena už i jeho schopnost nezávislé hybnosti

Vyšetření pacienta s podezřením na Alzheimerovu nemoc

- Přes veškeré snahy není dosud znám spolehlivý marker zjistitelný v paraklinických vyšetřeních, ať již strukturálních či krevních či jiných, který by byl spolehlivý pro diagnosu AD, kromě biopsie mozku nebo diagnózy postmortem, i když již z klinického stavu a průběhu onemocnění jsme schopni diagnózu AD stanovit s vysokou pravděpodobností
- Při vyšetření pacienta je doporučeno vždy provedení **objektivního fyzikálního a neurologického vyšetření**
- Dále je nutné vyšetření se zaměřením na **psychické funkce**, zejména na ty **kognitivní**
- V běžné neurologické praxi se řídíme výsledkem vlastního rozhovoru s pacientem při odběru anamnézy a dále používáme testy MMSE a Test hodin, ACE-R, MoCA (viz výše)
- Pro běžné screeningové vyšetření Test hodin a MMSE postačují, tyto metody nemohou ale nahradit komplexní neuropsychologické vyšetření
- Běžné škálovací metody a testy používané u vyšetření u AD, a i ostatních demencí se opírají o testování **kognitivních funkcí, deprese, aktivit denního života, BPSD obecně a komplexních škál zasahujících více funkcí**
- Při vyšetření pacientů podezřelých na AD užíváme **CT** či **MRI mozku**
 - Tato vyšetření nám přímo nepotvrdí diagnosu AD, ale vyloučí jinou etiologii, zejména expanzivní intrakraniální procesy, (tumory, krvácení), a ischemické poškození mozku
 - Nebyly nalezeny jednoznačné specifické rysy patologie, na těchto vyšetřeních typické pro AD, obvykle je nalezena pouze kortikální a subkortikální atrofie mozku, která nemusí vždy korelovat s tíží klinického stavu
 - Na MRI můžeme sledovat objemy hippokampů a temporálních rohů postranních komor, kde je obvykle zjištěn největší rozsah atrofie, nejde ale o rutinní vyšetření → MRI není metodou, která by byla rutinně aplikována u každého pacienta s možnou AD nýbrž elektivně, zejména při nejasném CT
 - CT vyšetření je nutné provést u každého pacienta s podezřením na demenci nebo s již prokázanou poruchou splňující kritéria demence
 - Udává se, že CT mozku provedeného při podezření na demenci změní terapeutické postupy u těchto pacientů v 11 %, a to zejména zjištěním cévních změn, ale u dalších strukturálních nálezů
- Na EEG, které je často indikováno u pacientů s AD, můžeme nalézt nespecifické změny ve smyslu zpomalení základního rytmu do pásma delta až theta aktivity
- Z dalších funkčních vyšetření bychom se měli zmínit o vyšetření **PET** a **SPECT**

- Na těchto metodách můžeme zaznamenat **snížení metabolismu mozkové tkáně difuzně v šedé hmotě**, nálezy jsou ale nespecifické
- FDG PET a perfúzní SPECT jsou užitečné při odlišení frontotemporální demence od AD
- Dopaminergní SPECT je přínosný k odlišení demence s Lewyho tělísky, kde je pozitivní
- V poslední době je možnost **vyšetření β -amyloidu a τ -proteinu v likvoru**, ale dosud nebyla tato metoda sice přijata jako rutinní vyšetření, může být ale přínosná jako podpůrné kritérium pro stanovení diagnózy AD, kdy je zvýšená hladina celkového tau proteinu a fosforylovaného tau proteinu a snížena hladina amyloidu β -42 (A β -42)
- Stanovení **hladiny proteinu 14-3-3 a celkového tau proteinu** je doporučeno k vyloučení Jacob-Creutzfeldovy choroby u pacientů s rychle progredující demencí
- Rutinní vyšetření genotypu ApoE není doporučeno
- Diagnóza Alzheimerovy nemoci může být tedy stanovena až po vyloučení jiných etiologií demence a může být s nejvyšší přesností stanovena jen jako pravděpodobná Alzheimerova nemoc, a to za užití podpůrných výsledků z MR, SPECT a z likvoru

Farmakologická léčba Alzheimerovy nemoci

- V léčbě Alzheimerovy nemoci kombinujeme farmakoterapii a nefarmakologické přístupy; těžiště léčby je však v oblasti farmakoterapie
- U farmakologické léčby AD rozlišujeme léčbu **kognitivních poruch** a léčbu **nekognitivních poruch**
 - Toto rozdělení je zjednodušující a použijeme jej z didaktických důvodů, podle dnešních poznatků víme, že léčba tzv. kognitivity (inhibitory AchE) má pozitivní vliv i na nekognitivní poruchy u AD

Farmakoterapie kognitivních poruch

- Farmakologická léčba kognitivních poruch AD je cílena na patofyziologické procesy této choroby probíhající v postiženém mozku
- Farmakoterapie se často kombinuje ve snaze zasáhnout najednou více těchto patofyziologických pochodů a ovlivnit tak významněji postup a symptomatologii choroby
- Opakovanými klinickými studiemi byla prokázána a ověřena účinnost pouze u léčiv ze skupiny **inhibitorů acetylcholinesterázy (iAChE)** a u těžkých stádií AD byl prokázán efekt nekompetitivního blokátoru ionotropních over-aktivovaných N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamátergických receptorů, **memantinu**
- iAChE ovlivňují porušenou acetylcholinergní transmissi u AD bloádou degradace Ach + ovlivňují tvorbu β -amyloidu, na jehož tvorbě se podílí mozkové cholinesterázy
 - **Rivastigmin, galantamin, donepezil** – lehká a středně těžká stádia AD
 - **Memantin** – těžká stádia AD

Farmakoterapie nekognitivních poruch – léčba BPSD

- Ve farmakologické léčbě BPSD je rozlišována především léčba **deprese, psychotických příznaků, agresivity a anxiety**
- Farmaka ze skupiny iAChE a memantin (mírně) zlepšují symptomy BPSD, což dokazuje souvislost s patfyz neurodegenerativního onemocnění AD
- Pokud nedojde ke zlepšení pacienta po nasazení kognitivní farmakoterapie, pak je nutné zvážit další postupy – nejdříve nefarmakologické postupy (úprava prostředí a přístupu k pacientovi, odstranění případné provokující příčiny, provést vyšetření na možné komorbiditu a jejich léčbu – biochemie, KO, fyzikální vyšetření)
- **Léčba deprese**
 - V léčbě deprese u AD jsou farmakem první volby antidepresiva ze skupiny **SSRI** (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu)
 - Jedná se o **citalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin**, nejvíce používaným SSRI je v této indikaci **sertralin**
 - Můžeme také v indikovaných případech použít antidepresiva ze skupiny **inhibitorů monoaminoxidasy-A (RIMA) moclobemid**, nebo ze skupiny **antidepresiv 4. generace**, jako jsou např. **mirtazapin, venlafaxin**
 - V léčbě deprese v rámci BPSD je často využíván **trazodon**
 - Jde o specifické serotonergní antidepresivum charakterizované mírnou inhibicí zpětného vychytávání serotoninu a silnou bloádou serotoninových receptorů typu 5-HT 2A
 - Antidepresivum, anxiolytikum, pozitivně ovlivňuje poruchy spánku
 - V zásadě se vyhýbáme lékům, které mají **anticholinergní aktivitu** a které tak mohou zhoršit kognitivní deficit nebo působit jako delirogeny
 - Z těchto důvodů zásadně neužíváme antidepresiva ze skupiny **tricyklických antidepresiv** (amitriptylin, dosulepin)
 - U nejčastěji používaných SSRI antidepresiv je třeba pozornosti stran možného nežádoucího účinku provokace **hyponatrémie**, proto je vhodná alespoň v úvodu podávání a pak občasná monitorace plazmatických hladin sodíku
 - Objevují se rovněž informace o možných nežádoucích účincích citalopramu ve smyslu možného rizika **provokace** či **zhoršení** již existujících **převodních srdečních poruch**, proto je vhodné EKG v úvodu podávání citalopramu
- U poruch BPSD spojených s **agresivitou, agitovaností, desinhibicí, neklidem nebo s poruchami vnímání a myšlení**, užíváme tzv. **atypická antipsychotika**
 - Klasická antipsychotika (haloperidol, chlorpromazin) jsou u pacientů s AD nevhodná pro jejich neselektivitu, zejména jejich anticholinergní efekt, navíc oproti atypickým antipsychotikům jsou zatížena četnějším výskytem extrapyramidových polékových komplikací (polékový parkinsonský syndrom) díky své vyšší afinitě k bloádě dopaminergních receptorů ve striatu oproti receptorům v limbickém systému v porovnání s receptorovou aktivitou atypických antipsychotik
 - Z atypických neuroleptik byly testovány dle údajů z literatury především **tiaprid, risperidon, olanzapin**
 - Údajně bohužel zvyšují riziko cerebrovaskulárních a KVS onemocnění

- **U poruch spánku a při anxiety** používáme často přiměřené dávky **atypických neuroleptik**, a to ve snaze vyhnout se užití benzodiazepinů, u kterých je zvýšené riziko zhoršení poruch paměti a celkově zhoršení stavu kognitivních funkcí u AD
 - Benzodiazepiny zvyšují útlum a zhoršují i stabilitu a poruchy chůze a zvyšují riziko pádů a kraniocerebrálních poranění

Léčba nefarmakologická

- Nejdůležitější je neustálá stimulace pacienta a **konfrontace pacienta s okolní realitou**
- Rehabilitační programy pro pacienty s AD jsou zaměřeny na kognitivní a fatické funkce, důraz je kladen na paměť a reedukace základních aktivit běžného života
- Je vhodné mít nápisy na fotografiích s členy rodiny, pokud je nepoznává, vhodné je mít kalendář poblíž lůžka, nejlépe takový, kde na jednotlivých listech je pro lepší orientaci uvedeno pouze datum současného dne
- Pokud pacient zapomíná provést některé úkony, event. pro jejich neprovedení může nastat ohrožení pacienta, musí být daná rizika omezena nápisy apod., např. „zkontrolovat, zda je zavřen plyn po vaření“, „zavřít vodu po umytí“...
- Samozřejmě, pokud pacient provádí úkony či produkuje chování, které je pro něj nebezpečné, je nutno vždy zvážit zvýšený dohled nad ním, event., pokud je možno, i péči denní asistence, nebo docházení do denního stacionáře
- Pokud je pacient nadále doma alespoň částečně nezávislý, ale zapomíná na některé, zejména opakující se aktivity, je vhodné použít různých časovačů či elektronických upomínkovačů a diářů, a to jak pro užívání léků, tak pro aktivity další s připomínkami, např. že má jít na procházku se psem, zatelefonovat členovi rodiny apod
- Cvičení paměti můžeme provádět za pomoci publikací, které pro tyto účely jsou již dnes na našem knižním trhu, můžeme si pomoci ale i jednoduchými hrami jako karty
- Pexeso je poměrně oblíbené a jednoduše se v této hře pacientovi dává zátěž výběrem přiměřeného počtu dvojic karet; daleko lepší než vyplňování křížovek
- Cvičení paměti a celá kognitivní rehabilitace má u demencí neurodegenerativní etiologie spíše u lehčích stádií demence
- Označení věcí, které pacient zapomíná nebo nepoznává, neustálé ale laskavé a nenásilné připomínání zapomínaných skutečností může pacientovi snížit hladinu úzkosti, která může být zvýšena ve strachu ze selhání a obecně z nejistoty. Toto snížení napětí a úzkosti může následně zvýšit výkonnost pacienta a zlepšit jeho koncentraci a výkon v paměťových funkcích

Péče o pečovatele pacientů

- AD je choroba, která postihuje celou rodinu a blízké pacienta
- Pečovatelé jsou vystaveni extrémní psychické a fyzické zátěži, ze které nezdědka nemají úniku po celých 24 hodin každý den v týdnu
- Nemálo je často i zátěž finanční, pečovatelé pacientů s AD často ztrácejí zaměstnání
- Pečovatelé jsou vystaveni riziku vyčerpání a zejména deprese, která pak vyžaduje psychiatrickou, a i psychoterapeutickou intervenci

36 – Vaskulární demence

Patofyziologie a symptomatologie vaskulární demence (VD)

- Demence se rozvíjí na podkladě **cévního postižení mozku**
- Dochází ke zhoršování intelektuálních funkcí, které interferují s aktivitami denního života a není způsobeno jen vlivem zhoršeného fyzického stavu po CMP
- Podkladem VD je anamnéza cerebrovaskulárního onemocnění či přímo již známky prodělané CMP
- Může jít o tzv. strategicky lokalizovaný infarkt mozkové tkáně vedoucí k demenci, kde je důležité jeho umístění v mozkové tkáni než přímo objem postižené tkáně
- Pokud nejsou pacienti s VD postiženi strategickým infarktem, nacházíme na CT a MRI změny cévní etiologie v bílé hmotě hemisfér obvykle obkružující postranní komory
- Ke splnění kritérií VD je nutný určitý rozsah a objem takto postižené mozkové tkáně
- U pacientů s VD jsou přítomny neurologické příznaky cerebrovaskulárního onemocnění a je časová souvislost a vzájemný vztah demence s cerebrovaskulární chorobou – **k rozvoji demence dochází během 3 měsíců po CMP**
- Symptomatologie vaskulární demence se liší **dle základního typu cévního postižení mozku**, viz typologická klasifikace níže
- Pro vaskulární demence je typický zejména **fluktuující** (= kolísavý) **průběh**, jsou časté změny v obraze kognitivních a nekognitivních poruch, průběh je „**schodovitý**“ s takto postupnou **kolísavou progresí** v závislosti na vzniku nových mozkových infarktů
- Často bývá přidružena **depresivní porucha**, zejména epizodicky
- Udává se, že u vaskulární demence často **zůstává** na rozdíl od AD **poměrně dlouho zachována osobnost**, a to i s náhledem na chorobu
- Nemusí být dlouho splněna kritéria pro syndrom demence i přes přítomnost kognitivní poruchy, proto se vedle pojmu vaskulární demence používá i termín **vaskulární kognitivní deficit**
- U pacientů bývají **časté ložiskové neurologické nálezy**, včetně postižení hlavových nervů, hemiparéz, pyramidových iritačních jevů, mozečkové příznaky, poruchy chůze, afázie, apraxie atd., častá je inkontinence již v časných stádiích, často můžeme nalézt obraz pseudobulbární obrny
- Z přidružených onemocnění můžeme nalézt **choroby**, které **vedou k cévním postižením** (AH, dyslipidémie, DM, nikotinismus...), anebo **onemocnění**, která jsou naopak **důsledkem cévního postižení** (chronická ICHS – ať už s AP nebo přímo s prodělaným AIM – dále bérkové vředy, poruchy zraku v rámci mikroangiopatie...)
- Typologicky rozeznáváme vaskulární demence:
 - **Demence při mikroangiopatii**
 - **Subkortikální ischemická leukoencefalopatie** (historicky Binswangerova nemoc) v důsledku hypertenzní mikroangiopatie mozkových tepének
 - **Amyloidová angiopatie**

- Demence je především subkortikálního typu, v popředí je porucha **exekutivních funkcí** a poruchy **chůze** (tzv. „lower body parkinsonism“, parkinsonismus dolní poloviny těla), **dysartrie**, někdy **sfinkterové potíže**
- 1. **Demence při strategicky umístěném mozkovém infarktu**
 - Kortikální strategicky umístěné infarkty:
 - Frontální lalok – rozvoj afázie, imitační apraxie, dezinhibice či apatie
 - Hipokampální léze – rozvoj amnézie
 - Gyrus angularis – rozvoj konstrukční apraxie
 - Parietální kůra – rozvoj apraxie, anozognózie, neglect syndrom, porucha zrakově-prostorových funkcí
 - Subkortikální strategicky umístěné infarkty:
 - Oboustranná thalamická léze – rozvoj těžkého dysexekutivního syndromu a osobnostní změny
- 2. **Multiinfarktová demence (opakované mozkové infarkty)**
 - Opakované iktu s drobnějším nebo rozsáhlejším poškozením tkáně
 - U jednotlivých pacientů se deficity liší (kombinace afázie, apraxie, dysartrie, poruchy plánování, úsudku, chování)
 - Téměř vždy přítomny **ložiskové neurologické příznaky** typu hemiparézy, poruch čítí, kmenové symptomy, extrapyramidové symptomy
 - Progrese má schodovitý ráz odpovídající postupně se objevujícím iktům
- 3. **Demence při mozkové hypoperfúzi**
 - Jde o důsledek srdeční zástavy, výrazné hypotenze či ischemie hraničních oblastí povodí mozkových tepen při hypotenzii a hypoperfúzi mozku
- 4. **Demence při mozkovém krvácení včetně krvácení subarachnoidálního**
- 5. **Demence v důsledku jiných vaskulárních mechanismů, kombinací uvedených mechanismů nebo neznámých mechanismů**
- 6. **Hereditární vaskulární demence**
 - Existuje řada genetických forem onemocnění, nejčastější je CADASIL (autozomálně dominantně dědičná mozková angiopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií) s detekovatelnou mutací v genu NOTCH3 na 19. chromozomu
 - Obraz progredující vaskulární demence převážně subkortikálního charakteru s prvními projevy často v 5.-6. deceniu i dříve
 - Diagnosticky je přínosná kožní biopsie s průkazem intravaskulárních depozit (v hladké svalovině cévní stěny) pomocí monoklonálních protilátek proti proteinu Notch3 a průkazem patognomického ganulárního osmiofilního materiálu (GOM) v ultrastrukturálním elektron-mikroskopickém vyšetření, možné je i molekulární genetické vyšetření genu NOTCH3.
- Tradičně se užívá od roku 1974 k rozlišení vaskulární demence a Alzheimerovy nemoci Hachinskiho ischemické skóre, není ale vhodné pro rozlišení smíšené demence
 - Jde o dotazník příznaků typických pro vaskulární onemocnění mozku, čím vyšší je skóre, tím je pravděpodobnější diagnóza vaskulární příčiny demence, vaskulární demence se obvykle považuje za pravděpodobnou při cut-off skóre nad 7 bodů (náhlý začátek, anamnéza iktu, průkaz AS, fluktuace, AH...)

- Se vzrůstajícím věkem vzrůstá incidence a prevalence vaskulárních onemocnění, nemoc častější u mužů (muži více kouří a pijí, méně dbají o svůj zevnějšek a také méně cvičí, méně dodržují zásady správné výživy...)

Epidemiologie

- Z prací z roku 1999 a z tzv. projektu Kungsholmen longitudinální studie na populaci 2368 osob narozených před rokem 1913 sledovaných v letech 1987-2000 vyplývá, že prevalence (počet případů onemocnění v celé zkoumané populaci) vaskulární demence v rozmezí 75-90 a více let je u mužů 1,5-11,1 % a u žen 1,3-7,7 %

Léčba

- Důležitá je **léčba interkurentních onemocnění**, která zvyšují rizika cerebrovaskulárního onemocnění a jsou zvýšeně přítomna u pacientů s cévním postižením mozku, zejména AH, ICHS, DM, obezita, dyslipidémie
- Dále jsou používána **farmaka**, která mohou zabraňovat vzniku nových mozkových ischemií, v této oblasti terapie jsou dle indikačních kritérií používána **antikoagulancia a antiagregancia** (viz otázky na cerebrovaskulární onemocnění mozku)
- Nootropika (piracetam, extrakt z Gingko biloba, nycergolin...) neměla prokázanou významnou účinnost
- Prokázán byl pozitivní efekt **inhibitorů acetylcholinesterázy** (donepezil, galantamin a rivastigmin), tyto léky jsou ale zatím používány pouze u AD a rozšíření jejich indikace i na vaskulární demenci zatím nebylo schváleno
- Vyvarovat bychom se měli silných vazodilatací, která mohou vést k tzv. **steal fenoménu**, fenoménu krádeže, kdy při vazodilatačním efektu dojde ke snížení průtoku oblastí stíženou ischemií, neboť vazodilatace nastane jen u nepostižených, zatím normálně reagujících cév, ale oblast s ischemií vazodilatací není ovlivněna
- Nefarmakologické postupy jsou obdobné jako u Alzheimerovy nemoci

37. MIGRÉNA – DEFINICE, PATOFYZIOLOGIE, DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA A ZÁKLADNÍ FORMY

Bolest hlavy – úvod:

- patří mezi nejčastější obtíže, pro které nemocní vyhledávají lékaře
- bolesti hlavy jsou obtížemi, které představují široké spektrum onemocnění s odlišnou etiologií, patogenezí a biologickým významem pro organismus
- stanovení diagnózy rozhodujícím způsobem napomáhá kvalitně a dostatečně podrobně odebraná anamnéza, která je časově náročná a vyžaduje dobrou znalost charakteristik jednotlivých typů bolestí
- prvním krokem v diferenciální diagnostice by mělo být rozlišení **primárních bolestí hlavy** (bez nálezu organického podkladu) od **sekundárních** (vzniklých jako projev organického postižení mozku nebo jiných tělesných systémů)
- rozlišení primární a sekundární bolesti hlavy je zásadní pro další diagnostický a terapeutický postup

Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-3 beta)

I. PRIMÁRNÍ BOLESTI HLAVY

1. Migréna
2. Tenzní typ bolestí hlavy
3. Trigemínové autonomní bolesti hlavy
4. Další primární bolesti hlavy

II. SEKUNDÁRNÍ BOLESTI HLAVY

5. Bolest hlavy v souvislosti s úrazem hlavy a/nebo krku
6. Bolest hlavy v souvislosti s cévním postižením (onemocněním) v kraniální nebo cervikální oblasti
7. Bolest hlavy v souvislosti s nitrolebním postižením (onemocněním) jiné než cévní etiologie
8. Bolest hlavy v souvislosti s užitím farmakologicky účinné látky nebo s jejím vysazením
9. Bolest hlavy v souvislosti s infekcí
10. Bolest hlavy v souvislosti s poruchami homeostázy
11. Bolest hlavy nebo v obličeji v souvislosti s (neúrazovým) postižením lebky, krku, očí, uší, nosu, paranasálních dutin, zubů nebo dutiny ústní
12. Bolest hlavy v souvislosti s duševní (psychiatrickou) poruchou

III. BOLESTIVÉ KRANIÁLNÍ NEUROPATIE, DALŠÍ BOLESTI HLAVY A V OBLIČEJI

13. Bolestivé kraniální neuropatie a jiné bolesti v obličeji
14. Jiné bolesti hlavy (v tomto systému neklasifikované nebo neurčené)

- mezi jednotlivými typy jsou velké rozdíly v etiologii a patogenezí vzniku bolestí
- bolestivými strukturami v oblasti hlavy jsou: kůže, podkoží, periost, perikraniální svaly, mozkové obaly, mozkové cévy, hlavové nervy se senzitivní funkcí, struktury oka a ucha se senzitivní inervací, zuby, periodontální struktury a sliznice dutiny ústní a paranasálních dutin – zdrojem bolesti konkrétně u migrén = **trigemínovaskulární systém** (vlákna horní větve trojklaného nervu (n. ophthalmicus), která jsou v kontaktu s mozkovými a durálními cévami)

- u bolestí tenzních se stávají zdrojem nocicepce nervová zakončení v perikraniálních svalech, které jsou ve zvýšeném tonu
- u tenzního typu, u něhož nejsou příčinou rozvoje bolesti tyto svaly, se předpokládá multifaktoriální vznik, včetně faktorů psychogenních
- Cluster headache a autonomní bolesti hlavy jsou vyvolány aktivací trigeminu
- může docházet k jejich kombinacím - např. migrén s tenzním typem bolestí hlavy
- u sekundárních bolestí hlavy se většinou dají odvodit zdroje nocicepce, kde u části z nich, spojených s bolestmi v krčním úseku páteře, hrají významnou roli zadní kořeny okcipitálních nervů
- na bolestech na zadní stěně hltanu a v oblasti ucha se podílejí vlákna n. glossopharyngeus a nervus vagus, která přispívají k inervaci dury v zadní jámě lebni

Klinická diagnostika bolestí hlavy:

- prvním a nejvýznamnějším krokem pro stanovení diagnózy je systematicky a pečlivě odebraná anamnéza, nejen o současných obtížích, ale i podrobná osobní anamnéza s údaji o dosavadní farmakoterapii (jak pro aktuální obtíže, tak i pro další onemocnění), významné jsou i údaje o psychosociálních faktorech vyšetřované osoby
- anamnestické dotazy musí být cílené, aby odpovědi na ně podaly co nejpřesnější obraz bolestí hlavy vyšetřovaného pacienta

Anamnestické dotazy u bolestí hlavy:

Odkdy Vás bolí hlava? Kde Vás hlava bolí – na jednom místě nebo se místa bolesti střídají? Jak jsou bolesti silné (mírné – středně silné – silné – nesnesitelné)? Případně jakou intenzitu dosahují na škále 0-10? Čemu se dají přirovnat a jakou mají kvalitu (ostrá, bodavá, tepavá, bušivá, svíravá, rozpínavá, jako na rozskočení, jako by něco prasklo v hlavě, ...). Trpíte jedním nebo několika druhy bolestí hlavy? Jak často se objevují? Jak dlouho trvají, když se objeví? Dá se říci, čím jsou vyvolávány? Po čem se zhoršují? Po čem se zmírňují nebo ustupují? Jsou spojeny s jinými obtížemi (bolesti krční páteře, zvýšení krevního tlaku, úraz hlavy nebo krční páteře, ...)? Jsou horší při tělesné zátěži? Jsou vyvolávány psychickými podněty nebo stresem? Bývají doprovázeny nevolností nebo zvracením? Vadí během bolestí hlavy světlo nebo zvukové podněty? Ustupují po ulehnutí nebo po spánku? Jaký vliv má alkohol, popř. menstruační cyklus a hormonální antikoncepce na bolesti hlavy? Popsaný soubor otázek umožňuje částečně *odlišit primární bolesti hlavy od sekundárních*. A je výhodný pro orientaci mezi jednotlivými typy primárních bolestí hlavy, viz. níže.

MIGRÉNA

Klasifikace migrény (upraveno dle ICHD -3 beta)

1. MIGRÉNA
 - 1.1 Migréna bez aury
 - 1.2 Migréna s aurou (mezi klinicky významné podtypy migrény s aurou patří: familiární hemiplegická migréna a aura bez bolestí hlavy)
 - 1.3 Chronická migréna
 - 1.4 Komplikace migrény (sem patří např. migrenózní status a migrenózní infarkt mozku)
 - 1.5 Pravděpodobně migréna
 - 1.6 Epizodické syndromy, které mohou být spojeny s migrénou (např. cyklické zvracení, abdominální migréna...)

Charakteristiky jednotlivých typů migrény

- migréna představuje 2. nejčastější primární typ bolestí hlavy, který má prevalenci u evropských žen kolem 15-20 %, u mužů je asi 3-4krát méně častý

Migréna s aurou i bez aury

- se obvykle poprvé objevují u dívek v době kolem menarche
- bolest hlavy často bývá jednostranná (hemikranie)
- více či méně pravidelné střídání polovin hlavy s bolestí
- u části nemocných (přibližně u 30 %) však mohou být bolesti hlavy u migrény difúzní
- z časového hlediska by neléčená migrenózní epizoda měla trvat mezi 4 až 72 hodinami
- většina pacientů uvádí trvání alespoň některých epizod po dobu delší než jeden den. - vlastní bolest bývá popisována jako tepavá (pulzující), bušivá, někdy dokonce „jako hlava na rozskočení“
- intenzita bolestí v neléčeném záchvatu je středně silná až silná, dle VAS 6-9/10bb – typické jsou průvodní znaky – zvýšená citlivost na světelné podněty (fotofobie), na zvukové podněty (fonofobie) a její zesilování při změně polohy těla nebo při fyzické činnosti
- dalším charakteristickým rysem migrén je **nausea**, často spojená se zvracením
- nejvyšší intenzita bývá obvykle první den záchvatu, kdy v dalším dnu nebo dvou dnech bolesti i průvodní příznaky ustupují (terminální fáze záchvatu)

- Fázy:

1. fáze prodromální

- trvající od několika hodin po několik dnů, kdy pacienti popisují změny nálady, podrážděnost, změnu chuti na jídlo (odpor vůči některým pokrmům, nebo naopak zvýšená chuť například na sladkosti)
- nadměrná zbytočná aktivita

2. aura

- vyskytuje asi u 20 % migreniků ve formě ložiskových neurologických projevů s variabilním klinickým obrazem

- diagnostické kritérium pro migrénu s aurou:

- alespoň 1 příznak aury se rozvíjí déle než 4 min., více symptomů se překrývá
- žádný příznak netrvá déle než 1 hod.
- mezi koncem aury a začátkem bolesti je max 1hod.
- alespoň 2 záchvaty s aurou

= obvykle se objevuje před rozvojem bolestí hlavy, méně často i v jejím průběhu, a trvá minuty až desítky minut

- **zraková** (vizuální) = nejčastější je aura kdy pacienti popisují barevné jiskřičky (scintilace), záblesky (fosfény), fragmentaci obrazu („jako rozbité zrcadlo“), nebo výpadky zorného pole (skotomy), které se mohou v průběhu času dokonce měnit
- **senzitivní příznaky** (parestázie, hypestézie a další) s rozdílnou lokalizací, nejčastěji faciobrachiálně
- vzácněji jsou příznakem aury **přechodné poruchy řeči**
- **jiné (paréza)**

TAB. 1. Diagnostická kritéria pro migrénu bez aury (upraveno dle ICHD-3, 2018).

A: nejméně pět atak splňujících kritéria B–D
B: trvání jednotlivé ataky bez léčby nebo při nedostatečné léčbě 4–72 hodin
C: bolesti hlavy splňují alespoň dvě z následujících podmínek: 1. jednostranná lokalizace 2. pulzující charakter 3. střední a silná intenzita 4. akcentace fyzickou aktivitou
D: přítomnost alespoň jednoho z následujících příznaků: 1. foto- a fonofobie 2. nauzea/zvracení
E: nebylo prokázáno jiné onemocnění

TAB. 2. Diagnostická kritéria pro migrénu s aurou (upraveno dle ICHD-3, 2018).

A: nejméně dvě ataky splňující kritéria B–D
B: jeden a více plně reverzibilních příznaků aury: 1. zrakové 2. senzitivní 3. řečové/jazykové 4. motorické 5. kmenové 6. retinální

- migrenózní aura nemá motorické zánikové projevy, hemiparéza/hemiplegie je typickým příznakem řídce se vyskytujících hemiplegických migrén

3. fáze vlastní bolesti

- se často rozvíjejí již v časných ranních hodinách, resp. pacient se s nimi probouzí
- faktory provokující migrénu: menstruace, požití i malého množství alkoholu, některá aromatická nebo kořeněná jídla, negativní psychické faktory, resp. ukončení působení psychické zátěže (tzv. víkendové bolesti hlavy)
- frekvence záchvatů je u jednotlivých pacientů velmi odlišná
 - tento faktor rozhoduje o tom, zda bude zahájena léčba symptomatická/akutní (k potlačení již probíhající epizody), nebo léčba profylaktická/preventivní.
- kritérium pro zahájení profylaktické terapie: více jak tři silné záchvaty migrény za měsíc, s trváním jedné ataky déle než 48 hodin, intolerance nebo kontraindikace symptomatické léčby

Familiární hemiplegická migréna

- je skupinou onemocnění s autozomálně dominantním typem dědičnosti a charakterizovanou přechodnou obrnou na jedné polovině těla, kdy se obdobný tranzitorní motorický deficit objevil i u dalšího pokrevního příbuzného, většinou na stejné straně
- V současnosti, dle nalezené genetické mutace, rozlišujeme několik typů tohoto onemocnění:
 - *Familiární hemiplegická migréna typ 1 (FHM1)* mutace genu CACNA1A (kóduje kalciový kanál) na 19. chromozómu
 - *Familiární hemiplegická migréna typ 2 (FHM2)* mutace genu ATP1A2 (kóduje K/Na-ATPázu) na 1. chromozómu
 - *Familiární hemiplegická migréna typ 3 (FHM3)* mutace genu SCN1A (kóduje Na kanál) na 2. chromozómu
 - *Kmenová (dříve bazilární) migréna* má přechodné příznaky postižení mozkového kmene, mezi něž patří vertigo, ataxie, dysartrie, tinnitus, diplopie a jejich kombinace.

Chronická migréna

- se objevuje po více jak 15 dnů v měsíci, a to nejméně po tři po sobě následující měsíce
- fenotypově jde o kombinaci migrény a tenzních bolestí hlavy

Migrenózní status

- představuje situaci, kdy záchvat, nebo rychle po sobě se opakující záchvaty trvají více než 72 hodin

Komplikace migrény:

- status migrenosus = migrenózní záchvat trvající déle než 3 dni
- migrenózní infarkt= velmi vzácně, trvající několik dní, kdy dojde k ischemizaci mozkové tkáně i přes léčbu
- PABI = bez bolesti hlavy, ale s perzistujícím zničeným viděním (i několik měsíců), ultra vzácně

38. LÉČBA MIGRÉNY –základní principy, akutní léčba, profylaktická léčba, nové léčebné možnosti

Léčba migrény

- migréna je celoživotní chronické onemocnění
- léčbou se můžeme pokusit modulovat průběh a intenzitu projevů choroby
- základem terapie migrény: je pokus o odstranění spouštěcích faktorů, úprava životosprávy, režimu spánku, dietních návyků
- akutní léčba se liší podle tíže a frekvence záchvatů u jednotlivého pacienta
- u lehčích epizod:

- Běžné nekombinované analgetika obsahujícími např. kyselinu acetylsalicylovou nebo paracetamol.
- nesteroidné antiflogistika – ibuprofenu, indometacinu, nimesulidu a dalších
- aplikace prokinetik/antiemetik (metoclopramid, thiethylperazin) = čímž dosáhneme lepší evakuace žaludku, zvýšení resorpce podávaných analgetik a potlačení nauzey a zvracení

- u středně těžkých a těžkých záchvatů:

- terapie specifickými antimigreniky agonisty 5 hydroxytriptaminových (HT) receptorů tzv. **triptany**
 - triptany blokují uvolnění substance P a CGRP pomocí presynaptické blokády 5HT_{1B}/5HT_{1D} (5HT_{1F}) receptorů na periférii trigeminovaskulárního komplexu, a v zadních rozích, čímž brání rozvoji neurogenního zánětu a extravazaci plazmatických proteinů
 - prostřednictvím stimulace 5-HT_{1D} působí vazokonstrikci meningeálních, durálních, piálních a cerebrálních cév
 - 7 druhů: **sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, eletriptan, rizatriptan, frovatriptan, almotriptan** – dostupné v ČR
 - nejdostupnější sumatriptan (cenovo naj)
 - vedlejší účinky: návaly tepla a tlaku na hrudi, krku a hlavy, pocity stahování hrdla, parestézie v okolí úst, hrudní pro symptomy „chest symptoms, spavost, malátnost a závratě

!!! 5HT_{1B} receptorů přítomny v koronárních tepnách =mezi absolutní kontraindikace podání patří akutní infarkt myokardu, Dalšími jsou Prinzmetalova angina, dekompenzovaná arteriální hypertenze a stavy po ischemické cévní mozkové příhodě!!!

- profylaktická léčba: uvažujeme v případě tří a více migrén v měsíci nebo při těžkých, několik dní trvajících záchvatech, které špatně reagují na akutní léčbu + u pacientů s kontraindikacemi akutní terapie

- **antiepileptika** = nejčastější s neuromodulačním efektem (valproát 300-900 mg, topiramát 25-150 mg), antidepresiva (tricyklika – amitriptylin 25-75 mg, SNRI - venlafaxin 70-75 mg), z antihypertenziv pak betablokátory (metoprolol 25-100 mg
- užívá se denně, obvykle minimálně šest i více měsíců.
- začínáme vždy nízkou dávkou na večer; dávku postupně zvyšujeme, dokud nedosáhneme účinnosti (do stropové dávky) nebo nedojde k výskytu vedlejších účinků

- injekční aplikace **anabulotoxinu** 155-195 IU do oblasti skalpu a šíje podle přesně stanoveného paradigmatu studie PREEMPT vždy ve 12týdenních cyklech
- **neurostimulaci okcipitálních nervů**= u farmakorezistentních pacientů s každodenními bolestmi hlavy
- **humánní monoklonální protilátky proti CGRP či jeho receptoru**
-erenumab, galcanezumab (už sú na trhu)

39. CHRONICKÉ FORMY BOLESTÍ HLAVY – MEDICATION OVERUSE HEADACHE, TENZNÍ TYP BOLESTÍ HLAVY

ÚVOD: viz otázka č. 38

Tenzní typ bolestí hlavy

Klinický obraz:

- nejčastější primární bolest hlavy bez přesně stanovené prevalence, neboť takřka každý člověk tento druh bolestí hlavy prožije
- odlišnost od migrén: bolesti hlavy jako difúzní (oboustranné), nebo jako svíravé (jako stažení hlavy čelenkou/obručí nebo těsnou čepicí), případně jako tlakové nebo rozpínavé hlavně na vertexu hlavy
 - někteří nemocní si stěžují i na citlivost vlasů při dotyku nebo při česání. Jejich intenzita je, na rozdíl od migrén, mírná nebo střední, dle VAS 3-4/10bb.
 - rozvíjejí se až v průběhu dne; nejsou zhoršovány tělesnou aktivitou
 - nebývá nauzea nebo zvracení.
- rozdělují se podle dvou kritérií
 - podle frekvence výskytu
 - podle přítomnosti zvýšeného napětí perikraniálního svalstva
- dělení podle četnosti výskytu
 - **epizodická tenzní bolest hlavy s nízkou frekvencí** (méně než jednou za měsíc nebo méně než dvanáctkrát do roka)
 - **častá epizodická tenzní bolest hlavy** (více jak jeden a méně než 15 dní v měsíci, nejméně po dobu tří měsíců)
 - **chronická bolest hlavy tenzního typu** (po více jak 15 dnů v měsíci, nejméně po dobu tří měsíců). Každý z uvedených podtypů se dále dělí podle přítomnosti palpační citlivosti žvýkacích svalů, m. frontalis, m. sternocleidomastoideus, m. splenii a horní části m. trapezius.

Léčba tenzních bolestí hlavy:

- léčba epizodických a chronických tenzních bolestí hlavy se liší
- u epizodických bolestí s nižší frekvencí (není tak velké riziko rozvoje tolerance a závislosti)
 - běžně podávají **analgetika-antipyretika** (acetylsalicylová kyselina, paracetamol, metamizol v dávkách kolem 750-1000 mg jednorázově)
 - **nesteroidní antirevmatika** (ibuprofen 200-800 mg, ketoprofen 25 mg, diclofenac 12,5-100 mg, naproxen 375-550 mg).
!!!dlouhodobé, pravidelné užívání analgetik není racionální pro vysoké riziko vzniku závislosti a nežádoucích účinků typických pro tuto lékovou skupinu (nejčastěji gastrointestinální krvácení a rozvoj bolestí hlavy z nadužívání)!!!!
- u chronických forem tenzní bolesti
 - profylaktická léčba: tricyklická antidepresiva (amitriptylin 30-75 mg)
 - venlafaxin 150 mg a mirtazapin 30 = léky 2. volby řadíme

Bolesti hlavy v souvislosti s užitím farmakologicky účinné látky nebo s jejím vysazením

- základním předpokladem pro stanovení správné diagnózy dostatečně pečlivá farmakologická anamnéza a znalost nežádoucích účinků lékových skupin a jednotlivých léků, které vedou k rozvoji těchto bolestí
- častá příčina : např. medikamenty s vazodilatačním efektem
 - poměrně běžné jsou bolesti hlavy po nasazení nitrátů.
 - ***bolesti hlavy vyvolané nadužíváním akutní analgetické medikace a triptanů*** = u pacientů s chronickými formami primárních bolestí hlavy např. tenzní cefaleou nebo frekventní migrénou
- většině případů dochází k rozvoji chronických denních bolestí hlavy, které nereagují na obvyklou medikaci – nejčastěji zneužívané lékové skupiny: volně prodejná analgetika-antipyretika, kombinovaná analgetika, triptany a dříve často nadužívaný ergotamin ve formě čípků
- spolu s analgetiky bývají často užívána i psychofarmaka, zejména benzodiazepiny

40. Cluster headache a další trigeminové autonomní bolesti hlavy – základní patofyziologie, klinická diagnostika, základní princip léčby, odlišnost od migrény

Cluster headache

- na rozdíl od migrény a tenzních bolestí hlavy, vyskytuje několikanásobně častěji u mužů
- objevuje se po určité časové období, po kterém následuje obvykle delší časový interval s úplným vymizením potíží (epizodický cluster headache), méně často nedochází k remisi více než 1 rok (chronický cluster headache)
- přísně jednostranná bolest, s maximem v oblasti očníce nebo spánku, trvající 15-180 minut
- jednotlivé ataky se mohou opakovat až osmkrát za den, často i v noci
- periorbitální bolest je charakteristicky spojena s vegetativními projevy – miózou, chemózou spojivek, lakrimací, zduřením nosní sliznice a sekrecí z nosu, někdy i pocením na čele a tváři a otokem víčka na postižené straně
- typ bolesti se různí = často tepavá nebo bušivá bolest, vždy vysoké intenzity, VAS 9-10/10bb.
- patří k nejhůře snesitelným bolestem hlavy
- během záchvatu jsou pacienti neklidní, rozrušení, nevydrží na místě, popocházejí („noční chodci“)

Léčba:

- akutní léčba:

- v první řadě doporučena **inhalace 100 % kyslíku** s průtokem 6-12 l/min, **sumatriptan** 6 mg s.c., popř. sumatriptan 20mg či zolmitriptan 5.10mg intranazálně na postižené
- nosní kapky lze použít 1 ml roztoku 4 % **lidocainu**

- profylaktická léčba:

- V EU figuruje **verapamil** nejméně 240 mg denně
- krátkodobá profylaxe kortikosteroidy.

= spolu s cluster headache jsou do skupiny trigeminových autonomních bolestí hlavy zařazeny i další typy bolestí hlavy:

- **Epizodická paroxysmální hemikranie** má obdobné příznaky jako cluster headache, záchvaty jsou však kratší (2-30 minut) a jejich počet přesahuje 20 epizod v jednom dni. Tato hemikranie postihuje častěji ženy a v léčbě se dosud používá nejčastěji nesteroidní antirevmatikum indometacin.
- **Chronická paroxysmální hemikranie** se od epizodické liší trváním potíží po dobu více než jednoho roku bez remisí. Spolehlivá profylaktická léčba není známa, i zde se přednostně používá indometacin
- **krátce trvající jednostranné neuralgiformní bolesti hlavy s autonomními příznaky** (anglický název dal vznik obecně užívaným akronymům *SUNCT* (short- lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing) a *SUNA* (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms). Jsou charakterizovány krátkým trváním atak (5-240 sekund) a mnohotným opakováním během dne (až 200 atak). Spolehlivá léčba není známa.

41. PRIMÁRNÍ BOLESTI HLAVY V KLINICKÉ PRAXI – na co se zaměřit v anamnéze, nynější onemocnění, klinické vyšetření, odlišení od sekundárních bolestí hlavy

PRIMÁRNÍ BOLESTI HLAVY – společné znaky:

- celoživotná prevalence většiny populace
- stereotypná symptomatika u 1 jedince
- absencia štrukturálnej patológie
- spoločný menovateľ = **hypersenzitivita trigeminu**
- postihuje hlavne mladších pacošov (3-4.dekáda)

ROZDELENIE:

1. Migréna
2. Tenzní typ bolestí hlavy
3. Trigeminové autonomní bolesti hlavy
4. Další primární bolesti hlavy

DALŠÍ PRIMÁRNÍ BOLESTI HLAVY

- Tato skupina zahrnuje bolesti hlavy, které jsou však vázány na situace, v nichž opakovaně vznikají a u nichž nelze prokázat sekundaritu,

- Primární bolest hlavy při kašli
- Primární bolest hlavy při fyzické zátěži
- Primární bolest hlavy spojená se sexuální aktivitou
- Primární prudce nastupující („blesková“-„thunderclap“) bolest hlavy
- Primární bolest hlavy spojená s požitím nebo inhalací chladového stimulu
- Primární bolest hlavy spojená se zevní kompresí lbi
- Primární bodavá bolest hlavy
- Hypnická bolest hlavy
- Nově vzniklé denní trvalé bolesti hlavy

Diagnóza:

- diagnóza všetkých týchto typov môže byť stanovená iba per exclusionem, tj. po vylúčení veškerých organických príčin

- hlavne treba myslieť na vaskulárne malformácie, či iné cievne postihnutia, kt. môžu mať veľmi podobné klinické charakteristiky

- neurologické vyšetrenie:

- RA bolestí hlavy
- vznik, trvanie, intenzita, vyvolávající faktor, charakter bolesti, počet atak/mesiac
- vplyv medikácie, četnosť užívania medikácie
- známky hyperaktivity PARASY
- přítomnost aury / fokálne neurologické příznaky

Klinická diagnostika bolestí hlavy:

- prvním a nejvýznamnějším krokem pro stanovení diagnózy je systematicky a pečlivě odebraná anamnéza, nejen o současných obtížích, ale i podrobná osobní anamnéza s údaji o dosavadní farmakoterapii (jak pro aktuální obtíže, tak i pro další onemocnění), významné jsou i údaje o psychosociálních faktorech vyšetřované osoby

- anamnestické dotazy musí být cílené, aby odpovědi na ně podaly co nejpresnější obraz bolestí hlavy vyšetřovaného pacienta

Anamnestické dotazy u bolestí hlavy:

Odkdy Vás bolí hlava? Kde Vás hlava bolí – na jednom místě nebo se místa bolesti střídají? Jak jsou bolesti silné (mírné – středně silné – silné – nesnesitelné)? Případně jakou intenzitu dosahují na škále 0-10? Čemu se dají přirovnat a jakou mají kvalitu (ostrá, bodavá, tepavá, bušivá, svíravá, rozpínavá, jako na rozskočení, jako by něco prasklo v hlavě, ...). Trpíte jedním nebo několika druhy bolestí hlavy? Jak často se objevují? Jak dlouho trvají, když se objeví? Dá se říci, čím jsou vyvolávány? Po čem se zhoršují? Po čem se zmírňují nebo ustupují? Jsou spojeny s jinými obtížemi (bolesti krční páteře, zvýšení krevního tlaku, úraz hlavy nebo krční páteře, ...)? Jsou horší při tělesné zátěži? Jsou vyvolávány psychickými podněty nebo stresem? Bývají doprovázeny nevolností nebo zvracením? Vadí během bolestí hlavy světlo nebo zvukové podněty? Ustupují po ulehnutí nebo po spánku? Jaký vliv má alkohol, popř. menstruační cyklus a hormonální antikoncepce na bolesti hlavy? Popsaný soubor otázek umožňuje částečně *odlišit primární bolesti hlavy od sekundárních*. A je výhodný pro orientaci mezi jednotlivými typy primárních bolestí hlavy

Tenzní typ bolesti hlavy	Migréna	Cluster headache
difúzní distribuce bolesti (čepice/čelenka)	často jednostranná bolest pulzujícího charakteru	ostrá bolest v okolí oka
bez autonomních projevů	nauzea, vomitus, foto- a fonofobie	s lakrimací, sekrecí z nosu, poklesem víčka a miózou
převaha u žen	převaha u žen	převaha u mužů
aura: 0	aura: u 20 % přítomna	aura: 0
délka ataky: hodiny–dny	délka neštěné ataky: 4–72 hodin	délka trvání ataky: průměrně 15–60 minut
	frekvence atak: v průměru čtyřikrát měsíčně	frekvence atak: jedenkrát až čtyřikrát (max. osmkrát) za den; trvání epizody: 2–12 týdnů
bolest mírné intenzity	bolest střední a silné intenzity	silná, krutá bolest
nenarušuje denní činnosti	interference s denními a pracovními aktivitami	interference s denními a pracovními aktivitami
VAS 3–4/10bb	VAS 6–9/10bb	VAS 9–10/10bb
zlepšuje se fyzickou zátěží	zhoršuje se fyzickou námahou	psychomotorický neklid (noční chodci)
nefarmakologické postupy, analgetika/nesteroidní antirevmatika a antiflogistika apod.	analgetika/nesteroidní antirevmatika a antiflogistika, triptany apod.	inhalace kyslíku, průtok 7–15 l/min. triptany, lidokain, obstrukce okcipitálních nn.

SEKUNDÁRNÍ BOLESTI HLAVY

Príznaky:

- vyšší věk při vzniku bolestí hlavy (nad 50.r)

- akutně vzniklé progredující bolesti hlavy

- významná změna charakteru příznaků u nemocných s bolestmi hlavy

- rozvoj neurolog. ložiskových příznaků

- bolesti hlavy zhoršující/zlepšující se po postavení / v leže na chrbte, bolest hlavy při Valsavovom manévru

- celkové příznaky: febrílie, úbytek hmotnosti

- anamnéza chronického ochorenia a imunosupresívna terapia (malignita, systém. AI choroby)

Příčiny:

- nadužívání analgetik

- posttraumatické bolesti hlavy

- degenerativne onemocnění krční chrbtice, dysfunkcie temporomandibulárneho klbu

- refrakčné vady, neliečený glaukom

- temporálna arteritída

- nekompenzovaná arter. hypertenzia

Bolest hlavy v souvislosti s úrazem hlavy a/nebo krčního úseku páteře vyžaduje nejen vyšetření zobrazovacími metodami, k vyloučení strukturálního poškození, ale rovněž vyšetření technikami myoskeletální medicíny k průkazu nebo vyloučení blokády a reflexních změn v měkkých tkáních. Při delším trvání těchto bolestí je často indikováno i vyšetření psychologické, k odlišení primárně predisponovaných jedinců od sekundárních poúrazových změn podílejících se na těchto bolestech.

Bolest hlavy v souvislosti s cévním poškozením (onemocněním) v kraniální nebo cervikální oblasti představuje širokou skupinu jednotlivých typů bolestí hlavy, z nichž je zapotřebí upozornit především na bolesti hlavy v souvislosti s cévními malformacemi, kdy výrazně odlišné příznaky bývají v situacích bez ruptury, zatímco kruté, prudce se rozvíjející bolesti, ve většině případů spojené s rozvojem meningeálního syndromu svědčí s vysokou pravděpodobností pro subarachnoidální krvácení (nejčastěji při ruptuře aneuryzmatu). U intracerebrálního krvácení převažují příznaky rozvíjejícího se syndromu nitrolební hypertenze, spolu s topickými příznaky poškozené oblasti mozku a bolesti hlavy zůstávají v pozadí.

Bolest hlavy v souvislosti s nitrolebním poškozením (onemocněním) jiné, než cévní etiologie zahrnuje bolesti hlavy při likvorové hypertenzi či hypotenzi, některá zánětlivá, nádorová, endokrinní onemocnění (hypotalamická a hypofyzární hypo nebo hypersekrece). Potřebná je znalost symptomů rozvíjející se nitrolební hypertenze, kde bolesti hlavy mohou být zpočátku lokalizované, později se stávají difúzními, jejich intenzita se postupně zvyšuje. Jsou spojeny s poruchami koncentrace, orientace a paměti, jako i se změnami psychických projevů a chování (útlum nebo naopak „odbržděné“ chování se snížením sebekontroly). Do klinického obrazu patří pocity nejistoty v prostoru až s poruchami rovnováhy, se zvracením nebo s nauzeou, a topickými neurologickými příznaky podle lokalizace patologického procesu. U expanzivních procesů v blízkosti likvorových cest se mohou objevovat při změně polohy hlavy prudké, tzv. ventilové bolesti.

Multidisciplinární přístup vyžadují **bolesti hlavy nebo v obličeji v souvislosti s (neúrazovým) poškozením lebky, krku, očí, uší, nosu, paranazálních dutin, zubů nebo dutiny ústní**.

Diagnostickým i terapeutickým problémem je **cervikogenní bolest hlavy**, která se může vyskytovat v různé časové vazbě u pacientů s migrénou, tenzním typem bolestí hlavy i u jejich kombinací. Patofyziologicky významná je nocicepční stimulace z krčního úseku páteře aktivací trigeminovaskulárního komplexu, který se spolupodílí na rozvoji tohoto typu cefalee. Velmi náročná a v mnoha případech i velmi pozdní bývá diagnostika **bolesti hlavy v souvislosti s duševní (psychiatrickou) poruchou**, kde zejména somatizace psychických obtíží do klinického obrazu bolestí hlavy je problémem pro specialisty mnoha oborů. Psychiatrické onemocnění, zejména depresivní syndromy jsou častou komorbiditou u nemocných chronickou primární bolestí hlavy (např. migrénou). A jen důsledná terapie psychického stavu může vést k úspěšnému zvládnutí bolesti hlavy.

Kódovou skupinu 13 podle ICHD-3 beta představují **kraniální neuralgie a další bolesti obličeje**. O nejčastějších neuralgiích z tohoto okruhu trigeminální a glossopharyngeální je pojednáno v kapitole „Onemocnění hlavových nervů“.

42.ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA – epidemiologie, patogeneze, klinické projevy, diagnostika, dif.dg.

Demyelinizační onemocnění CNS

- charakterizována poškozením myelinu v centrálním nervovém systému, které bývá velmi často provázeno ztrátou axonů
- dělení demyelinizační onemocnění CNS do 5 základních skupin (podle Valk a van der Knaap):

1. zánětlivá neinfekční demyelinizační onemocnění:

- Roztroušená skleróza mozkomíšní
- Varianty roztroušené sklerózy mozkomíšní (encephalitis periaxialis diffusa Schilder, encephalitis periaxialis concentrica Baló, Marburgská varianta RS, tumoriformní RS)
- Neuromyelitis optica Devic
- Akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM)

2. zánětlivá infekční demyelinizační onemocnění

- Akutní hemoragická leukoencefalopatie
- Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

3. získaná toxicko-metabolická demyelinizační onemocnění

- Deficience vitamínu B12
- Centrální pontinní myelinolýza
- Onemocnění Marchiafava-Bignami

4. hypoxicko-ischemická demyelinizační onemocnění

- ❖ Posthypoxická leukoencefalopatie

5. traumatická demyelinizační onemocnění

- ❖ Traumatické mozkové poškození

Roztroušená skleróza mozkomíšní

- chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění CNS vedoucí k demyelinizaci nervových vláken a jejich následné ztrátě
- autoimunitní onemocnění (cílovými antigeny jsou antigeny myelinové pochvy nervových vláken v CNS)

Epidemiologie RS

- onemocnění, na jehož rozvoji se patrně podílí celá řada environmentálních a genetických vlivů
- prevalence výskytu RS se liší v závislosti na etnickém původu a zeměpisné poloze
- nejčastěji postihuje indoevropskou rasu v mírném geografickém pásmu
- nejvyšší prevalence onemocnění je na Islandu, ve Skandinávii, Velké Británii a v zemích osídlených lidmi pocházejícími z těchto území: v USA, Kanadě, Austrálii a Novém Zélandu =podporuje hypotézu, že gen vnímavosti k onemocnění RS rozšířili v Evropské populaci Vikingové a následně migrací obyvatelstva, vlivem obchodu či křížáckých válek expandoval do dalších oblastí, např. východní Evropy či Asie
- v Asii místo RS dominuje onemocnění neuromyelitis optica Devic, v oblasti rovníku je téměř neznámá
- prevalence onemocnění RS u nás: **80–130 nemocných na 100 000 obyvatel**
- studie potvrzuje silný statisticky signifikantní gradient výskytu RS v závislosti na zeměpisné šířce
- poměr výskytu **ženy: muži 2:1** a nedochází ani k jeho změně v čase
- genetický podklad onemocnění RS potvrzuje i to, že v oblastech s vysokou prevalencí RS žijí etnické skupiny, u kterých je RS vzácností (např. Eskymáci, Japonci, Laponci)
- mnoho studií popisuje souvislost mezi intenzitou UVB záření a prevalencí RS= s přibývajícím intenzitou UVB záření klesá výskyt onemocnění RS (schopností UVB záření indukovat v kůži tvorbu vitamínu D, který je považován za protektivní faktor v souvislosti s rozvojem RS)
- dědičnost vnímavosti k RS je pravděpodobně polygenní
- ze studií rodin nemocných s RS vyplývá, že v populaci s prevalencí onemocnění 1/1 000 obyvatel je pravděpodobnost rozvoje nemoci u příbuzných 1. stupně 3–4 % a u jednovaječného dvojčete 34 %.
- nebyla zjištěna přímá souvislost mezi výskytem virové infekce a RS, ale mezi nejvíce podezřelými viry patří Epstein-Barrové virus (EBV), cytomegalovirus (CMV) a herpes simplex typ I (HSV)
- kouření cigaret je důležitý faktor ovlivňující vnímavost k rozvoji RS, ale jeho efekt na progresi již stávajícího onemocnění je sporný
- **rizikovými faktory pro vznik ataky:** infekce a stavy spojené se zvýšením aktivity imunitního systému (očkování, porod, menarche, klimax)

Etiopatogeneza RS

- charakterizována procesem zánětu a neurodegenerace
- typický je nález mnohočetných infiltrátů v bílé hmotě, ve kterých se nacházejí aktivované T-lymfocyty a makrofágy, v menší míře B-lymfocyty
- onemocnění je spouštěno imunitní reakcí na myelinu podobný epitop na periférii, což vede k tvorbě a aktivaci T-lymfocytů cílených na neidentifikovaný antigen

1.Autoimunitní teorie

- při poškození mozkové tkáně dochází k aktivaci mikroglii, která ovlivňuje HLA systém a kostimulační molekuly

- aktivovaná mikroglie produkuje cytokiny a chemokiny umožňující vstup lymfocytů, monocytů a dendrocytům podobným buňkám do léze
- současně s tím se antigeny z CNS dostávají do periferie (nalézány v krčních a paraspinálních lymfatických uzlinách, přičemž není známo, zda jsou zde drénovány spontánně nebo jsou aktivně vychytávány fagocyty)
- imunitní reakce se spouští v lymfatických uzlinách, kde dochází k vazbě antigenu na antigen-prezentující buňku prostřednictvím MHC II. třídy a současně k navázání CD4+ T-lymfocytu přes receptor T-lymfocytu (TCR) za účasti kostimulačních a adhezivních molekul
- tato vazba iniciuje klonální expanzi CD4+ T-lymfocytů, které přecházejí přes hemato-encefalickou bariéru (HEB) a nacházejí se především perivaskulárně a v meningách
- CD8+ T-lymfocyty rozeznávají molekuly MHC I. třídy a nacházejí se tedy uvnitř zánětem postižené tkáně
- aktivované CD4+ T-lymfocyty stimulují makrofágy k produkci interleukinu (IL)-1, IL-6 a tumor nekrotizujícího faktoru (TNF)- α .
- CD8+ T-lymfocyty díky své schopnosti vázat se na MHC I. třídy mohou atakovat oligodendrocyty a neurony
- B-lymfocyty jsou aktivovány rovněž v lymfatických uzlinách prostřednictvím dendritických buněk= jejich klonální expanzi spouští vazba na aktivovaný antigen-specifický T-lymfocyt
- takto aktivované B-lymfocyty přecházejí rovněž přes HEB, infiltrují perivaskulární prostory a meningy a produkují antigen-specifické protilátky

Imunopatogenéza RS

Vývoj plaky v čase

- zánětlivé ložisko (plaka) podléhá vývoji v čase
- ❖ relaps-remitentní formy: během prvních dnů dochází k aktivaci mikroglie a makrofágů, které exprimují na svém povrchu molekuly MHC II. třídy a receptor pro C3d složku komplementu. HEB zůstává intaktní, takže zánětlivé infiltráty v CNS jsou vzácné, demyelinizace a astroglíóza chybí
 - 9.-12.tt od počátku onemocnění vlivem poruchy HEB je léze zaplněna buněčnými infiltráty, aktivovanými astrocyty a prolifерujícími oligodendrocyty na okraji
 - =nejaktivnější období nemoci.
 - po 20. týdnu počet zánětlivých elementů klesá, a to ze středu k okraji léze
 - k poškození axonů a demyelinizaci dochází již od počátku, ale jeho rozsah odpovídá intenzitě zánětu
 - proces demyelinizace, proliferace oligodendroglie a remyelinizace, která bývá obvykle inkompletní, probíhá u všech pacientů, ale v rozdílné míře.
- ❖ primárně či sekundárně progresivní formy: odlišný obraz; vyskytují se zde stále demyelinizační léze bílé hmoty, klasické demyelinizační plaky jsou vzácné
 - pomalé rozšiřování plaky v marginální oblasti, kde se nacházejí zánětlivé infiltráty tvořené převážně T-lymfocyty a aktivovanou mikroglíí
 - jen některé z mikrogliaálních buněk obsahují degradační produkty myelinu, což ukazuje na velmi malou intenzitu demyelinizace

- okolní bílá hmota CNS, která při MRI vyšetření vypadá intaktní, je vysoce abnormní
⇒ postižena difúzním zánětem a generalizovanou aktivací mikroglie, což je provázeno rozsáhlým poškozením a destrukcí axonů a následnou sekundární demyelinizací
- výrazně postižen i kortex, v extrémních případech až 60 % veškerého kortexu
- s nárůstem chronicity zánětlivého procesu se vlastní zánětlivá reakce lokalizuje do CNS za intaktní HEB, tedy mimo kontrolu periferního imunitního systému ⇒ skutečnost by mohla vysvětlit inefektivitu systémové imunoterapie v pokročilých stádiích RS

Mechanismus tkáňové destrukce

- u jednotlivých stádií RS se liší

❖ relaps-remitentní formy

- v klasických aktivních demyelinizačních lézích mediátory axonálního poškození cytotoxické T-lymfocyty, specifické autoprotilátky a mechanismy vrozené imunity, jako je geneticky podmíněná vnímavost cílové tkáně
- vyšetřením mozkových autopsií či biopsií byly potvrzeny histologické rozdíly i mezi jednotlivými pacienty

❖ progresivní formy RS

- léze se v mnohém liší
- makrofágy s produkty degradace myelinu jsou velmi vzácné nebo úplně chybí
- na okraji léze se nachází aktivovaná mikroglie obsahující jen malé množství degradovaného myelinu, perivaskulárně aktivované T-lymfocyty
- jen malé množství komplementu, kterému chybí aktivní terminální lytická část
- kortikální léze bývají drobné, perivaskulární nebo navazují na subkortikální léze a nacházejí se převážně v sulcích či hlubších částech kortexu, např. v inzule, cingulu, frontobazálně, temporobazálně a cerebelu. –

❖ chronických subpiálních lézí

- demyelinizace je patrně způsobena zánětlivými buňkami v meningách, které svými působky aktivují mikroglii

= reparace poškozených myelinových pochev je možná pouze na počátku onemocnění, kdy není ještě poškozeno velké množství oligodendrocytů, které jediné jsou schopny vytvářet centrální myelin

= nově vytvořený myelin není plnohodnotný, je tenší a kratší; vedení vzruchu je pomalejší

= po opakovaných vzplanutích zánětu v určité lokalizaci dochází k poškození i oligodendroglie, což způsobuje výrazné omezení regenerační schopnosti myelinu a následné poškození axonu

= obrazem remyelinizace jsou tzv., **stínové plaky**: oblasti s méně denzním myelinem a nestejnou tloušťkou myelinové pochvy (makroskopicky se jeví bledší než okolní nervová tkáň); častější v akutním stádiu onemocnění než v období chronické progresy.

2. chronické cerebrospinální žilní insuficience (CCSVI)

- porucha žilní drenáže vede k poruše hemato-likvorové bariéry a vzniku zánětlivých ložisek v CNS

- novější, imunologické modely hovoří o tom, že stázou krve v žilním systému se prodlužuje doba kontaktu imunitních elementů, především T-lymfocytů, ale i virů či volných radikálů s endotelem, což usnadňuje jejich přestup přes hemato-encefalickou bariéru

Formy RS

- ataka = vznik nových nebo zhoršení již stávajících neurologických příznaků, které trvají alespoň 24 hodin a nejsou provázeny horečkou

- progres = trvalé zhoršení objektivního neurologického nálezu trvající 3–6 měsíců

- **klinicky izolovaný syndrom (CIS)** = první klinický příznak onemocnění RS
- **klinicky definované RS (CDMS)** = pokud se vyvine další ataka
 - **relabující remitující**
 - trpí 85 % nemocných v prvních 10–15 letech nemoci
 - atakami s různě dlouhými obdobími remisí a s různou mírou úpravy klinického nálezu po jednotlivých atakách
 - v tomto období je na MR patrná vysoká zánětlivá aktivita
 - během let míra zánětu klesá a RS přechází do
 - **stádia sekundární chronické progres**
 - ataky již nejsou tak nápadné a dochází spíše k postupnému nárůstu neurologického deficitu
 - převaha neurodegenerace a vyčerpáním rezerv CNS
 - úroveň neurologického deficitu odpovídá stupni 4-5 Kurtzkeho škály (EDSS)
 - **relabující-progredující** (3 % chorých)
 - s vysokou zánětlivou aktivitou a současně s velkou mírou neurodegenerace
 - neúplná úzdava po atakách
 - charakterizován postupným nárůstem neurologického deficitu a během několika málo let nemocného těžce invalidizuje
 - postihuje asi 3 % nemocných
 - **primární progres** – od počátku onemocnění k pozvolnému nárůstu invalidity, především spastické paraparézy DKK
 - patogeneticky poněkud odlišný = převládá neurodegenerace a ztráta oligodendrocytů i axonů
 - terapeuticky velmi málo ovlivnitelný
 - **benigní RS** = po mnoha letech trvání onemocnění, kdy nedochází k atakám ani k progresi invalidity (nemožno předpovědět)
 - **maligní, Marburgská forma** = během týdnů až měsíců vede nezávisle na terapii k těžké invalidizaci až smrti jedince
 - **tumoriformní RS** = klinickým i MRI obrazem může imitovat nádorové onemocnění, infekční či jiné zánětlivé onemocnění; přítomnost solitárních ložisek v bílé hmotě mozkové větších než 2 cm s perifokální edémem a prstenčitým vychytáváním kontrastní látky při MR vyšetření

Klinické příznaky

- různorodé
- jejich charakter závisí na lokalizaci zánětlivého infiltrátu:
 - pokud je v místě průběhu většího počtu důležitých drah (např. mozkový kmen) vyvine se **polysymptomatická ataka**
 - naopak ložisko v oblasti kolem komor může zůstat **asymptomatické**
- **retrobulbární neuritida** – zánět očního nervu; nejčastějším a většinou prvním příznakem
 - zhoršení vizu, od zamlžení, přes skotomy (nejčastěji centrální) a poruchu barevného vidění, až po kompletní ztrátu vizu
 - dochází k demyelinizaci optiku provázené lokálním otokem, který se může projevit prominencí papily očního nervu na očním pozadí
 - často nález na očním fundu při optické neuritidě negativní („nic nevidí pacient ani lékař
 - **Uhthoffův fenomén** = po větší zátěži (fyzické, ale např. i v horku) dochází k přechodnému zhoršení vizu, které po odeznění vyvolávající příčiny ustupuje
- **poruchy čítí** (hypestézie, parestézie, hyperestézie)
- centrální **poruchy hybnosti** provázeny **spasticitou** = zvýšení svalového tonu v důsledku přerušení tlumivých drah z vyšších etází a míšních interneuronů
- **mozečkové poruchy** = velmi malé léze mozečkových drah mohou způsobit těžký defekt. (například při poruše debato-rubro-thalamického traktu se vyvine výrazný intenční tremor, který je velmi rezistentní k terapii)
- **poruchy okulomotoriky a nystagmus** = způsobeny postižením mozkových nervů a jejich drah ; projevují se diplopiou
- **neuralgie mozgových nervu**
- **sfinkterické potíže** = urgence, opožděný start močení, retence moči s recidivujícími uroinfekty, inkontinence, event. kombinace těchto potíží, obstipace či inkontinence stolice
- **sexuální dysfunkce**
- **deprese**
- **únava**
- **bolest**
- **Lhermittův příznak**

Diagnostika

Kurtzkeho škála Expanded Disability Status Scale

- posouzení klinického stavu pacientů a hodnocení jeho vývoje v čase
- hodnotí 8 funkčních systémů: vizus, mozkový kmen, pyramidový, mozečkový a senzitivní systém, sfinktery a mentální status
- nevýhoda: zohledňuje hlavně schopnost chůze, ne dovednosti dominantní ruky a stav kognice (proto se někdy doplňuje o škálu Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC))

McDonalldova kritéria

- k diagnostice RS nutné prokázat diseminaci procesu v čase a prostoru.
- současně bylo akceptováno, že nové léze na MR mohou nahradit klinickou ataku
 - **diseminace v prostoru (DIS)** – přítomnost alespoň 1 T2 léze ve 2 ze 4 lokalizací typických pro RS (periventrikulárně, juxtakortikálně, infratentoriálně nebo v míše)
 - **diseminaci v čase (DIT)** - současná přítomnost asymptomatických Gd-enhancujících a neenhancujících lézí na jediném skenu
- pokud tato kritéria nejsou splněna, je nutné provést kontrolní MR vyšetření s časovým odstupem

Pomocná vyšetření

- **MR:** dvě základní role: 1. podporu diagnózy RS a vyloučení jiných chorob v rámci diferenciální diagnózy a 2. monitoraci průběhu onemocnění a predikci možného klinického zhoršení
 - = typická hyperintenzivní ložiska v bílé hmotě mozkové periventrikulárně, juxtakortikálně a infratentoriálně na T2-vážených řezech a ve FLAIR (fluid-attenuated-inversion-recovery) sekvencích
 - = typické pro RS jsou ložiska nacházející se v corpus callosum, tzv. **Dawsonovy prsty**
 - = akutní zánětlivá ložiska se zobrazují jako hyperintenzivní ložiska na T1-vážených řezech po nitrožilním podání gadolinia
 - = počas trvania ochorenia postupne dojde postupne v plakoch k zániku neuronov – na T1 ako **black holes**
- **vyšetření mozkomíšního moku**
- **růkaz intratekální syntézy IgG** a přítomnost **oligoklonálních IgG pásů** =rozhodující pro diagnostiku
- **ophthalmologické vyšetření**
- **OCT – optická koherentní tomografie** = využívá odrazu infračerveného světla v oblasti sítnice k vytvoření jejího dvojrozměrného a trojrozměrného obrazu. To umožní měření tloušťky sítnice a makuly
 - stupeň axonální ztráty koreluje s poškozením vizu

Dif.dg.

- **MR mozgu a miechy:** vylúčime iné ložiská ako nádory, výhřezy disků, fraktury obratlů či cévní malformace
- **vyšetření mozkomíšního moku:** neuromyelitis optica Devic, akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM), neuroborrelióza, neurosarkoidóza, Behçetova choroba, systémová onemocnění pojiva (Sjögrenův syndrom, systémový lupus erythematodes, CNS vaskulitidy), antifosfolipidový syndrom
- u okohybných poruch či lézích postranního smíšeného systému myslet na **myastenii gravis**
- nutno vyloučit i **paraneoplastické postižení CNS**

43.STRATEGIA LÉČBY ROZTROUŠENEJ SKLERÓZY – léčba ataky, dlouhodobá imunomodulačná léčba, symptomatická terapie

- patří mezi nevyléčitelné choroby
- při včasné diagnostice a dostatečně razantní terapii jsme v současnosti schopni výrazně snížit aktivitu onemocnění a zpomalit progresi neurologického deficitu
- vzhledem k odlišnosti imunopatologických dějů u jednotlivých forem RS, lze terapeutický přístup rozdělit:
 - léčbu akutní ataky,
 - dlouhodobou terapii ke snížení počtu atak a zpomalení progresu onemocnění,
 - eskalační terapie
 - terapie v případě agresivního průběhu nemoci,
 - léčba CIS (před tím léčba až po 2.atake, teraz hned po 1.atake)

Léčba ataky

- zlatý standard – podání pulzu **methyprednisolonu** v dávce 3-5 g i.v., po kterém lze následně podat methyprednisolon či prednisolon ve snižující se dávce perorálně
- s ohledem na jeho nežádoucí účinky je nutné *chránit zažívací trakt* (antacida, blokátory protonové pumpy a H2 receptorů), *myslet na prevenci osteoporózy* (podávání vápníku, magnesia, vitamínu D, pohybový režim, hormonální substituce), *kontrolovat krevní tlak a glykémii*, zvláště u diabetiků
- variantou – podání **intravenózních imunoglobulinů** (IVIg) pacientkám v poporodním období ke snížení počtu relapsů
- v případě těžké ataky nereagující na terapii vysokými dávkami kortikoidů – metodou volby je provedení **plazmaferézy**, která má až 85% efekt na regresi neurologického deficitu

Dlouhodobá imunomodulačná léčba

- nutná včasná diagnostika pacientov (ak je pacient neliečený a má 4 a viac atak- o 8 rokov vozík)
- používa sa biologická liečba : **DMD terapia 1. a 2. línie** (nevylieči , iba moduluje progres ochorenia)
- dôležitá je dlhodobá imunomodulace či imunosuprese ke snížení aktivity onemocnění, tedy snížení počtu atak a zpomalení progresu klinického deficitu

1. DMD 1.línie

- indikováni nemocní po 1. atace onemocnění (po CIS) nebo nemocní vykazující určitou aktivitou onemocnění a to nejméně 2 ataky za rok nebo nejméně 3 ataky za 2 roky

- jejich efektivita je udávána kolem 30 %, a to pouze v počátečních stádiích choroby
vzhledem k jejich převážně protizánětlivému účinku

❖ INTERFERONY

- působky produkované buňkami napadenými virovou infekcí
- mají řadu imunomodulačních funkcí

- **IFN beta -1a** (Rebif 22 a 44 inj., Avonex inj.) = produkován linií ovariálních buněk čínských křečků, do kterých byl vložen gen pro tvorbu tohoto IFN
- podobnější lidskému IFN ; vykazuje méně nežádoucích účinků

- **IFN beta-1b**(preparát Betaferon inj.) = vyrábí bakterie Escheria coli

= snižují aktivaci a proliferaci již aktivovaných T-lymfocytů, snižují permeabilitu HLB a snižují tvorbu a účinnost interferonu gama

= **NÚ:** *flu-like syndrom* (chřipkové příznaky- febrilie, zimnice, třesavka, polyartralgie, polymyalgie

- podáváme paracetamolu, ibuprofenu či nimesulidu

lokální kožní reakce ve formě lokální zarudnutí

fibrózní změny podkoží

zvýšená únavnost

cephalea

deprese

lab. zmeny : hepatopatii (většinou přechodná), lymfopenii, trombocytopenii, tvorbu orgánových protilátek (anti-TPO protilátky, ANA).

❖ **glatiramer acetát** (preparát Copaxone inj.)

- jedinou antigenně specifickou účinnou terapií RS
- stimuluje tvorbu populace tlumivých lymfocytů snižujících zánětlivou aktivitu v CNS
- prokázány i jeho neuroprotektivní vlastnosti
- **NÚ:** nejsou tak intenzivní, jako u interferonů
 - nevýhodou je ale častá aplikace
- **vedlejší účinkům GA :** *lokální reakce, někdy i bolestivá*

ojediněle celková reakce (zarudnutí v obličeji a dekoltu, opresi na hrudi a dušnosti, která do 15 minut spontánně mizí)

❖ **teriflunomid** (Aubagio 14mg tbl.)

- jediným preparátem řazeným do první linie DMD
- aktivní metabolit leflunomidu (používá se k léčbě aktivní revmatoidní artritidy)
- způsobuje snížení počtu aktivovaných lymfocytů schopných přestupu přes hematoencefalickou bariéru do CNS selektivní inhibicí aktivity mitochondriálního

enzymu dihydroorát dehydrogenázy účastnícího se syntézy pyrimidinů, která je velmi intenzivní u rychle se dělících buněk

- biologický poločas je 18 dní

- díky vazbě na plazmatické bílkoviny přetrvává v organismu 8 měsíců až 2 roky

!!! Proto by neměl být podáván ženám ve fertilním věku, bez účinné antikoncepce, těhotným a kojícím ženám vzhledem k jeho potenciální teratogenitě.!!!

(v případě otěhotnění či plánování gravidity je možno provést urychlenou eliminaci teriflunomidu z organismu podáváním kolestyraminu což je ale technicky dosti obtížné)

- **NÚ:** *elevace jaterních testů*

 - pokles počtu leukocytů (lymfocytů a neutrofilů)*

 - vzestup krevního tlaku*

 - v prvním ½ roce terapie větší vypadávání vlasů*

2. DMD 2.línie

- léky druhé volby, v případě inefektivity léků první volby a vysoké aktivity onemocnění s velkým počtem relapsů a rychlou progresí klinického deficitu

❖ **natalizumab** (preparát Tysabri)

- první monoklonální protilátka používaná v neurologii

- inhibuje vazbu *alfa4integrinu* na adhezivní molekuly cévního endotelu, čímž zhoršuje leukocyto–endoteliální adhezi a následně migraci aktivovaných leukocytů přes HLB

- snížení počtu relapsů, redukci počtu nových gadolinium-enhancujících lézí, snížení počtu či objemu T2-hyperintenzivních lézí na MR

- riziko rozvoje **progresivní multifokální encefalopatie (PML)**

 - vzniká reaktivací a mutací endogenně přítomného polioma DNA viru

 - v rámci farmakovigilance se před začátkem terapie natalizumabem provádí MR mozku a vyšetření séra na přítomnost DNA JC viru

 - pokud je potvrzena diagnóza PML, je nutné podávání natalizumabu ihned ukončit a provést plazmaferézu

 - v případě klinického zhoršení spojeného s restaurací imunitního systému je třeba podat kortikoidy

❖ **fingolimod** (preparát Gilenya)

- pro relaps-remitentní formu RS je

- pro státy Evropské unie je lékem druhé volby pro nemocné s rychle progredující RS

- v CZ je to u nemocných s vykazujícími klinickou či MR aktivitu přes terapii DMD nebo její intoleranci

- váže se na sfingosin-1-fosfátový receptor (S1P) lymfocytů, čímž brání jejich vstupu do cirkulace a zadržuje je v uzlinách

- neuroprotektivní efekt

NÚ:

- v důsledku výskytu velkého počtu S1P receptorů v myokardu vyvolávají jeho první dávky *bradykardii až AV blok*, proto je při jeho prvním podání nutná observace s monitorací EKG

- *rozvoj makulárního edému*

- *recidivující infekty, převážně HCD, herpetické infekce, hepatopatie*

❖ **Dimethyl fumarát (preparát Tecfidera 240mg tbl.)**

- je ester kyseliny fumarové

- působí imunomodulačně a neuroprotektivně aktivací nukleárního faktoru 2, který brání oxidačnímu stresu při zánětlivém poškození tkáně

- potlačuje aktivitu imunitních buněk a produkci prozánětlivých cytokinů

- v organismu je téměř kompletně metabolizován do 24 hodin, a jeho eliminace probíhá dýcháním (CO₂), močí a stolicí

- velmi dobře tolerován

- podává se perorálně

- **NÚ:** *návaly horka a zarudnutí v obličeji* po požití léku (eliminujeme podáváním kyseliny acetylsalicylové nebo antihistaminik)

- *gastrointestinální potíže* (nausea, vomitus, bolesti břicha nebo průjem)= doporučují se dietní opatření a nasazení omeprazolu

- *pokles počtu lymfocytů*

- *hepatopatie nebo ketonuria*

❖ **alemtuzumab (přípravek Lemtrada)** -nejúčinnějším lékem, který byl uveden na trh

- humanizovaná monoklonální protilátka proti znaku CD52 exprimovanému na T a B-lymfocytech, NK buňkách a monocytech

- vazbou na tento antigen a aktivací komplementu způsobuje cytolýzu B i T-lymfocytů

- v lymfotvorných orgánech pak postupně dochází k tvorbě nových lymfocytů a následně ke změně proporcí jednotlivých lymfocytárních subpopulací

- podává se ve 2 léčebných cyklech: 1. cyklus 12 mg/den po dobu 5 po sobě jdoucích dnů (celková dávka 60 mg), 2. cyklus: 12 mg/den po dobu 3 po sobě jdoucích dnů (celková dávka 36 mg) podaných 12 měsíců po úvodním léčebném cyklu

- k prevenci pyretické a alergické reakce se doporučuje podat i.v. methylprednisolon, antihistaminikum a v rámci profylaxe herpetické infekce aciclovir v dávce 200mg 2x denně po dobu 1 měsíce

- po aplikaci 2. dávky je nutná nejméně 48 měsíční monitorace pro riziko rozvoje autoimunit, zvl. autoimunitní trombocytopenické purpury, nefropatie na podkladě tvorby protilátek proti bazální membráně glomerulů, autoimunitní tyreopatie, autoimunitní cytopenie.

❖ **cladribin (p.o. tbl.)** -purinový analog cytotoxicky působící na lymfocyty, a způsobující tak dlouhodobou lymfopenii. Jeho účinnost je srovnatelná s fingolimodem a podává se jen v jednom léčebném cyklu za rok

= podání těchto léků podléhá přísným kritériím

- pacienti, kteří tato kritéria nesplňují, jsou odkázáni na léčbu **klasickými imunosupresivy**

- **Azatioprin**
- **Metotrexát** je antagonist kyseliny listové. Inhibicí syntézy DNA způsobuje snížení počtu B a T-lymfocytů, proliferace makrofágů, narušení antigenní prezentace a snížení sekrece některých prozánětlivých působků, např. tumor-nekrotizujícího faktoru či IL-2.
- **Mofetil mykofenolát** zpomaluje lymfocytární proliferaci a expresi povrchových antigenů T-lymfocytů. **NÚ:** *pancytopenie, sklon k infektům a karcinogeneze.*

- v případě inefektivity či intolerance léků první volby nebo v přítomnosti imunodeficitu je lékem volby podání **intravenózních imunoglobulinů**

- obsahují přirozené protilátky proti autoantigenům, blokují Fc receptory na makrofázích a mikroglii,

Intenzivní imunomodulační léčba v případě agresivního průběhu nemoci

- když výše uvedená terapie ztrácí na účinnosti

- zpočátku je možné k lékům první volby přidat klasická imunosupresiva či podávat pulzy methylprednisolonu intravenózně (Zivadinovo schéma: IFN beta + 5x1g methylprednisolonu každé 4 měsíce)

- další, agresivnější možností je podávání **pulzů methylprednisolonu s cyklofosfamidem** (Harvardské schéma: 1g methylprednisolonu + 800mg/m² cyklofosfamidu první rok 1x měsíčně, druhý rok po 6 týdnech a další 2 roky po 2 měsících) nebo pulzů methylprednisolonu **s mitoxantronem** (Edanovo schéma: 1g methylprednisolonu + 20mg mitoxantronu nebo Hartungovo schéma: 1g methylprednisolonu + 5 nebo 12mg mitoxantronu co 2 měsíce)

- cíl: stabilizace onemocnění se zastavením progresu deficitu

- pokud ani tato terapie nebyla efektivní, byla experimentálně prováděna **autologní transplantace hematopoetických kmenových buněk** (HSCT) (založena na imunoablacii vysokými dávkami imunosupresiv následované restaurací imunitního a hematopoetického systému autologní HSCT, čímž by mělo dojít k tzv. „resetu“ imunitního systému)

Symptomatická terapie

- ke zmírnění příznaků onemocnění

- ovlivnění spastiky : centrální myorelaxancia (**tizanidin, baclofen, tetrazepam, tiokolchikosid**), lokální aplikaci botulotoxinu

- výrazná spasticita dolních končetin přistoupit: intratekálně podávání **baclofenu** pumpou

- sfinkterické potíže: **anticholinergika, myorelaxancia, lokální aplikace botulotoxinu**

- úplné vyprázdnění močového měchýře : čistou intermitentní katetrizací

- neurogení bolesti : **gabapentinem, pregabalinem** nebo např. **karbamazepinem**

- depresie: **SSRI**- blokátory zpětného vychytávání serotoninu, **SARI**-blokátory zpětného vychytávání serotoninu a adrenalinu), které zhoršují tíži stávajících příznaků a prohlubují únavu

- léčba infekcí a sanaci fokusů

- nedílnou součástí péče o pacienty s RS je soustavná rehabilitace udržující jejich fyzickou kondici a zmírňující příznaky (především spasticitu), psychoterapie, ergoterapie nebo sociální poradenství

44. Neuromyelitis optica Devic (NMO)

- patří k autoimunitním demyelinizačním chorobám
- dlouho byla považována za variantu RS
- poměrně málo frekventované onemocnění, (1 % demyelinizačních onemocnění CNS)
- ve východní Asii postihuje až 48 % nemocných s demyelinizací CNS
- postihuje především ženy v poměru 3:1 k mužům
- vyznačuje se izolovanou optickou neuritidou a současně či s časovým odstupem se rozvíjející longitudinální extenzivní myelitidou (LEM) postihující alespoň 3 míšní segmenty
- pro stanovení diagnózy NMO je důležitý průkaz **protilátek proti aquaporinu-4 v séru**, oligoklonální IgG pásy v likvoru většinou chybí
- **aquaporin 4** = transmembránový protein, který reguluje přestup vody přes buněčnou membránu; lokalizován převážně na astrocytech lemujičích zevní stranu HEB, a to v **šedé hmotě míšní, periventrikulární a periaquedukální** oblasti mozku, což koresponduje s lokalizací zánětlivých ložisek u NMO
- při histologickém vyšetření nacházíme v ložiscích infiltráty z makrofágů, perivaskulárně granulocyty či eosinofily, depozita imunoglobulinů (zvl. IgM) a komplementu
- průběh onemocnění:
 - **monofázický** (v 15-23 % případů)
 - **remitentní** (většinou)
- charakteristické symptomy: recidivující těžké optické neuritidy jednostranné či oboustranné provázené transversální myelitidou (může následovat i v různě dlouhém časovém intervalu)
 - tyto symptomy nemají na rozdíl od RS tendenci ke spontánní remisi
- prognóza onemocnění = nepříznivá; 50 % nemocných ztratí během prvních 5. let zrak na jednom či obou očích a jsou obtížně mobilní; 5 let přežije asi 70 % nemocných
- příčinou úmrtí je nejčastěji respirační insuficience vznikající v důsledku poškození krční míchy
- základné vyšetření = **MR vyšetření a stanovení přítomnosti protilátek proti aquaporinu 4 v séru**
- na MR míchy nacházíme LEM, MR mozku bývá zpočátku zcela bez patologie
- v průběhu onemocnění můžeme nalézt nespecifické abnormality v hypotalamu a mozkovém kmeni
- v **mozkomíšním moku** nebývá přítomna intratekální syntéza, avšak u 30 % nemocných lze OCB detekovat
- **protilátky proti aquaporinu 4** lze v séru prokázat u 52 % nemocných, proto u negativních nemocných s příznaky typickými pro NMO je třeba odběr těchto protilátek opakovat, nejlépe v době ataky onemocnění

Revidovaná Wingerchukova kritéria pro diagnózu NMO (2006)

1. Absolutní kritéria:

- Retrobulbární neuritida
 - LEM
2. Podpůrná kritéria:
- Negativní MRI mozku na počátku příznaků nebo pouze nespecifické léze
 - Přítomnost LEM na MRI míchy
 - Pozitivita anti-APQ4 protilátek v séru

Onemocnění asociovaná s NMO:

- Idiopatická monofázická či rekurentní LEM na MR
- Rekurentní či současná oboustranná optická neuritida
- Asijská opticko-spinální RS (OSMS)
- Optická neuritida či LEM asociovaná se systémovým autoimunitním onemocněním
- Optická neuritida či transversální myelitida asociovaná s mozkovými lézemi typickými pro NMO

Terapie

- **vysoké dávky kortikoidů** – lékem první volby při relapsu NMO je podávání v celkové dávce 5 g methylprednisolonu i.v.
- v případě nedostatečného efektu je doporučeno pokračovat **sérií plazmaferéz** nebo střídavě provádět plazmaferézu s podáním 1 g methylprednisolonu i.v. do celkové dávky 5 g
- **leukaferéza** – varianta terapie
- **cyklofosfamid** – při nedostupnosti plazmaferézy lze podat zvl. u pacientů se systémovým onemocněním pojiva
- **chronickou terapii** volíme podle aktivity onemocnění, věku pacienta a konkomitantních onemocnění
- podávání **kombinace nízkých dávek prednisonu** (5-15 mg/den) **a azathioprinu** (2,5-3 mg/kg/den)
- **mykofenolát mofetil** (2x500mg/den až 2x1000mg/den) = v případě jeho intolerance
- **rituximabem** = u nemocných s agresivním průběhem onemocnění (monoklonální protilátka proti pre-B a B-lymfocytům s povrchovým znakem CD-20)
- aplikuje se v dávce 1000mg i.v. v odstupu 14 dní, při nedostatečném efektu lze přidat 20mg prednisonu/den.
- stejně jako u natalizumabu hrozí rozvoj PML
- **mitoxantronem** (12mg/m² co měsíc 6x, pak 1x za 3 měsíce do celkové kumulativní dávky 140mg/m²),
- **methotrexátem** (7,5mg/týden),
- **IVIG** (0,4g/kg/den 5x, udržovací dávka 1 g/kg/den 2x co měsíc)
- **eculizumab** = monoklonální protilátka, je zatím ve stádiu klinického zkoušení

- **plazmaferézu**= nemocným zcela rezistentním k dosavadní terapii lze provádět co 1 až 2 týdny
- **léčba symptomatická.**

45. ZÁNĚTLIVÁ DEMYELINIZAČNÍ ONEMOCNĚNÍ – ADEM, ENCEPHALITIS BALÓ, ENCEPHALITIS SCHILDER, HURSTOVA LEUKOENCEPHALITIDA, PROGRESIVNÍ MULTIFOKÁLNÍ LEUKOENCEFALOPATIE

Akutní demyelinizační encefalomyelitida (ADEM)

- akutní autoimunitní onemocnění rozvíjející se převážně u dětí a adolescentů v 1-2týdenní návaznosti na infekci horních dýchacích cest, nebo vakcinaci
- probíhá jednorázově (pokud dojde k recidivě, je nutné pomýšlet na RS)
- typické je postižení více funkčních systémů
- často je přítomna i encefalopatie, křečové projevy event. koma
- demyelinizace v CNS bývá provázena demyelinizací PNS, rozvojem AIDP (Guillain-Barré)
- v likvorovém nálezu bývá mírná lymfocytární pleiocytóza a lehce zvýšená proteinorachie
- OCB většinou chybí (pokud je zpočátku prokážeme, pak v průběhu onemocnění mizí)
- MR: nacházíme vícečetná, rozsáhlá T2 a FLAIR hyperintenzivní ložiska supra- a infratentoriálně v bílé i šedé hmotě mozkové, u 30% nemocných také ložiska míšní
 - často se sytí kontrastní látkou, pak mají prstenčitý lem

Terapie:

- **i.v. methylprednisolon** v celkové dávce 3-5 g následovaná jeho perorálním podáním v sestupné dávce po dobu 4-6 týdnů
 - **IVIG** – varianta
 - **plazmaferéza**
- prognóza je horší u dospělých než u dětí
 - většinou zanechává malý klinický deficit, u 1/3 nemocných přetrvává kognitivní deficit
 - mortalita je 10-30 % v důsledku refrakterní nitrolební hypertenze, respiračního selhání či sepse
 - u ¼ nemocných zpočátku diagnostikovaných jako ADEM vyvine do 2-5 let RS

Encephalitis periaxialis concentrica Baló

- velmi vzácné onemocnění neznámé etiologie (především v jihovýchodní Asii)
- dochází k velmi rychle progredující psychické alteraci, mnestickým výpadkům, epileptickým paroxysmům a rozvoji paréz
- histologickém vyšetření jsou popisována perivaskulární zánětlivá ložiska s okolní demyelinizací.
 - na okraji demyelinizační zóny probíhá remyelinizace, na jejím zevním okraji dochází opět k demyelinizaci
- MRI – pozorujeme pruhovitá demyelinizační ložiska v bílé hmotě mozkové připomínající cibuli
- likvorové vyšetření – může být zpočátku zcela v normě, postupně se může vyvinout obraz připomínající RS

Encephalitis periaxialis diffusa Schilder

- velmi vzácné demyelinizační onemocnění neznámé etiologie Postihuje děti a adolescenty
- projevuje se rychle progredujícím kognitivním deficitem, slepotou, hluchotou, pseudobulbární symptomatickou a kvadruparézou
- v průběhu několika let končí fatálně

Zánětlivá infekční demyelinizační onemocnění

Akutní hemoragická leukoencefalitida (Hurtova choroba)

- raritní varianta ADEM (tvoří 2% ADEM)
- v návaznosti na respirační infekci dochází během několika hodin k rozvoji febrilií, cephalee, křečí a poruchy vědomí – MRI - nacházíme perivaskulární hemoragie s perifokálním edémem
- likvor – přítomna polymorfonukleární pleiocytóza

Terapie: jsou doporučovány vysokodávkované intravenózní kortikoidy a plazmaferéza

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

- fatální subakutní encefalitida
- původcem je JC virus patřící k poliovirům
- virus persistuje většinou v ledvinách, ale i v B-lymfocytech, mozkové tkáni a je vylučován močí
- k aktivaci JCV dochází především u imunodeficitů s poškozenou T-buněčnou imunitou (HIV, lymfoproliferace, hereditární imunodeficeience) nebo v důsledku dlouhodobé imunosuprese (orgánové transplantace, v poslední době terapie monoklonálními protilátkami např. natalizumabem u RS)
- JCV napadá oligodendrocyty a vede k jejich nekróze
- mechanismus rozvoje PML u nemocných léčených natalizumabem popisuje tzv. teorie „dvousečného meče“ (blokádu HLB natalizumab omezuje vstup imunitních buněk do CNS, čímž brání zánětlivému poškození tkáně, ale současně limituje imunitní dohled nad cizími antigeny)
- typické příznaky PML: psychické změny, změny osobnosti a kognitivní deficit, parézy, poruchy zraku ve smyslu hemianopsie, senzitivní příznaky, cerebelární ataxie, záchvaty
- na rozdíl od RS se tyto symptomy rozvíjejí pozvolna
- MR – přítomny difúzní T2- a FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) – hyperintenzní změny lokalizované především subkortikálně, periventrikulární léze jsou vzácné
- Jejich okraje jsou špatně ohraničené a léze se nesytí po podání kontrastní látky
- diagnóza PML: spojena především s terapií natalizumabem
 - pokud se PML prokáže, je nutné podávání natalizumabu ihned ukončit a provést plazmaferézu nebo imunoabsorpci k jeho odstranění z organismu
 - v odstupu několika dnů až týdnů může dojít k výraznému zhoršení klinického stavu nemocného, které je spojeno s restitucí imunitního systému

- **Imunorestituční zánětlivý syndrom** (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) je způsoben vstupem aktivovaných CD4+ a CD8+ T-lymfocytů do CNS. Na MR nacházíme charakteristický Gd-enhancement PML lézí. Jedinou dosud osvědčenou terapií IRIS je intravenózní podávání kortikoidů. Přesto je prognóza tohoto stavu velmi vážná.

46. TOXICKOMETABOLICKÁ A HYPOXICKO-ISCHEMICKÁ DEMYELINIZAČNÍ ONEMOCNĚNÍ – WERNICKEHO ENCEFALOPATIE, KORSAKOVŮV SY, FUNIKULÁRNA MYELÓZA, CENTRÁLNÍ PONTINNÍ MYELINOLÝZA, MARCHIAVA-BIGNAMIHO SY, POSTHYPOXICKÁ LEUKOENCEFALOPATIA, THALAMICKÉ MOZKOVÉ PORANĚNÍ

Deficience vitamínu B1 (Wernickeho encefalopatie)

- akutně či subakutně probíhající onemocnění postihující převážně nemocné s chronickým abusem alkoholu
- charakteristické příznaky = encefalopatie, oftalmoplegie a ataxie
- nemocní jsou zmatení, dezorientovaní, trpí poruchou paměti, je omezena spontánní řeč, méně často je přítomna kvantitativní porucha vědomí
- po odeznění akutních psychotických symptomů se většinou rozvine **Korsakovův syndrom**:
 - retrográdní i antegrádní amnézii, kterou nemocný kompenzuje konfabulacemi
 - pacient je dezorientovaný v čase a prostoru
- příčinou je deficience thiaminu u alkoholiků způsobená malnutricí, jeho omezenou resorpcí a snížením aktivity enzymů metabolizujících thiamin v CNS
- thiamin je nezbytný pro zajištění axonálního transportu a synaptické transmise
- při jeho karenci dochází ke zvratu aerobního metabolismu do rychlé glykolýzy a následně k hypoxicko-ischemickému poškození mozku
- MRI – vyšetření nacházíme hyperintenzitu periaqueduktálně a v oblasti mediálních thalamů, které při adekvátní terapii rychle mizí, atrofii mamilárních těles a ložiska nespecifické demyelinizace
- diagnóza – potvrdí nízká hladina thiaminu v séru, v našich podmínkách spíše nízká hladina vitamínu B12, folátu a zvýšená hladina laktátu

Terapie:

- parenterálním (50-100 mg/den i.v.) a následně perorálním podáváním thiaminu
- nejdříve se upravují okohybné poruchy a ataxie, kognitivní změny perzistují dlouhodobě
- u léčených pacientů se udává 10-20% mortalita

Deficience vitamínu B12

- původcem kombinované systémové degenerace, kde dominuje postižení zadních provazců míšních = **funikulární myelóza**
- méně častá je demyelinizace bílé hmoty mozkové a optiků
- projevuje se psychotickými stavy, změnou osobnosti, demencí a oboustrannou poruchou vizu
- diagnóza: přispívá nález makrocytární anémie a snížení hladiny vitamínu B12 v séru

Terapie:

- substituce vitamínu B12 (5 dní 1000ug vitamínu B12 intramuskulárně, následně 500-1000 ug týdně po dobu 2-3 měsíců)

Centrální pontinní myelinolýza

- o vzácné závažné onemocnění spočívající v demyelinizaci mozkového kmene, především pontu, ale i mesencefala, bazálních ganglií a cerebella
- popsána u chronických alkoholiků, může ale postihnout i non-abuzéry
- způsobena rychlými změnami osmolality séra, především rychlou korekcí nízkých hladin minerálů (zvl. hyponatrémie a hypokalémie)
- dochází přitom k přesunu tekutin v mozkové tkáni z intracelulárního prostoru extracelulárně a následně k osmotické destrukci myelinu
- rizikové stavy: abusus alkoholu, zvl. odvykáací stav, malnutrice, onemocnění jater a ledvin, pooperační stavy, malignity a popáleniny
- klinický příznak: zpočátku apatie, nausea s vomitem, později pseudobulbární paralýza, parézy okohybných nervů, centrální kvadruparéza, psychomotorický neklid, delirium až koma

Terapie:

- podávání IVIG či kortikoidů, ale se sporným efektem
- důležitá je především prevence, **vyvarovat se vzestupu koncentrace Na v séru více než o 10 mEq/l/24 hodin.**

Onemocnění Marchiafava-Bignami

- raritní onemocnění
- v současnosti postihuje převážně alkoholiky, ale i nemocné s malnutricí
- Etiologie zůstává dosud neznámá (zvažuje se podíl deficiencie vitamínů skupiny B a toxické působení ethanolu)
- typická je selektivní demyelinizace corpus callosum
- klinické symptomy: prefrontální syndrom s poruchami chování, apatií nebo agresivitou, deliberačními fenomény, inkontinence, křečové stavy, apraxie, parézy či ataxie.
- může probíhat akutně s rychle se rozvíjející symptomatikou a komatem vedoucím k úmrtí, ale i chronicky
- prognóza onemocnění je nejistá

Terapie:

- doporučuje se parenterální podávání vitamínů skupiny B nebo podávání kortikoidů.

Posthypoxická leukoencefalopatie

- raritní onemocnění rozvíjející se dny až týdny po prolongované cerebrální hypoxii
- popsané u nemocných po intoxikaci oxidem uhelnatým

- v současnosti kromě CO intoxikace i komplikace anestézie při chirurgických výkonech, srdeční zástava, strangulace, hemoragický šok, předávkování opiáty či benzodiazepiny, u novorozenců prenatální nebo perinatální hypoxie
- následkem difúzní hypoxie mozku dochází k přímému poškození myelinu, oligodendrocyty a axony zůstávají intaktní
- některá agens (heroin) jsou navíc přímo myelinotoxická
- v závislosti na věku nemocného jsou predilekčně poškozeny určité struktury CNS (u nedonošených novorozenců nacházíme periventrikulární demyelinizaci, u donošených novorozenců je přítomno postižení kortexu a subkortikální bílé hmoty, u větších dětí a dospělých jsou léze lokalizovány především v paraventrikulární oblasti, a to v bazálních gangliích)

Klinické příznaky mohou být dvojí povahy:

1. parkinsonský syndrom= dystonie, agitovanost, apatie, halucinace

2. akinetický mutismus= prolongovaná apatie, inkontinence moči i stolice, minimální odpověď na algické podněty, emoční labilita.

Prognóza onemocnění je nepřímě úměrná věku nemocného. U většiny nemocných dochází během 3-6 měsíců k regresi klinických symptomů, dlouhodobě přetrvává kognitivní deficit, poruchy krátkodobé paměti, koncentrace a emoční labilita.

Traumatické mozkové poranění

- odpovídá axonálnímu mozkovému poranění
- tíže poškození bílé hmoty mozkové je přímo úměrná tíži úrazu, intenzitě úrazového děje
- postižena nejčastěji oblast **kortiko-subkortikální, corpus callosum, capsula interna, centrum semiovale a rostrální kmen**
- klinicky se projevuje kognitivním deficitem, poruchami paměti, pozornosti a exekutivních funkcí
- **fMRI** – v postižených oblastech dochází k demyelinizaci, přerušení axonů a tím redukcí funkčních spojů v CNS

Postupně ovšem vlivem mozkové plasticity lze pozorovat aberantní funkční spoje, které by měly zajistit kompenzaci funkčního deficitu.

47. PLEXOPATIE

Periferní nervový systém – úvod

- je tvořen periferními, hlavovými a autonomními nervy, a to včetně předních a zadních rohů míšních a gangliových buněk v míšním segmentu. Gangliové buňky (motorické, senzitivní i autonomní) se nacházejí v míšních segmentech, senzitivní neurony rovněž ve spinálních gangliích a gangliích hlavových nervů, neurony autonomního systému v gangliích paravertebrálních i hlavových nervů a dále i v periferních orgánech (v srdci, zažívacím systému). Vlastní gangliové buňky (neurony) mají relativně malé tělo a dlouhé výběžky – dendrity a neurity (i přes 1 metr). V těle neuronů se nacházejí buněčné orgány důležité pro získávání energie (mitochondrie), pro tvorbu bílkovin (ribozomy, endoplasmatické retikulum), pro transport (mikrozomy), důležité z genetického hlediska (jádro, mitochondrie). Membrána neuronu je klidově polarizována, obsahuje iontové kanály, receptory, na těle neuronu jsou synapse (axo-somatické) a iniciální segment (axonální hillock) je místem vzniku akčního potenciálu, který je dále veden neuritem (axonem) do periferie. Periferní výběžky neuronu jsou obaleny pochvami – Schwannova (vždy jedna Schwannova buňka se obtáčí kolem axonu) a myelinová (buněčné membrány Schwannovy buňky naléhají těsně na sebe). U myelinizovaných vláken jsou v malých odstupech Ranvierovy zářezy (zde dochází k otevření iontových kanálů, k depolarizaci a vzápětí znovu k repolarizaci) a mezi nimi úseky obaleny jednou Schwannovou buňkou – internodia. V myelinizovaných vláknech se impulz šíří „skákovým vedením“ a v nemyelinizovaných vláknech je vedení kontinuální (a pomalé). Axony se zakončují na periferních orgánech – nervosvalovou ploténkou na svalech, na žlázách, vnitřních orgánech, dostředivá vlákna vedou vzruchy vznikající v periferních specializovaných senzitivních orgánech (Krauseho tělísko, svalové vřetenko, volné nervové zakončení). Periferní nervový systém je často těsně spjat s cévami. Které mají dostatečnou kapacitu pro krevní zásobení struktur PNS (arterie, kapiláry, žíly; nejsou lymfatické cévy, provázající vazivová tkáň).

Plexopatie

Definice:

- poškození plexů (cervikální, brachiální a lumbosakrální plexus) různého původu
- primární / sekundární.

Etiologie:

- léze plexu bývá traumatického původu, zánětlivá, autoimunitní, kompresivní, ischemická, toxická, hereditární

Klinický obraz:

- záleží na rozvoji a rozsahu poškození plexu, současně se vyskytující dalších příznacích.

Diagnostika:

- zobrazovací vyšetření (MRI, CT, UZ), laboratorní odběry (včetně CK a odběru na autoprotolátky, genetické vyšetření), cévní vyšetření (UZ, angiografie, venografie), likvor, EMG.

Diferenciální diagnostika:

- odlišit **polyradikulopatii** (poškození několika kořenů se simultánním vznikem či se současnou progresí, lokalizace může být na jedné končetině, ale častěji oboustranně a někdy je i postižení kořenů difuzní.,) **spinální procesy, polyneuropatii, cévní**

Terapie:

- záleží na příčině – **konzervativní** (rehabilitace +medikamentózní) či **chirurgická** (dekomprese, přemostění defektu, rekonstrukce plexu)

Léze cervikálního plexu

- tvořen **rami ventrales spinálních nervů C1-C4**
- inervuje: hluboké šíjové svaly, dolní dvě třetiny trapézového svalu a zejména bránici
- senzitivně inervuje: krk, ramena až po akromion, přední stranu hrudníku až téměř po bradavky
- příčina: traumaticky, na podkladě tumorózní infiltrace, zánětem, traumaticky iatrogenne (při odstraňování metastáz nezhoubný dochází k částečnému či úplnému přerušení větví plexus brachialis (včetně n. accessorius)
- **bolestivá amyotrofie ramene (syndrom Parsonage-Turner)** : vyznačuje se rovněž postižením svalstva ramene (včetně m. trapezius) i bránice
- **paréza bránice**: vede k dušnosti, více v noci – vleže (ortopnoe), omezený pohyb bránice se prokáže skiaskopicky, pomocí ultrazvukového vyšetření, na MRI či CT hrudníku
 - pomocí jehlové EMG se při paréze bránice (axonální léze) nalézají fibrilace a pozitivní vlny vedle nízkých a užších MUP (potenciálů motorických jednotek)

Léze plexus brachialis

- tvořen 5 kořeny (**C5-8 a Th1**) a často ještě přichází větev z kořene **C4** (prefixovaný typ – v 62 %); jen v malém procentu se vyskytuje spojka s kořenem Th2 (postfixovaný typ)
- můžeme rozlišovat **6 kořenů**, pak **3 trunky** (horní, střední a dolní), **divize** (skryty za klavikulou) a **3 konečné fascikly**, z nichž vychází **5 hlavních konečných nervů**
- základní vztah pro diagnostiku lézí plexus brachialis je vztah ke ganglion spinale
- rozeznává se proto:
 - léze **pre- a postganglionální** (v těch nejsou výbavné SNAP a přitom porucha cití je při obou typech lézí)
 - **supra- a infraklavikulární** = podle vztahu ke klíčku

Supraklavikulární část:

- ve fossa supraclavicularis se nachází primární svazky – trunci
 - **horní truncus** = tvořen vlákny kořenů C5-6
 - **střední truncus** = převážně kořenem C7 (v menší míře C6 a C8)
 - **dolní truncus** = C8-Th1
- = ze supraklavikulární části plexus brachialis vychází:
 - **n. dorsalis scapulae** (pro mm. rhomboidei)
 - **n. thoracicus longus** (pro m. serratus anterior)
 - **n. suprascapularis** (pro mm. supraspinatus a infraspinatus)
- = primární svazky se dělí na:
 - dorzální větve = inervující extensory
 - ventrální větve = zásobující flexory.

Divize:

- ve střední části plexu, která je kryta klíční kostí, se nacházejí divize plexu

Infraklavikulární část:

- v této části pažní pleteně se nacházejí sekundární svazky – fascikly
- vlákna plexu již ztrácejí segmentální uspořádání a z dolní části pažní pleteně vycházejí konečné nervy plexu

- **fascikulus lateralis** (C5-7) vychází: n. musculocutaneus a část pro n. medianus (inervuje část flexorů)
- **fascikulus posterior** (C5-Th1): n. radialis a n. axillaris.
- **fascikulus medialis** (C8-Th1): n. ulnaris, mediální část n. medianus a n. cutaneus brachii a antebrachii medialis.

= kompletní léze plexus brachialis se projeví:

- chabou plegií horní končetiny (pletence, paže, ruky)
- zachována je pouze elevace ramene (m. trapezius – intervace kraniální část n. accessorius),
- anestézie je na celé HK, kromě vnitřní a zadní plochy paže (nn. Intercostobrachiales)
- těžká atrofie
- reflexy jsou nevýbavné
- může být přítomen **Hornerův syndrom**

Léze plexus brachialis horního typu (C5-6; Erb), projeví se oslabením v oblasti pletence a ramene, přitom akrom je dobře hybné („dobrá ruka na špatném rameni“).

Léze plexus brachialis dolního typu (C8-Th1). Jsou postiženy drobné svaly ruky („špatná ruka na dobrém rameni“), může být přítomen Hornerův syndrom.

Léze plexus brachialis středního typu (zejména C7) je vzácná porucha. Projeví se zejména omezením extenze v lokti, zápěstí a prstech.

Supraklavikulární část	Infraklavikulární část
Traumata	Fraktury hlavičky pažní kosti
Porodnické léze	Penetrující poranění
Operace srdce	Angiografie a. axillaris, bloky n. axillaris
Nádory	Ozáření
Zánětlivé příčiny	Neurovaskulární poranění

Traumata plexus brachialis:

- nejtěžší poranění vzniká při avulzi kořenů („vytržení kořenů z míchy“)
- kořeny v cervikální úrovni, jsou totiž tenké a ve srovnání s periferními nervy je jejich pevnost asi 10krát menší
- typickým traumatem vedoucím k poranění plexus brachialis je pád na rameno, tah za rameno či horní končetinu (= jedná se o úrazy dopravní (pád s motorky, kola), sportovní či pracovní (zachycení HK do stroje))
- vzhledem k mechanismu úrazu se jedná o různou kombinaci avulze kořenů, přetržení vláken plexu či poranění větví plexu.

❖ **avulze kořenů** = lépe zobrazí myelo-CT (nález prázdných pochev kořenů, či kořenových cyst) než MRI

-denervační syndrom vzniká až po 3 týdnech od úrazu (jehlová EMG)

❖ **porodní léze brachiálního plexu** = u většiny nemocných horního typu.

Terapie:

- operační indikace závisí jak na klinickém, EMG a CT/MRI nález, ale také na pracovišti a zkušenostech operátora
- při rekonstrukci plexu se užívá sešití, přemostění defektu štěpy n. suralis, neurotizace (našití periferních částí přerušovaných nervů na zachované periferní nervy – interkostální,

brániční, accessorius) či využití Oberlinovy techniky (end-to-end našíť fasciкул zachovaných nervů na periferní fasciky přerušených nervů)

- při kompletní lézi plexu je třeba obnovit flexi v lokti a abdukci paže
- léze plexu se vyznačují dlouhotrvajícími a léčbou špatně ovlivnitelnými neuropatickými bolestmi
- v léčbě porodních lézí se kromě dlouhodobé rehabilitace využívá operace s rekonstrukcí plexu i obnově pohybu
- porodní léze se mají operovat do 6 měsíců od porodu.

Idiopatická neuropatie brachiálního plexu (syndrom Parsonage-Turner)

Definice:

- rychle se rozvíjející léze brachiálního plexu začínající bolestmi, sledována rozvojem non-uniformních paréz a atrofií svalů

Etiologie:

- zánětlivé autoimunitní postižení plexu a jeho větví. V typických případech předchází infekce (virová), očkování, lehké trauma či porod.

Klinický obraz:

- nejčastěji ve středním věku
- častěji jsou postiženy ženy
 - zpočátku bolesti, více v noci, lokalizovány jsou v rameni, lopatce, krku
 - pasivní pohyby v rameni a často krční páteře nejsou bolestí omezeny
 - parestézie
 - při ústupu bolesti se rozvíjejí parézy a postupně atrofie svalů
- postižení n. **thoracicus longus** (odstávající lopatkou), n. **axillaris** (nemožnost abdukce paže), n. **interosseus anterior** (nesvede flexe konečného článku 1.-3.prstu), n. **suprascapularis** (výraznější paréza a atrofie m. infraspinatus než m. supraspinatus), n. **radialis** či **ulnaris**
- postiženy i nervy mimo plexus brachialis – n. **accessorius** (pokles ramene), n. **recurrens** (afonie), n. **phrenicus** (dušnost, ortopnoe)
- rozvoj paréz trvá asi 3 týdny (až 6) a pak dochází k ústupu parézy i atrofií

Diagnóza:

- nejčastěji se diagnóza stanoví na podkladě typického klinického obrazu
- v EMG se prokáže nestejněměrná léze motorických vláken axonálního typu a jen malé postižení senzitivních vláken
- likvorový nálezh bývá v normě.

Diferenciální diagnostika:

- jiné léze brachiálního plexu (trauma, nádor, systémové onemocnění). Nutné je vyšetření zobrazovacími metodami (rtg, MRI, CT).

Terapie:

- v akutní fázi: indikován **bolus kortikoidů** (nejlépe 3-4 gramy methylprednisolonu v i.v. infuzích, v průběhu 6-8 dnů), vzhledem k bolestem **analgetika** včetně **opioidů**.
- nezbytná dlouhodobá rehabilitace.

Hereditární neuralgická amyotrofie

Definice:

- jedná se o AD onemocnění s lokalizací genu na chromozomu 17q25.

Klinický obraz:

- manifestuje ve 2.-4. dekádě
- projeví se atakami bolesti s následným oslabením svalů

- atak nemoci se vyskytuje více než u sporadické formy. Jsou postiženy tytéž svalové skupiny
- provokační faktory: infekce, trauma, porod, operace.

Terapie:

- v atakách je účelné podat velkou dávku **kortikoidů intravenózně** – dojde k výraznému útlumu bolestí

Thoracic outlet syndrom (TOS) – syndrom horní hrudní apertury

Definice:

- komprese části brachiálního plexu, zásobující arterie či vény s bolestmi a příznaky léze nervových kmenů je obraz syndromu horní hrudní apertury.

Etiologie:

- může se jednat o přímou kompresi nervových kmenů (tzv. neurogenní thoracic outlet syndrom; je však vzácný)
- častěji se jedná o kompresi žil či arterií (a. subclavia) s následnou ischemií jednotlivých struktur plexus brachialis. Bývá přítomno krční žebro, příliš dlouhý proces transversus C7, přemostující vaz mezi krčními a 1. žebrem, hypertrofie skalenových svalů.

Klinický obraz:

- bolesti vyzařující z oblasti plexu (ale i dolní C páteře) do vnitřní plochy paže, předloktí a často až do ruky
 - parestézie i hypestézie této oblasti
 - slabost drobných svalů ruky, a to zejména thenaru (vlákna Th1 bývají více postižena než C8)
- tlak na plexus (v nadklíčkové jamce) může provokovat bolesti i parestézie v Th1-C8
 - u arteriální formy (stenóza a. subclavia) je provokujícím momentem abdukce paže s vymizením pulzu a provokací hypestézie Th1-C8 či **Adsonův test** (rotace hlavy na opačnou stranu a nádech se zadržením dechu vede k vymizení tepu na postižené HK a k provokaci parestézií a hypestézie)

Diagnóza:

- klinický nález s provokačními testy má největší význam
- RTG krční páteře a horní hrudní apertury může prokázat degenerativní změny i abnormity (krční žebro)
- MRI plexu již odhalí nejen struktury komprimující plexus, ale také znázorní deformity jednotlivých nervových struktur, jejich změny signálu v T1 i T2 zobrazení jsou kvalifikovány jako známky poškození myelinu a axonů
- angiografie prokáže strukturální změny cév či kolaterální oběh, venografie pak kompresi jednotlivých žil (včetně provedení při abdukci paže)
- neurofyzilogické vyšetření mívá charakteristický nález:
 - =vzhledem k tomu, že svalstvo thenaru je inervováno Th1-C8 a ukazovák má senzitivní vlákna C6-7, dochází při postižení mediálního fasciklu (což je typický mechanismus u pravého neurogenního TOS) k lézi motorických vláken n. medianus. Senzitivní vlákna (C6) jsou však z laterálního fasciklu. Proto bývá snížena amplituda CMAP (sumační svalový akční potenciál) pro n. medianus i n. ulnaris, ale amplituda SNAP (senzitivní nervový akční potenciál) bývá snížena pro V. prst a normální pro II. prst. Je rovněž nižší SNAP pro n. cutaneus antebrachii medialis při srovnání se zdravou stranou. Jehlová EMG může prokázat částečný denervační syndrom (fibrilace, pozitivní vlny) v hypothenaru i thenaru či neurogenní změny MUP (akčních potenciál motorických jednotek) u chronických lézí.
 - Diferenciální diagnostika. Lokalizace léze a tíže postižení vláken je stanovena pomocnými metodami. Často se může TOS kombinovat s vertebrogenním syndromem. Vlastní příčina TOS

(cévní, komprese, nádor, zánět) však představuje problém, který lze zčásti vyřešit zobrazovacími metodami (MRI, scintigrafie), ale zčásti je nutno přistoupit k operační revizi (či biopsii).

Terapie:

- závisí na příčině

Postradiační plexopatie

Definice:

- postupný rozvoj slabosti, atrofií svalů, poruch cití, které bývají u části nemocných provázeny bolestmi, následující měsíce, roky i desítky let (přes 30) od ozáření hrudníku a oblasti plexu pro karcinom prsu

Etiologie:

- po určité latenci dochází k postupné ztrátě myelinu, fibróze, ztlustění sarkolemy, hyalinizaci i obliteraci vasa nervorum
- vyšší dávky radiace (nad 5000 cGy), větší počet vstupů radiační léčby (portů), přídatná chemoterapie, rozsah resekce axilárních uzlin.

Klinický obraz:

- postupně progredující slabost a atrofie svalů, parestézie, pak hypestézie a bolest
- častěji bývá primárně postižen horní trunkus.

Diagnostika:

- třeba vyloučit nádorovou příčinu (recidiva) = zobrazovací vyšetření (MRI, CT, Scintigrafie) indikováno v první řadě
- EMG nález – charakteristický = přítomny abnormní nálezy motorické a senzitivní neurografie a při jehlové EMG se registrují nápadně velké MUP a patologická spontánní aktivita
 - kromě fibrilací a pozitivních vln jsou to **myokymie**, které jsou velmi četné (u plexopatie neoplastického původu jsou velmi vzácné)

Diferenciální diagnostika:

- nutno odlišit od neoplastické plexopatie (infiltrace či komprese plexu), od hematomů, abscesů, aneurysmat (a. subclavia), TOS, zánětlivé plexopatie (Parsonage-Turner)
- klinický obraz, průběh, zobrazovací vyšetření (MRI) i EMG umožňují dostatečně přesnou diferenciaci

Terapie:

- není jasně prokázána žádná terapie
- popisují se určité efekty po terapii zlepšující prokrvení pleteně, po hyperbarické oxygenoterapii.
- při neuropatické bolesti je indikována příslušná terapie (opioidy, gabapentin)

Léze plexus lumbosacralis

- skládá se ze dvou částí

1. **plexus lumbalis** = tvořen předními větvemi kořenů Th12-L4
2. **plexus sacralis** = tvořen kořeny L4-S3
 - na něj navazuje **plexus coccygealis** S2-Co1

- příčina: komprese hematomy (často iatrogenního původu), záněty, invazivními tumory, ischemií, vyskytují se traumata plexu i hereditární choroby.

Klinický nález:

- jednostrannou parézou dolní končetiny, poruchou cití charakterizovanou širší kožní oblastí, než by přináleželo kořenové oblasti či jednomu perifernímu nervu
- léze plexu lumbalis = oslabení flexe a addukce v kyčli, extenze stehna
- léze plexus sacralis = oslabena extenze stehna, flexe v koleně, flexe a extenze v hleznu a poruchy cití na bérce a noze, zadní ploše stehna, s areflexií a anestézií.
- teplota a suchá kůže s periferními edémy

Diagnostika:

- vzhledem k lokalizaci (retroperitoneum, pánev) = MRI, CT a do určité míry je přínosné i UZ vyšetření
- EMG = je možno stanovit rozsah a tíži léze (poruchy vedení, axonální léze
- vyšetření paraspinálních svalů (mm. multifidi) pro stanovení případné radikulární či spinální léze (rr. dorsales spinálních nervů
- angiografie cév při cévním poškození

Diferenciální diagnostika:

- odlišení radikulopatií (včetně r. dorsalis), myelopatií (sfinkrové poruchy a perianogenitální poruchy cití), léze kaudy, zánětlivé afekce (lumbální punkce je nezbytná) či cévní původ postižení (UZ aorty, cév pánve i DK).

Terapie:

- záleží na příčině (tumor, zánět, ischemie, trauma
- dlouhodobá rehabilitace (včetně lázní)

Diabetická lumbosakrální radikulo-plexopatie

Definice:

- lumbo-sakrální plexopatie (proximální diabetická neuropatie; diabetická amyotrofie) kombinovaná s postižením kořenů i větví plexu
- vyznačuje se bolestmi steh s rozvojem paréz stehenních a gluteálních svalů.
- postižení je většinou jednostranné s rozvojem klinického nálezu na druhé DK po latenci několika týdnů
- poruchy cití jsou v pozadí a nemoc má limitovaný průběh.

Etiologie:

- u diabetiků typu 2, bez poruchy kompenzace diabetu, avšak s výrazným úbytkem hmotnosti (až 20 %), s převahou katabolických procesů
- v bioptických preparátech postižených svalů (zejména mm. vasti femoris) se nacházejí zánětlivé známky charakteru vaskulitidy či mikrovaskulitidy, jindy trombózy drobných arteri
- na postižených nervech se nachází ztlustění, neovaskularizace, segmentální demyelinizace a axonální degenerace

Klinický náález:

- u diabetika typu 2 s relativně dobrou kompenzací:
 - bolesti stehenních a gluteálních svalů, častěji jednostranné, sledované úbytkem hmotnosti.
 - atrofie svalů (přední i zadní skupiny stehna, hýždí) s parézou (s latencí se postižení šíří po i na druhou stranu)
 - až 50 % nemocných je ve stádiu rozvinuté plexopatie na sedačce, nejsou schopni chůze
 - poruchy cití jsou v pozadí a restituce atrofií a paréz je velmi pomalá (až 2 roky) a u značné části je značně neúplná

Diagnostika:

- klinický obraz je sugestivní. V EMG vyšetření je průkaz axonální léze s nálezem fibrilací, pozitivních vln i s redukcí počtu MUP. CMAP pro n.femoralis je nižší a DML prodloužena. Často bývají přítomny projevy distální diabetické převážně senzitivní polyneuropatie.

Diferenciální diagnostika:

- častá záměna s vícekořenovým syndromem spondylogenního původu (při úzkém páteřním kanálu, foraminostenózách, polydiskopatii). Vzhledem k úbytku hmotnosti se pomýšlí na nádorový proces či chronický zánět (ulcerózní kolitis, Crohnova nemoc). Je nutno diferencovat proti polyneuropatiím – např. CIDP (ta má výrazně sníženou MCV, bloky vedení, delší DML i na akru DK).

Terapie:

- není známá; diabetes je kompenzován
- nutno tlumit bolesti (včetně opioidů), pravidelně rehabilitovat a využít fyzikální metody (vzhledem k výrazným atrofiím)

48.MONONEUROPATIE

- jedná se o izolované postižení jednoho nervu, různé lokalizace, tíže i různé etiologie.

Mononeuropatie na HK

N. dorsalis scapulae (C4-C5)

- čistě motorický nerv vychází proximálně od plexus brachialis z kořenů C4 a C5
- inervuje: levator scapulae a mm. rhomboidei
- při lézi nervu dochází poklesu lopatky a odstává vnitřní úhel lopatky
- příčina: při neuralgické amyotrofii a na při traumatech.

N. thoracicus longus (C5-C7)

- čistě motorický nerv s dlouhým průběhem
- inervuje: m. serratus anterior
- při jeho lézi vzniká scapula allata (více při předpažení či zatlačení rukou proti odporu)
- příčina: traumata, komprese (popruhy batohu), při neuralgické amyotrofii

N. suprascapularis (C5-C6)

- inervuje motoricky: mm. supra- a infraspinatus, proprioceptivní dostředivá vlákna vedou impulzy ze svalů, vazů a kloubů
- příčina: traumaticky, při neuralgické amyotrofii, při dlouhodobém přetížení (úžinové syndrom v incisura scapulae a v incisura glenohumeralis).

N. subscapularis (C5-C8)

- čistě motorický nerv
- inervuje: mm. subscapularis a teres major
- příčiny: traumatické – pády na rameno. Dochází k oslabení vnitřní rotace a addukce paže.

N. thoracodorsalis (C6-C8)

- čistě motorický nerv zásobuje m. latissimus dorsi
- příčina: vždy o trauma
- klinicky se projeví oslabení zapažení a fixace v rameni.

NN. pectorales mediales et laterales (C5-Th1)

- čistě motorické nervy
- inervují: oba prsní svaly.
- příčina: traumatickou lézi či zánět (neuralgická amyotrofie)
- projeví se oslabením addukce paže

N. axillaris (C5-C6)

- začíná z dorzální fasciklu
- motoricky inervuje: mm. deltoideus a teres minor
- paréza deltového svalu je velmi markantní – nemocný neprovede abdukci paže nad 20°
- při atrofii m. deltoideus je hlavice pažní kosti přímo pod kůží
- příčiny: jsou traumata (pád na rameno, luxace), záněty, úžinový syndrom (výjimečně – ve foramen quadrilaterum), cévní

N. musculocutaneus (C5-C7)

- začíná z laterálního fasciklu
- motoricky inervuje: mm. brachialis, coracobrachialis a biceps brachii
- senzitivně zásobuje: laterální poloviny volární plochy předloktí až po zápěstí
- při lézi nervu je výrazně oslabena flexe v lokti, zčásti i supinace předloktí a elevace paže

- **příčina:** traumata včetně iatrogenních; záněty (neuralgická amyotrofie); úžinové syndromy (při průchodu kmene nervu skrze m. coracobrachialis či n. cutaneus antebrachii lateralis (laterálně od šlachy m. biceps brachii)).

N. radialis (C5-C8, Th1)

- začíná z dorzálního fasciklu, prochází axilou, mezi mediální a laterální hlavou m. triceps, přes sulcus spiralis pažní kosti a dělí se na hlubokou větev, která se zanořuje do m. supinator, a na povrchní (senzitivní větev), která inervuje dorzální plochu předloktí, ruky a až k I.-III. prstu

- **motoricky inervuje:** m. triceps brachii, radiální a dorzální skupinu svalů předloktí

- při lézi nervu dochází k oslabení extenze předloktí (vysoká léze), flexe předloktí a radiální dukce ruky (radiální skupina) a supinace i extenze ruky a prstů

- **příčina:** traumata (paže, fraktury pažní kosti, luxace, otevřené rány), komprese nervu (v sulcus spiralis – „obrna milenců“), hereditární neuropatie s tendencí ke vzniku tlakových obrn – HNPP, diabetická neuropatie

- **úžinové syndromy** = nejčastější je supinátorového kanálu – vyznačuje se oslabením extenze prstů bez výraznějšího oslabení extenze ruky (neutrální polohu ruky zajišťují mm. extensor carpi radialis longus a brevis).

- při lézích n. radialis je důležitá diferenciální diagnostika, a to nejen rozlišením léze n. radialis od jiných- napodobujících poruch (např. přepadání ruky i centrálních paréz, léze plexus brachialis, radikulopatie C8, neuropatie při chronické intoxikaci olovem), ale rovněž určením výšky léze (axila, horní či střední paže, n. interosseus posterior)

- n. radialis má dobrou reinervační schopnost, proto i po operacích nervů s použitím štěpu je prognóza příznivá

N. medianus (C5-8, Th1)

- vzniká charakteristickým vidlicovitým spojením větve z mediálního i větve z laterálního fasciklu

- **na předloktí inervuje:** mm. pronator teres, flexor carpi radialis, palmaris longus a flexor digitorum superficialis

- **hluboká větev** – n. interosseus anterior – probíhá po interosseální membráně a inervuje mm. flexor pollicis longus, flexor digitorum profundus pro II.-III. prst a pronator quadratus.

- **po průchodu karpálním tunelem (pod ligamentum carpi transversum) inervuje:** většinu svalů thenaru, lumbrikální svaly pro II. a III. prst a kůži na dlani a I., II., III., a radiální polovinu IV. prstu.

- **při vysoké lézi** (axila, paže, loket) dochází k postižení všech inervovaných svalů i k poruše čítí

- **při poruše n. interosseus anterior** není možná flexe distálního článku I.-III. prstu, ale čítí i hybnost thenaru jsou v normě

Syndrom karpálního tunelu (SKT)

- nejčastější lézí n. medianus

- při průchodu fyziologickou úžinou může při přetížení, degenerativních či zánětlivých změnách dojít ke chronické kompresi senzitivních a později i motorických vláken, která se projeví brněním

- nejprve je brnění v noci (pacient ruku procvičuje a spouští několikrát za noc), pak i při zátěži ruky (jízda na kole, drobné práce v domácnosti)

- pak se objeví hypestézie začínající na špičkách prstů a šířící se do dlaně

- nakonec dojde k lézi motorických vláken (atrofie laterálního thenaru, oslabení volární abdukce palce, drápkovité postavení II.-III. prstu pro parézu lumbrikálních svalů)
- **diagnostika:** pomocí EMG (prodloužení DML, snížení SNAP, SCV, pak i snížení CMAP, a nakonec rozvoj denervačního syndromu s nálezem fibrilací, pozitivních vln a neurogenní změny MUP)

- USG – lze znázornit jak n. medianus v KT, tak změny struktury a výskyt abnormit v okolí

Léčba:

- **konzervativní** = spočívá ve snížení přetížení ruky, podání antirevmatik, přiložení extenční dlahy na zápěstí na noc, při nelepšení obstrukce karpálního tunelu lokálním anestetikem v kombinaci s kortikoidy
- pokud efekt konzervativní léčby není dostačující či je výrazný nález na EMG (parciální denervační syndrom), pak je indikována **chirurgická léčba** (klasická otevřená metoda či endoskopické protěti ligamentum carpi transversum)
- poměrně častou chorobou z povolání a pro stanovení diagnózy středního stupně poškození n. medianus existují pevné normy (klinické i EMG).

N. ulnaris (C8-Th1, event.. C7)

- začíná z mediálního fasciklu, probíhá na paži v sulcus bicipitalis medialis, přes sulcus n. ulnaris pod aponeurózu mezi dvěma hlavami m. flexor carpi ulnaris a pod svaly volárního předloktí na zápěstí
- přes Guyonův kanál (pouze pod palmární aponeurózou) přichází do dlaně, kde probíhá obloukovitě až k thenaru
- **motoricky inervuje:** flexor carpi ulnaris, flexor digitorum profundus (pro IV.-V.prst – flexe distálního článku prstů), svaly hypothenaru, interossei dorsales i volares, lumbricales pro IV. a V.prst a část svalů thenaru (včetně m. adductor pollicis)
- **senzitivně inervuje:** kůži na hypothenaru, V. a ulnární polovině IV.prstu, bazi hypothenaru (r. palmaris) i dorsum ruky v ulnární polovině (r. dorsalis) a distálního předloktí
- léze n. ulnaris je možno seřadit podle výškového postižení – v axile, na paži, v oblasti lokte, na zápěstí a několik typů léze v dlani:

- **distální léze na zápěstí a v dlani:** manifestují postižením drobných svalů ruky
- **vysoké léze** (paže-loket): vyznačují se oslabením ulnární dukce a volární flexe ruky, flexí distálních článků IV. a V.prstu. Nápadné jsou atrofie drobných svalů ruky (interossei, hypothenar, mediální thenar)

= z velké míry zajišťuje úchopovou schopnost ruky.

- **příčiny:** traumatické (luxace a fraktury v oblasti lokte, zápěstí), kompresivní (otlak loketního nervu při opírání o flektovaný loket – tak to bývalo u sklářů a dalších profesí), zánětlivé.

úžinové syndromy:

- chronicky komprimován v úzkém sulcus n. ulnaris v lokti
- při průchodu kubitálním kanálem (pod aponeurózou m. flexor carpi ulnaris) dochází k rozvoji komprese
- průchod užším Guyonovým kanálem (při přetížení ruky) může být podkladem úžinového syndromu

Diagnostika: se uplatní EMG (jsou již stanoveny normy pro diagnózu poškození loketního nervu v lokti středního stupně – pro profesionální úžinový syndrom), ultrazvukové vyšetření nervu. Léčba je většinou konzervativní, ale v případě rozvoje denervačního syndromu je indikována chirurgická revize s uvolněním vláken loketního nervu a výjimečně s transpozicí nervu ventrálně od mediálního epikondylu.

Nn. Intercostales (Th1-Th12)

- začínající z ventrálních větví spinálních nervů
- prvých 6 párů inervuje: motoricky pouze mezižeberní svaly
- 6 kaudálních párů inervuje: svaly břišní stěny
- senzitivní inervace: začíná asi 10 cm nad prsními bradavkami (dermatom Th2 sousedí s dermatomem C4) a dermatomy kraniálních interkostálních nervů mají transverzální průběh
- léze interkostálního nervu se manifestuje parézou a atrofií mezižeberních svalů, poruchou cití v inervační zóně nervu, příznaky autonomní dysfunkce (pocení, piloarekce, vazomotorika)
- při postižení více interkostálních nervů se pozoruje omezení dýchacích pohybů v daných segmentech a přetažení pupku na zdravou stranu při kontrakci břišní stěny (vyklenutí paretické části břišní stěny – bulging).
- příčina: traumatický, iatrogenní, tumory hrudní stěny i periferních nervů, diabetes, zánětlivý (herpes zoster).

N. iliohypogastricus (L1, event. Th12)

- vystupuje na laterálním okraji m. psoas
- inervuje: dolní segment břišních svalů a senzitivně malý okrsek na zevní části hýždě a nad symfýzou
- při poruše nervu jsou hlavní potíží neuralgické bolesti, při vyšetření lze objevit poruchu cití, drobná segmentální paréza břišních svalů většinou ujde pozornosti.

N. ilioinguinalis (L1, event.. L2)

- probíhá od laterálního okraje m. psoas po vnitřní ploše břišní stěny
- motoricky inervuje: malou část mm. transversus abdominis a obliquus internus a senzitivně úzký pruh kůže pod tříselným vazem až po skrotum (labium majus)
- v popředí potíží nemocných jsou neuralgické bolesti
- při průchodu břišní stěnou se může vytvořit úžina – **ilioinguinalissyndrom** (dle Mumenthalera).

N. genitofemoralis (L1-L2)

- proniká skrze m. psoas a dělí se na ramus femoralis a ramus genitalis
- inervuje: kůži genitálu a m. cremaster
- léze nervu se projeví parézou m. cremaster (nevýbavný kremasterický reflex), poruchou cití a zejména bolestmi v této lokalizaci (Spermatikusneuralgie)
- postižení všech tří nervů se vyskytuje při traumatech a v současnosti bývá nejčastěji iatrogenního původu – po operaci tříselné kýly (zejména laparoskopické).

N. cutaneus femoris lateralis (L2-L3)

- čistě senzitivní nerv směřuje od laterálního okraje m. psoas, přes m. iliacus, proniká břišní stěnou mediálně od spina iliaca anterior superior a směřuje na laterální plochu stehna, kde má svou inervační kožní oblast
- při průchodu břišní stěnou se úhlovitě ohýbá v tuhém fibrózním kanálu fascia lata
- u obézních lidí (s převislým břichem) a obzvláště u diabetiků dochází k rozvoji úžinového syndromu s nepříjemnými a zejména nočními dysestéziemi po zevní ploše stehna
- v léčbě této „**meralgia parestetica nocturna**“ se užívají léky na neuropatickou bolest (např. gabapentin), je možno provést obstrukci nervu v místě komprese – úžiny, při neúspěchu konzervativní léčby je na místě chirurgické řešení – uvolnění nervu v úžině

N. cutaneus femoris posterior (S1-S3)

- inervuje: kůži na dolní polovině hýždě, na části perinea a genitálu, na zadní ploše stehna

N. femoralis (L2-4)

- vytváří se spojením ventrálních větví spinálních nervů L2-4 uvnitř m. psoas, probíhá pod ligamentum inguinale skrze lacuna musculorum, na vnitřní ploše distálního stehna probíhá

jeho konečná senzitivní větev – n. saphenus – pod šlachou m. adductor magnus (Hunterův kanál) na vnitřní plochu bérce

- motoricky inervuje: mm. iliopsoas, sartorius, čtyři hlavy quadriceps femoris,
- senzitivně inervuje: kůži na přední ploše stehna a na vnitřní ploše kolena a bérce až vnitřní plochu nohy – nezbytný pro stoj a chůzi
- při proximální (vysoké) lézi n. femoralis: dojde k oslabení flexe v kyčli, dále vždy k oslabení extenze bérce a k poruše cití v inervační kožní zón
- příčina: traumata, hematomy (i v rámci antikoagulační léčby), iatrogenní (komprese a dystenze nervu při gynekologických či chirurgických operacích, aplikace injekcí), záněty, zcela výjimečně úžinový syndrom (pod ligamentum inguinale)

N. obturatorius (L2-L4)

- po výstupu z m. psoas směřuje přes sakroiliakální skloubení ke canalis obturatorius
- inervuje: celou skupinu adduktorů stehna a senzitivně malý okrsek v distální třetině vnitřní plochy stehna (Howshipova-Rombergova zóna)
- skupina adduktorů stehna stabilizuje kyčel, proto si nemocní s lézí n. obturatorius stěžují na oslabení dolní končetiny a chodí o širší bázi
- příčina: při traumatech, expanzivních procesech v pánvi, iatrogenně (operace kyčle, laparoskopie), v průběhu porodu, v rámci neuralgické amyotrofie.

N. gluteus superior (L4-L5, S1)

- čistě motorický nerv vystupuje z pánve skrze foramen suprapiriforme a inervuje mm. gluteus medius, minimus a ventralis
- funkce: abdukce stehna a stabilizace pánve vstojе
- u lehčí parézy těchto svalů se nemocný při vyšetření vstojе na postižené DK naklání na stejnou stranu, aby usnadnil fixaci pánve (**Duchennův příznak**)
- u výrazné parézy dochází k sešikmení pánve na zdravou stranu (**Trendelenburgův příznak**)
- příčiny: pád na hýždě, fraktura pánve, tržné rány, úžinový syndrom m. piriformis, iatrogenní (injekce).

N. gluteus inferior (L5, S1-S2)

- čistě motorický nerv, který proniká z pánve přes foramen infrapiriforme a inervuje m. gluteus maximus
- při lézi nervu dochází k paréze a atrofii (viditelné) m. gluteus maximus a nemocní si stěžují na bolest v hýždě a oslabení extenze stehna
- příčiny – traumata, nádory, protrahovaný porod
- důležitá je i diferenciální diagnostika – včetně myogenní léze (myopatie), léze plexus lumbosacralis, proximální neuropatie (diabetes mellitus typu 2).

N. ischiadicus (L4-L5, S1-S3)

formuje se z celého plexus sacralis a vychází z pánve přes foramen infrapiriforme

- peroneální část se již při výstupu z pánve může samostatně oddělit
- probíhá pod m. gluteus maximus mezi velkým trochanterem a tuber ossis ischii
- po zadní straně stehna sestupuje až do popliteální jamky, kde se dělí na své dvě hlavní větve – n. **peroneus** a n. **tibialis**.
- na stehně inervuje: mm. semitendinosus, semimembranosus, biceps brachii a část adductor magnus. Na stehně nevydává senzitivní vlákna.
- léze n. ischiadicus na stehně vede k postižení obou konečných větví a k tomu i oslabení flexe v kolenním kloubu při paréze zadní skupiny svalů stehna
- příčiny: tumory, vaskulární (aneurysma), porod, traumata, iatrogenní (včetně aplikace injekcí), syndrom m. piriformis

N. tibialis (L4-5, S1-S3)

- vlákna pro n. tibialis jsou v průběhu n. ischiadicus na stehně umístěna ventrálně, a proto mají zajištěnu lepší protekci proti mechanickým inzultům než peroneální porce
- odděluje se v proximální části popliteální jamky, probíhá v zadní skupině svalů bérce a za vnitřním kotníkem vstupuje na plantární plochu nohy
- dělí se na konečné větve – n. **plantaris medialis** a n. **plantaris lateralis**
- motoricky inervuje: zadní skupinu svalů bérce a svaly planty
- senzitivní inervační oblast: zadní plocha bérce (n. suralis se formuje z větví n. tibialis i n. peroneus superficialis) i planta a zevní hrana nohy
- k lézi n. tibialis může dojít v popliteální jamce, na bérce, za vnitřním kotníkem a k lézi obou konečných větví v oblasti planty
- projeví se oslabením plantární flexe nohy i prstů (vysoká) a oslabením i deformitou planty a prstů, poruchou cití
- zejména u traumatické léze se často udávají neuralgické bolesti
- příčiny: traumata, hematomy, tumory, aneurysmata (a. poplitea), úžinové syndromy
- úžinové syndromy: se zřídka vyskytuje syndrom tarzálního tunelu (chronická komprese n. tibialis a jeho větví za vnitřním kotníkem, provázena brněním, poruchou cití i atrofiemi drobných svalů planty)

Mortonova meatarzalgie

- komprese digitálních nervů na úrovni hlaviček metatarzů, která se projevuje pálivými bolestmi chodidla s akcentací při došlápnutí
- u pokročilých případů se nachází i porucha cití v sousedících plochách prstů (III. -IV. a méně II. -III.)
- při palpaci lze mezi hlavičkami metatarzů někdy nahmatat drobný hráškovitý útvar, při jehož palpaci se zvětšují parestázie
- po vyšetření MRI (se zjištěním vazivového útvaru či ztlustění nervu) následuje operace, která mívá velmi dobrý efekt.

N. peroneus (L4-L5, S1)

- vlákna pro n. peroneus se v průběhu n. ischiadicus diferencují velmi vysoko – často již v úrovni m. piriformis.

N. peroneus communis s odděluje v proximální části popliteální jamky, obtáčí se kolem hlavičky fibuly, zanořuje se do fibromuskulárního peroneálního tunelu (mezi fibulou a úponem m. peroneus longus), po výstupu z tunelu se dělí na dvě větve – n. **peroneus profundus** a n. **peroneus superficialis**.

- hluboká větev inervuje přední skupinu svalů bérce, drobné svaly na dorzu nohy a senzitivně malý okrsek dorzálně mezi I.-II. prstem
- povrchní větev motoricky inervuje: oba peroneální svaly a senzitivně: distální dvě třetiny přední a zevní plochy bérce a větší část hřbetu nohy
- léze n. peroneus profundus se projeví oslabením dorzálního flexe nohy i prstů, přepadáním nohy se zakopáváním o špičku, „kohoutí chůzí“ (nemocný hodně zvedá koleno, aby nezakopl o přepadající nohu), poruchou cití na hřbetě nohy (I.-II. prst)
- léze n. peroneus superficialis se projeví oslabením a následnou atrofií mm. peronei (oslabení everze nohy, méně plantární flexe) a zejména poruchou cití na zevní ploše distálního bérce a na dorzu nohy
- příčiny – traumata, aneurysma, kompartment syndrom (přední či laterální), léze kožních větví také při tlaku těsných bot (např. lyžařských)

N. pudendalis(S2-S4)

- z pánve vychází přes foramen ischiadicum majus (pod m. piriformis) a do perineální krajiny se dostává přes foramen ischiadicum minus
- dále míří dopředu, a přitom prochází tunelovitým útvarem pod tuhou obturátorovou fascií (Alcockův kanál)
- po výstupu z kanálu se dělí na své konečné větve – **r. rectalis inferior** (m. sfincter ani externus a perianální kůže a sliznice), **n. peroneus** (svaly perinea, sliznice uretry a kůže perinea), **n. dorsali penis** (clitoridis) (větve ke corpus cavernosus, kůže na penisu)
- léze n. pudendalis jsou provázeny nejen periferními parézami, poruchami cití včetně neuralgických bolestí, ale také impotencí, poruchou sfinkterů
- příčiny – traumata, zevní komprese (u cyklistů), porod, trakce, polyneuropatie (diabetická, alkoholická)

49. AUTOIMUNITNÍ NEUROPATIE

Akutní	Chronické
• akutní zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie (AIDP, syndrom Guillain-Barreho – GBS) • varianty AIDP (Miller Fisherův syndrom – MFS, AMAN, AMSAN) • akutní plexopatie (brachiální – syndrom Parsonage-Turnerův; lumbální)	• chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP) • multifokální motorická neuropatie (MMN) • Lewis-Sommerův syndrom (LSS) • senzitivní varianty CIDP • dysimunitní neuropatie (monoklonální gamopatie, MGUS, mnohočetný myelom, Waldenströmova makroglobulinémie) • neuropatie při vaskulitidách (Churg–Straussův syndrom, Wegenerova granulomatóza, Sjögrenův syndrom) • autoimunitní gangliopatie

AIDP (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy)

Definice:

- akutní zánětlivé a téměř symetrické postižení periferních nervů i kořenů
- charakteristicky se projevuje rychle progredujícím ascendentním senzitivně-motorickým postižením, nálezem kondukčních bloků při motorické neurografii (EMG) a proteino-cytologickou disociací v likvoru.

Etiologie:

- autoimunitní mechanismus postižení periferních nervů
- tvoří se autoprotilátky proti gangliosidům myelinové pochvy (u demyelinizačních forem) či strukturálním glykoproteinům axonální membrány (u axonálních forem)
- až u 2/3 nemocných lze v anamnéze zjistit výskyt infekčního onemocnění, a to asi 2-3 týdny před začátkem AIDP (Campylobacter – s průjmy, Mycoplasma, cytomegalovirus, virus Epstein-Barrové, Hemofilus)
- toto onemocnění bylo podnětem k tvorbě protilátek proti vlastním tkání – glykoproteinům periferních nervů, a to chemickou a strukturální podobností molekul obalů (např. Campylobacteria) a gangliosidů periferních nervů. Jedná se o molekulární mimikry

Klinický obraz:

- nejprve parestázie akra nohou, které se rychle šíří ascendentně a jsou sledovány oslabením – nejprve je porušen stoj a chůze po patách a špičkách, pak není možná chůze pro slabost, oslabení HK (distální i proximálně – s odstávajícími lopatkami), pak sed na posteli, mimické svaly, zvednutí hlavy, bránice (dechová tíseň s tachypnoí a hypoxií), polykání, ptóza a okohybná inervace.
 - symetrické (multifokální mechanismus) parézy s bolestmi svalů (i zádočných)
 - poruchy čítí
 - přítomny i autonomní příznaky (porucha pocení či chybí tachykardie při stisku ruky – viz monitor na JIP)
 - u těžkých forem se objevují sfinkterové poruchy
- rozvoj příznaků trvá většinou 2-4 týdny, pak je asi 4 -týdenní stabilizace stavu a pak postupně dochází k regresi paréz i poruch čítí

Diagnostika: Klinický průběh, EMG nálezy (v akutní stádium bloky vedení v motorických vláknech, prodloužená latence a snížená perzistence F-vln, nižší amplituda SNAP i následně i nižší SCV, v akutním stádiu bez nálezu fibrilací a pozitivních vln při vyšetření svalů jehlovou EMG elektrodou), proteino-cytologická disociace v mozkomíšním moku, přítomnost autonomní dysfunkce (hadngrip – chybí zrychlení srdeční frekvence).

Diferenciální diagnostika: Je spousta chorob, které mohou napodobovat AIDP – myastenien, polyneuropatie, míšní léze (roztřesená skleróza či ADEM), komprese míchy (nádorem,

obratlem), intoxikace či metabolické poruchy. EMG vyšetření má v diferenciální diagnostice vedoucí postavení.

Terapie:

- pokud je nález alespoň středně těžký – obtížně chodí – je nutno nemocného léčit aplikací vysokých dávek **intravenózně podaného imunoglobulinu G** – IVIG (2 g/ kg váhy, podané buď v dávce 0.4 g/kg po pět dnů nebo 1 g/kg po 2 dny) či **velkoobjemovou plazmaferézou** (5 sezení, vždy obden)
- akutní léčbou s ovlivněním imunity se dosáhne potlačení tvorby protilátek s vytlačněním protilátek z vazby na receptory v tkáních (IVIG) či k odstranění protilátek i cytokinů (plazmaferéza)

- přidání kortikoidů k této terapii nevede ke zlepšení výsledků a podání samotných kortikoidů vede ke zhoršení stavu – jsou kontraindikovány!

- bolesti svalů, páteře, kůže a nepříjemné dysestázie (neuropatické bolesti) je nutno tlumit **analgetiky** včetně opioidů či léky proti neuropatické bolesti (gabapentin)
- bolesti svalů ustupují po horkých a vlhkých obkladech
- u 20-25 % dochází k dechové tísní s tachykardií, tachypnoí, hypoxií i úzkostí = indikována UPV (umělá plicní ventilace) a doporučuje se nemocných s AIDP časně provedení tracheostomie
- u slabosti v oblasti pharyngu dochází k dysfágii s možností aspirace a situaci zhoršuje ještě nedostatečné odkašlání = indikována nazogastrická sonda a pokud dysfágie trvá delší dobu, pak je účelné zavést perkutánní endoskopickou gastrostomii (PEG)
- od začátku nemoci je nutno nemocného polohovat, protahovat paretické svaly a zahájit rovněž každodenní aktivní cvičení

Průběh: Ještě po roce má asi 20 % nemocných výrazné parézy a atrofie svalů. Asi 10 % nemocných zemírá. Po mnoho měsíců i let trvá zvýšená svalová únavnost, nejistoty, neuropatická bolest i celkové snížení výkonnosti. Nemocní jsou nyní registrováni v rámci neuromuskulární sekce – registr AINSO (akutní zánětlivá nervosvalová onemocnění).

Variety akutní polyradikuloneuritidy (GBS)

AMAN – akutní motorická axonální neuropatie

- axonální mechanismus poškození, kdy specifické protilátky proti glykoproteinům se naváží na axolemu v oblasti Ranvierových zářezů
- poškozena pouze motorická vlákna, a to v distálním úseku
- klinicky se AMAN projeví rychlým rozvojem paréz, v EMG se prokazují fibrilace a pozitivní vlny při normální motorické (bývá nižší amplituda CMAP) a senzitivní neurografii
- většinou nedochází k Wallerově degeneraci a při stimulaci motorických vláken se nachází „reversible conduction failure“ (blokáda šíření vzruchu na podkladě přechodné poruchy iontových kanálů)
- vzhledem k poškození pouze axonální membrány je i restituce motorických axonů rychlá a po několika týdnech dojde k úplné úpravě

AMSAN – akutní motorická a senzitivní axonální neuropatie

- protilátky se naváží na axolemu v Ranvierových zářezích, a to na motorická i senzitivní vlákna, dojde k těžší axonální lézi s následnou Wallerovou degenerací
- v EMG je masivní nález fibrilací a pozitivních vln, často nebývá CMAP vůbec výbavný, rovněž SNAP je nízký až nevýbavný

- klinicky se manifestuje těžká motorická i senzitivní léze s ascendentním průběhem
- nutnost umělé plicní ventilace přesahuje 20 %, mortalita je vysoká, následky (parézy a atrofie svalů, poruchy čítí) jsou výrazné
- AMAN se častěji vyskytuje v Ázii a Jižní Americe. Léčba je stejná jako u AIDP.

Miller-Fisherův syndrom (MFS)

- klinicky je charakterizován rychlým nástupem oftalmoplegie, ataxie a areflexie
- protilátky (GQ1b či GT1a) se navážou na vazebná místa okohybných nervů v paranodálních úsecích, dále na mozečková jádra a senzitivní neurony ve spinálních gangliích
- inervace zornic nebývá většinou postižena
- poměrně často dochází ke kombinaci MFS s AIDP, a tehdy dochází k parézám svalů trupu a končetin i k poruše inervace zornic
- může progredovat a přecházet až do postižení charakteru kmenové encefalitidy (Bickerstaff), kdy se objevuje porucha vědomí i spastický nález na končetinách (změny na BAEP, EEG, MRI s edémem v kmeni)
- čistý MFS je limitované onemocnění (self-limited), které odezní spontánně
- vzhledem k časté kombinaci s AIDP či možnosti přechodu do Bickerstaffovy kmenové encefalitidy se v akutním stavu léčí stejně jako AIDP (IVIg 2 g/kg či plazmaferéza - 5 dávek obden).

Akutní plexopatie

Akutní idiopatická brachiální plexopatie (Parsonage Turner)

- relativně časté postižení, s bolestmi v oblasti ramene v úvodu a následně nastupují parézy a atrofie svalů s typickou asymetrickou multifokální distribucí a často velmi pomalou a nedokonalou úpravou

Akutní lumbosakrální plexopatie

- vyskytuje se vzácně
- zánětlivý podklad (viz biopsie nervů)
- častější je u diabetiků a je spojena s úbytkem hmotnosti (syndrom Bruns a Garland)
- parézy a atrofie jsou ve stehenním a hýžděovém svalstvu. I když bolesti téměř vždy odeznívají, parézy i atrofie regredují neúplně.

Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP)

Definice: autoimunitního původu, která postihuje myelinovou pochvu motorických i senzitivních vláken, a probíhající v atakách a remisích či monofazicky – s postupnou progresí postižení.

Etiologie: zánětlivé autoimunitní změny s primárním postižením myelinové pochvy se vyskytují multifokálně, takže postižení končetin může být až téměř symetrické. Buněčné i humorální autoimunitní mechanismy se podílejí na rozvoji změn myelinové pochvy. CIDP se nejčastěji vyskytuje po 50. roce, ale existují i soubory dětských pacientů.

Klinický nález:

- ataky s motorickými i senzitivními (zánikovými i iritačními) příznaky, s rozvojem delším než 2 měsíce (kritérium chronické neuropatie, většinou výraznými

asymetriemi, avšak u pokročilých případů mohou působit až dojmem symetrického postižení končetin

- hlavové nervy jsou postiženy podstatně méně často než u AIDP – pouze v 10-20% a nebývá tak častá paréza respirační svalstva (zejména bránice) a nebývají časté poruchy polykání
- z autonomních potíží se vyskytuje nejvíce zácpa a retence moči

Diagnostika: EMG průkaz postižení myelinové pochvy tří nervů je kritériem diagnostiky. Snížení MCV (rychlost vedení v motorických vláknech), nižší a polyfázické CMAP, prodloužení DML při motorické neurografii. Na senzitivní neurografii se nalézá snížení SNAP (až nevýbavnost) a snížení SCV. U chronických případů jsou průkazné neurogenní změny MUP a v těžkých atakách i nález nečetných fibrilací a pozitivních vln při jehlové EMG. Pomocí MRI lze prokázat lokalizované či difuzní ztlustění nervů, změnu signálu v T2 u probíhajících zánětlivých změn. Biopsie periferního nervu (pouze ve výjimečných případech diferenciální diagnostiky – např. podezření na amyloidovou neuropatii či geneticky podmíněnou) prokáže zánětlivé změny, hypertrofii myelinové pochvy, event. druhotné změny axonů či úbytek vláken).

Diferenciální diagnostika: jiné chronické polyneuropatie (geneticky podmíněné, metabolické, postinfekční, toxické), myelopatie, plexopatie.

Terapie:

- **kortikoidy** (bolus 5 g – nejčastěji v intravenózních infuzích po dobu 10 dnů) s navazující perorální medikací kortikoidy (60-80 mg prednisonu denně se snižováním po 2-3 měsících)
 - **terapie IVIG** = u části nemocných, kteří se nedostatečně zlepšili po kortikoidech, je indikována, a to zpočátku ve vyšší dávce (1 g/kg) a při opakování (po 3-5 týdnech) v dávce 30-50 gramů. Postupně se snažíme prodlužovat intervaly mezi infuzemi a snižovat dávku IVIG s titrací takové dávky, která ještě má efekt (na 4-6 týdnů)
 - **plazmaferéza** = výjimečně je v refrakterních případech indikována
- perorální udržovací dávku kortikoidy je nezbytné doplnit dalšími imunosupresivy, které umožní snížení dávky prednisonu na 5-10 mg denně
- používá se azathioprin, cyclosporin A či mykofenylát mofetil

Lewis-Sumner syndrom (LSS)

- multifokální získaná demyelinizační senzitivní a motorická neuropatie
- v EMG je charakterizovaná bloky vedení v několika motorických nervech (ve středních úsecích, více na HK) a přitom jsou rovněž postižena senzitivní vlákna
- pokud je postižení motorických vláken těžké, bývá provázeno výskytem fibrilací a pozitivních vln. V mozkomíšním moku bývá zvýšená proteinorachie
- **terapie:** jsou účinné kortikoidy, IVIG i plazmaferéza.

Multifokální motorická neuropatie (MMN)

- multifokální léze motorických vláken s průkaznými bloky vedení při motorické neurografii a normálním nálezem na senzitivní neurografii
- postiženy jsou hlavně horní končetiny, nejčastěji n. medianus, pak n. ulnaris a nakonec n. radialis, v malém procentu i DK a výjimečně i bránice či trupové svaly
- nález v mozkomíšním moku je normální
- **terapie:** má prokázanou účinnost pouze IVIG. Kortikoidy ani plazmaferéza nemají léčebný efekt.

Senzitivní varianty CIDP

- senzitivní příznaky a ataxie jsou převažujícími příznaky asi u 15 % nemocných s CIDP.
- distální získaná demyelinizační neuropatie (DADS) se projevuje pouze senzitivními příznaky a je provázena zvýšením IgM paraproteinu
- **léčba**: mají vysokou účinnost kortikoidy vedle IVIG a plazmaferézy

Dysimunitní neuropatie

- imunitně podmíněné neuropatie se vyskytují u nemocných s paraproteinémií či dysproteinémií
- monoklonální gamapatie může být benigním procesem (např. MGUS – monoclonal gammopathy of unknown significance), ale může být projevem jiné závažné choroby (mnohočetného myelomu, Waldenströmovy makroglobulinémie)
- neuropatie provázející IgM MGUS se projevuje převážně distálně lokalizovanými parestéziemi, poruchami cití, ataktickou chůzí, ale také pálivými či vystřelujícími neuropatickými bolestmi
- svalová slabost bývá jen lehkého stupně
- občas se objevuje i ataktický tremor končetin a nervové kmeny bývají ztlustělé (palpace)
- v EMG je převaha demyelinizačního typu léze
- **léčba**: se užívá imunosuprese a imunomodulace (např. monoklonální protilátka proti CD20 – rituximab).

50. HEREDITÁRNÍ NEUROPATIE

- heterogenní skupina poruch, které jsou způsobeny mutacemi ve více než 50 genech
- většinou se projevují pomalým a postupným rozvojem, častými abnormitami skeletu i pozitivní rodinnou anamnézou
- výsledkem mutací je léze periferních nervů, a to buď demyelinizačního, axonálního nebo abnormním vztahem mezi Schwannovou buňkou a axonem

Choroba Charcotova-Marieho-Toothova (CMT)

Definice:

- nejčastěji se vyskytující hereditární PNP a projevuje se pomalou progredující atrofií distálních svalů DK

Etiologie:

- mutace v genech proteinů periferního nervu vede k deficitu těchto proteinů a následně k demyelinizačnímu či axonálnímu typu
- v periferních nervech pak chybí důležité strukturální proteiny, a to je důvodem rozvoje typu léze (myelinopatie či axonopatie) a klinického nálezu
- demyelinizační forma se označuje jako **CMT typ 1** a axonální jako **CMT typ 2**.

Klinický nále:

- začíná asi ve 20 letech, nejprve postihuje drobné svaly nohy, postupně se rozvíjí pes cavus a kladivkovité deformity prstů, zkrácení Achillovy šlachy, pak již dochází k atrofii svalů lýtek („čapí nohy“), pak na rukou a předloktí
- asi u 30 % se vyskytuje esenciální temor
- asi u 25 % nemocných dochází k hypertrofii periferních nervů

Diagnostika. Neurofyzilogické vyšetření:

- je důležité k průkazu PNP, ke zjištění nálezu charakteristického pro hereditární PNP a k diferenciaci demyelinizačního a axonálního typu poruchy

Genetické vyšetření

- řádně odebraná anamnéza s informacemi o třech generacích dané rodiny (chůze, deformity nohou, časná úmrtí, podobné potíže jako nemocný, etnický původ, konsangvinita)
- existují formy:
 - autosomálně dominantní demyelinizační (CMT1)
 - axonální (CMT2), autosomálně recesivní
 - formy vázané na chromosom X (CMTX)

Diferenciální diagnostika

- důležitý je průkaz PNP – nejedná se o jiný typ postižení (např. myelopatii či plexopatii)
- potvrzení hereditární formy PNP se opírá o **typický klinický nále:** včetně klenuté nohy a tenkých lýtek, + **neurofyzilogické vyšetření** (uniformní snížení MCV) a **o genetický průkaz**
- z PNP je důležité vyloučit zánětlivé (CIDP), toxické (alkohol, polékové), metabolické a endokrinní PNP.

Terapie:

- neexistuje příčinný ale ani podstatněji účinný způsob terapie
- fyzikální léčba pomůže po dlouhou dobu zachovat svalovou sílu a rozsah pohybů v kloubech
- ergoterapie je účinná pro udržení schopnosti provádět aktivity denní činnosti
- přiměřené ortézy jsou nezbytné k zachování schopnosti chůze u pokročilých forem nemoci

- ortopedické zákroky slouží ke korekci deformit, postavení v kloubech
- léčba bolesti bývá nezbytná u některých nemocných
- neuropatická bolest = má pálivý či brnivý charakter s lokalizací na akrech DK a často se váže k přítomnému diabetu

Diabetická PNP (neviem či sem patrí alebo nie :D)

Definice: Diabetická polyneuropatie je nejčastější PNP, projevuje se poruchou senzitivních, motorických i autonomních nervů a nejdůležitější příčinou je chronická hyperglykémie.

Etiologie: Primární příčinou je chronická hyperglykémie, na ni navazují i další metabolické (glykace proteinů, funkce mitochondrií, pentózový cyklus) a vaskulární (mikroangiopatie) faktory. Na rozvoji diabetické PNP se účastní i další rizikové faktory, a to ovlivnitelné (obezita, hyperlipémie, hypertenze, neurotoxické léky, alkohol, kouření) i neovlivnitelné (délka trvání diabetu, věk, mužské pohlaví, výška postavy, rodový výskyt, hyperaktivita aldózo-reduktázy).

Klinický nález: Podle lokalizace postižení, stupně poruchy jednotlivých typů vláken, rychlosti rozvoje, reverzibility existují různé typy dělení. Tabulka dělí diabetické na formy dle lokalizace

Tabulka 4

Tabulka 5 dělí diabetické neuropatie dle reverzibility postižení.

Distální symetrická senzitivně motorická polyneuropatie je nejčastější neuropatií u diabetu. Projevuje se senzitivními příznaky na akru DK s postupným šířením parestézií, hypestézie i neuropatické bolesti proximálně, rovněž na HK a na trup (pod pupkem). Autonomní příznaky bývají přítomny již v časném stádiu diabetické PNP (anhidróza, vazomotorické poruchy, nedostatečná mydriáza ve tmavém prostředí). Motorické příznaky nastupující později – slabost a atrofie svalů akra DK s postupným přechodem na svaly bérce a rukou.

Proximální diabetická neuropatie se vyskytuje u starších diabetiků 2. typu, je spojena s úbytkem hmotnosti, přitom diabetes je kompenzován. Projevuje se bolestmi svalů stehen, postupně oslabení a atrofie svalů (čtyřhlavého stehenního svalu, zadní skupiny svalstva stehen, gluteálních svalů), nemocní často nejsou schopni chůze, porucha čítí je přitom v pozadí. Často bývá začátek jednostranný a teprve o několik týdnů později je postižena i druhá strana. Onemocnění má dobrou prognózu („self-limited“), i když parézy i atrofie trvají mnoho měsíců a úprava nebývá kompletní.

Diabetická trupová polyradikulopatie se v typických případech vyznačuje výraznými bolestmi hrudní stěny a epigastria, které jsou spojeny s úbytkem hmotnosti. Pro podezření na nádorové či zánětlivé onemocnění jsou nemocní rozsáhle vyšetřováni, avšak žádná z těchto příčin se nenajde. Při cíleném neurologickém vyšetření se zjistí porucha čítí v několika sousedních dermatomech v hrudní úrovni, oslabení břišních svalů na jedné straně s následným přetažením pupku na zdravou stranu. Při kontrakci břišních svalů se slabost břišní stěny v epigastriu projeví vyklenutím stěny v této oblasti („bulging“). I toto onemocnění je „self-limited“, má dobrou prognózu, diabetes je kompenzován, nutné však je tlumení výrazných neuropatických bolestí.

Diagnostika. Každá z mnoha forem diabetické neuropatie má svou typickou anamnézu i svébytný klinický nález. Laboratorní vyšetření je nezbytnou podmínkou pro diagnostiku i cílenou terapii (s event. kompenzací diabetu). Elektromyografické vyšetření má charakteristický nález pro symetrickou PNP (nejprve postižení SNAP senzitivních nervů na DK, pak na HK, pak snížení rychlostí vedení a posléze i výskyt spontánní aktivity a rozvoj neurogenní změny MUP na akru končetin), proximální diabetickou neuropatii (nález fibrilací a pozitivních vln ve svalstvu stehen a hýždí, rozvoj neurogenní změny MUP, prodloužení DML n. femoralis) i diabetickou trupovou polyradikulopatii (částečný denervační syndrom mezižeberních svalů i svalů břišní stěny).

Diferenciální diagnostika. Při výskytu PNP u diabetika se nejedná vždy pouze o diabetickou PNP. Může to být i PNP toxická (léky, alkohol), zánětlivá (CIDP), paraneoplastická. Proximální diabetickou neuropatii je nutno vždy přesně odlišit od radikulopatie L3,L4. Vždy je nemocný vyšetřen zobrazovacími metodami páteře (CT, MRI). Právě proximální diabetická neuropatie může imitovat CIDP, u které však bývá výrazně prodloužena DML n. femoralis a došlo k desynchronizaci CMAP (nižší, polyfázický a delší). Diabetickou trupovou polyradikulopatii lze odlišit od jiných bolestivých stavů břišní a hrudní stěny jednak pozitivním nálezem (porucha čítí ve více dermatomech, lokalizovaná jednostranná slabost svalů břišní stěny, v EMG fibrilace a pozitivní vlny) a jednak vyloučením jiných závažných stavů (vyšetření hrudníku a břicha – CT, MRI, UZ, laboratorní odběry).

Terapie. Symetrická diabetická PNP u DM 1 je postupně progredující na délce závislá neuropatie. Lze ji ovlivnit jen velmi málo a k podstatné remisi nedochází. Kompenzace diabetu však hraje v rozvoji PNP podstatnou úlohu. Rovněž ovlivnění dalších rizikových faktorů (koření, tuky, hypertenze, tělesná aktivita) má pro výskyt i rozvoj značnou důležitost. Diabetická PNP u DM2 však již není podstatněji ovlivněna ani přesnou kompenzací diabetu (a to včetně inzulínové pumpy). Ovlivnění dalších rizikových faktorů je rovněž pro diabetickou PNP u

DM2 důležité. U proximální diabetické neuropatie je nejdůležitějším úkolem tlumení bolesti a postupnou a dlouhodobou rehabilitací. V terapeutickém postupu diabetické trupové polyradikulopatie je v popředí tlumení bolesti.

Tlumení neuropatické bolesti je u všech forem diabetické neuropatie velmi důležité. Léčba se řídí standardem terapie diabetické neuropatie (Bednařík a spol.). V první linii se začíná léčbou pregabalinem (výskyt otoků) či duloxetinem (na počátku bývá zvracení i nechutenství). Teprve v druhé fázi se nasazují opioidy, jiná antiepileptika (valproát, topiramát) či kyselina thioctová (v i.v. infuzích).

51. PARANEOPLASTICKÁ A TOXONUTRITIVNÍ POŠKOZENÍ NERVOVÉHO SYSTÉMU – etiopatogeneze, klinický obraz, diagnostika, terapie

52. KLINICKÉ VARIANTY PARANEOPLASTICKÉHO POŠKOZENÍ NERVOVÉHO SYSTÉMU (LIMBICKÁ ENCEFALITIDA, STIFF-PERSON SYNDROM, OPSOKLONUS-MYOKLONUS, SUBAKUTNÍ CEREBELÁRNÍ DEGENERACE, LEMS, DERMATOMYOZITIDA)

53. TOXICKÉ POŠKOZENÍ NERVOVÉHO SYSTÉMU

Paraneoplastické neurologické syndromy

- jsou neurologické poruchy způsobené maligním nádorovým onemocněním, které nevznikly přímým působením nádoru, metastázami, nejsou komplikacemi radioterapie či chemoterapie a nejsou ani vaskulárními, metabolickými nebo infekčními komplikacemi nádorového
- jejich projevy většinou předcházejí manifestaci a diagnózu maligního onemocnění
- etiologie: není dosud zcela objasněna
- u mnohých byl potvrzen autoimunitní původ v důsledku průkazu specifických antineuronálních protilátek
- výskyt PaNS je vzácný, vyskytují se pouze u 1 % nemocných s malignitou
- výjimkou je:
 - **Lambert – Eatonův myastenický syndrom** postihující 1-3 % nemocných s malobuněčným karcinomem plic
 - **paraneoplastická neuropatie** prokazatelná u nemocných s hematologickými malignitami
 - **monoklonální gamapatií a myastenia gravis** diagnostikovaná u 10-15 % pacientů s tymomem.

Etiopatogeneza:

- v současnosti je známa celá řada onkoneurálních protilátek, které lze dělit do 2 skupin podle lokalizace cílového antigenu:
 1. **protilátky proti intracelulárním antigenům**
 - přímo nezpůsobují autoimunitní poškození neuronu
 - jsou pouze asociovány se specifickými neoplazmaty a jejich průkaz přispívá k diagnóze specifického PaNS
 2. **protilátky proti buněčným povrchovým antigenům**
 - např. proti receptorům na synapsích nebo transsynaptickým proteinům, a jsou pravděpodobně odpovědné za neuronální dysfunkci

- jedna protilátka může být přítomna u různého klinického postižení (např. anti-Hu (ANNA1) protilátka je spojována s dg. encefalomyelitidy, limbické encefalitidy, cerebelární degenerace, subakutní senzorické neuropatie nebo subakutní autonomní neuropatie
- jedinou protilátkou nezapadající do této klasifikace je **anti-Tr protilátka** = zpočátku byla tato protilátka lokalizována intracelulárně, recentní práce ji považují za protilátku proti delta/notch like epidermálnímu růstovému faktoru (DNER) na buněčné membráně neuronu.

„Dobře charakterizované“ onkoneurální protilátky:

- Anti-Hu (ANNA1)
- Anti-Yo (PCA1)
- Anti-CV2 (CRMP5)
- Anti-Ri (ANNA2)
- Anti-Ma2 (Ta)
- Anti-amphiphysin

= zkratky anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, anti-Ma/Ta, an-CV2, anti-Tr jsou zkratkami iniciál pacientů, u kterých byly tyto protilátky poprvé prokázány.

Neuronální povrchové protilátky (NSAbs) = protilátky vážící se na povrchové antigeny neuronů a následně jsou tato onemocnění v anglosaské literatuře označována **NSAb syndromy**

- příznaky těchto onemocnění se neliší od klasických paraneoplastických syndromů, ale výrazně odlišný je průběh nemoci a odpověď na imunoterapii

- u **PaNS** nacházíme:

- onkoneurální protilátky
- průběh onemocnění je chronický s progresivně narůstajícím neurologickým deficitem nezávisle na terapii
- pouze léčba základního onkologického onemocnění a navození remise může v některých případech vést ke stabilizaci neurologického nálezu

NSAb syndromy:

- rozvíjejí velmi rychle
- průběh je akutní až subakutní
- velmi dobře reagují na imunoterapii

= všeobecně uznávaným názorem je skutečnost, že onkoneurální protilátky jsou pouze markery imunitního procesu, ale ne patogenem

- jedním z předpokládaných patogenetických mechanismů neuronálního poškození je patrně cytotoxicita zprostředkovaná T-lymfocyty, což podporuje nález perineurálních infiltrátů z T-lymfocytů v mozковém parenchymu

Klinický obraz:

- lze rozdělit do 2 skupin

- **klasické** (typické) = při svém výskytu znamenají velmi výrazné podezření na malignitu, přestože v některých případech nelze prokázat specifické onkoneurální protilátky
- **neklasické** (atypické) = mohou postihovat i nemocné bez onkologického onemocnění

Klasické (typické) paraneoplastické neurologické syndromy:

- Encefalomyelitida
- Limbická encefalitida
- Subakutní cerebelární degenerace
- Opsoklonus-myoklonus
- Lambert-Eatonův myastenický syndrom
- Dermatomyositida

Neklasické (atypické) paraneoplastické neurologické syndromy:

- Kmenová encefalitida
- Optická neuritida
- Paraneoplastická retinopatie
- Retinopatie asociovaná s melanomem
- Stiff-person syndrom
- Nekrotizující myelopatie
- Onemocnění motoneuronu
- Guillain – Barré syndrom
- Brachiální plexopatie
- Subakutní chronická senzitivně – motorická neuropatie
- Neuropatie v důsledku paraproteinémie
- Neuropatie při vaskulitidě
- Autonomní neuropatie
- Hyperexcitabilita periferních nervů (získaná neuromyotonie)
- Chronická gastro-intestinální pseudoobstrukce
- Akutní pandysautonomie
- Myastenia gravis
- Akutní nekrotizující myopatie

Paraneoplastická encefalomyelitida

- označujeme tímto termínem pouze koincidenci blíže nespecifikovaných paraneoplastických postižení více úrovní nervového systému, a to CNS bez přesně určené úrovně postižení (mozkový kmen, limbický systém) provázené postižením senzitivních ganglií zadních kořenů míšních a plexus myentericus
- pokud je známa lokalizace postižení, měla by být použita specifická terminologie

Limbická encefalitida

- limbický systém: hippocampus, amygdala, hypotalamus, corpora mammillaria, fornix a gyrus cinguli
- podílí se na kognitivních procesech, afektech a autonomní regulaci
- charakteristická je:
 - pozvolna progredující (nejčastěji v průběhu 12 týdnů) změna osobnosti
 - kognitivní deficit: především poruchy krátkodobé paměti provázené stavy zmatenosti, halucinacemi, depresi nebo naopak agitovaností, křečemi a epileptickými záchvaty.
 - příznaky pramenící z léze hypotalamu, tj. poruchy příjmu potravy, rytmu spánku, změny libida

- přítomnost intracelulárních onkoneurálních protilátek (anti-Hu, anti-CV2/CRMP5, anti.Ma2) i onkoneurálních protilátek proti membránovým neuronálním antigenům (anti-VGKC, NMDAR, AMPAR, GABA B, GAD 65) =klinický obraz onemocnění se může lišit dle prokázané onkoneurální protilátky

Encefalitida s přítomností protilátek proti NMDA receptorům

- nejčastější paraneoplastickou limbickou encefalitidou
- postihuje převážně mladé ženy s ovariálním teratomem
- zpočátku probíhá pod obrazem psychózy s kognitivním a behaviorálním deficitem, ke kterému se přidávají příznaky léze extrapyramidového systému (dystonie, orofaciální dyskinézy, chorea, balismus, opistotonus), poruchy řeči, záchvaty, autonomní dysfunkce, centrální hypoventilace, katatonie až kvantitativní porucha vědomí
- u dětí jsou příznaky méně komplexní, jsou to především záchvaty a abnormní pohyby
- **terapie:** i.v. kortikoidy s následnou perorální kortikoterapií; varianta – plazmaferéza, imunoabsorbce
- po imunoterapii a odstranění tumoru u většiny pacientů dojde k regresi klinické symptomatiky

Paraneoplastická limbická encefalitida s protilátkami proti AMPA receptorům

- popsána u žen s různými typy tumorů
- manifestuje se především jako psychóza

Morvanův syndrom:

- provází tymom
- jedná se o encefalitidu charakterizovanou neuromyotonií, neuropsychiatrickými příznaky, dysautonomií a neuropatickou bolestí, která hůře odpovídá na imunoterapii
- protilátky proti CASPR2 a VGKC

Pacienti s LGI-1 protilátkami:

- trpí poruchami rytmu spánku, záchvaty, bývá přítomna hyponatrémie a rychlé pohyby očí (rapid eye movements)

Encefalitida s přítomností anti-Hu protilátek:

- často začíná monofokálními příznaky (cerebelární symptomatika, známky postižení limbického systému) a fokálními epileptickými paroxysmy, které mohou přecházet, až do fokálního epileptického statu
- myelitida s monofázickým či polyfázickým průběhem
- = u těchto nemocných bývá diagnostikován malobuněčný karcinom plic, tymom, karcinom prsu nebo tumor varlat.

Ophelia syndrome:

- u nemocných s Hodgkinským lymfomem lze často prokázat protilátky proti mGluR

Encefalitida asociovaná s přítomností protilátek anti-CV2 (anti-CRMP-5, collapsin response mediator protein)

- má projevy encefalomyelitidy s mozečkovou symptomatikou, choreou, optickou neuritidou a senzomotorickou neuropatií
- manifestuje se převážně u nemocných s malobuněčným karcinomem plic a tymomem

Encefalitida s protilátkami anti-Ma2

- vyskytuje se u nemocných s tumorem varlat z germinálních buněk nebo s ne-malobuněčným karcinomem plicním, která postihuje limbický systém, hypotalamus a mozkový kmen
- manifestuje se hypersomnií, narkolepsií, hypotalamo-pituitárním hormonálním deficitem, supranukleárními okohybnými poruchami či orofaciální dystonií
- protilátky anti-Ma2 se vážou na 2 antigeny-PNMA1 a PNMA2, které jsou lokalizované na neuronech v mozku, míše, dorsálních gangliích a tumorech
- k selektivnímu poškození neuronů dochází prostřednictvím cytotoxicity způsobené T-lymfocyty

Kmenová paraneoplastická encefalitida

- 2 klinické jednotky:
 - u nemocných s přítomností anti-Hu protilátek = postižena především medulla oblongata, což se projevuje centrální hypoventilací
 - nemocní s pozitivitou anti-Ri protilátek = trpí opsoklonem a extrapyramidovými příznaky (rigiditou, ataxií, posturální instabilitou)
- velmi specifická je dystonie čelisti a laryngospasmus, který se objevuje i několikrát v průběhu dne a způsobuje respirační insuficienci, což může být příčinou smrti pacienta.

Stiff-person syndrom

- vzácná jednotka
- Etiologie:** většinou idiopatická, rozvíjí se kolem 30. roku života bez patrného vyvolávajícího momentu, může být i PaNS
- charakterizován:
 - symetrickou rigiditou axiálního svalstva a pletencového svalstva končetin s intermitentními bolestivými spasmy vyvolanými různými externími či emočními stimuly (chlad, stres, infekce)
 - bederní hyperlordóza
 - obtížná chůze – v důsledku rigidity (intenzita rigidity během dne kolísá, ve spánku se rigidita výrazně mírní)
 - spojen s přítomností protilátek proti dekarboxyláze kyseliny glutámové (GAD), která je zodpovědná za syntézu GABA
 - protilátky proti amphiphysinu a gephyrinu byly nalezeny u nemocných se spinocelulárním karcinomem plic, prsu či tymolemp

Diagnóza: podporuje současná přítomnost aktivity v agonistech i antagonistech při EMG vyšetření a průkaz anti – GAD protilátek v likvoru, MR mozku bývá bez patologie

Progresivní (encefalomyelitida s rigiditou a myoklonem PERM)

- variantou stiff-person syndromu
- nacházíme kromě anti-GAD protilátek i protilátky proti glycinovému receptoru (anti-GlyR)
- **typickými příznaky:** je subakutně progredující svalová rigidita se spasmy provokovanými senzitivními stimuly, generalizované myoklonie, cerebelární ataxie, kmenová symptomatika a v pozdních stádiích i autonomní dysfunkce
- patologickým nálezem jsou lymfocytární infiltráty a ztráta neuronů v mozkovém kmeni a míše
- prognóza je špatná, ačkoli jsou známy případy dobře reagující na odstranění tumoru a imunoterapii

Opsoklonus-myoklonus (syndrom „tančících očí a tančících nohou)

- raritní onemocnění způsobené degenerací mozečkových jader, především dysfunkcí ncl. Fastigii
- projevuje se rychlými dysrytmickými nekoordinovanými pohyby očních bulbů v horizontální i vertikální rovině, které jsou provázené myokloniemi na končetinách a trupu, mozečkovou ataxií a tremorem
- poprvé byl popsán u dětí s neuroblastomem
- u dospělých bývá asociován s malobuněčným karcinomem plic, karcinomem ovaria a mammy
- spojován s průkazem protilátek anti – Ri a anti –Hu
- kromě paraneoplastické etiologie může být rovněž původu infekčního, metabolického či toxického
- velmi dobře reaguje na terapii IVIG a kortikoidy

Subakutní cerebelární degenerace

- onemocnění charakterizované subakutně progredující mozečkovou symptomatikou způsobenou difúzní ztrátou Purkyňových buněk a následnou cerebelární ataxií
- po prodromálních příznacích čítajících vertigo, nauseu a vomitus se rozvíjí nystagmus, diplopie, dysartrie, dysfagie a těžká ataxie
- symptomy progredují týdny až měsíce, po stabilizaci přetrvává těžká cerebelární ataxie
- anti-Hu a anti–Ri protilátky bývají přítomny u malobuněčného karcinomu plic a karcinomu mammy, protilátky anti-Yo (PCA-1) u karcinomu ovaria a jiných gynekologických malignit

Lambert-Eatonův myastenický syndrom (LEMS)

- presynaptická porucha nervosvalového přenosu a autonomní transmise
- způsobená protilátkami proti napěťově řízeným kalciovým kanálům (VGCC) na nervových zakončeních na nervosvalové ploténce
- diagnóza bývá zpočátku obtížná pro velmi pozvolný začátek a fluktuaci příznaků
- charakterizován:
 - slabostí proximálních svalových skupin zpočátku dolní pak i horních končetin a svalů inervovaných hlavovými nervy projevující se dysartrií,
 - dysfagií
 - okohybnými poruchami
 - autonomní dysfunkce= xerostomie, obstipace, rozostření vizu, dysfagie a ortostatická hypotenze

Diagnóza: je založena na EMG vyšetření a průkazu specifických onkoneurálních protilátek

-při EMG vyšetření nacházíme typicky nízkou amplitudu sumačních svalových akčních potenciálů (CMAP), dekrement při repetitivní stimulaci nízkými frekvencemi 2-3 Hz, více než 100% zvýšení amplitudy CMAP po 10 s maximální volní izometrické kontrakci svalu a následné snížení amplitudy po vysokofrekvenční stimulaci 20 Hz

-protilátky proti VGCC typu P/Q lze prokázat až u 90 % nemocných s paraneoplastickým i neparaneoplastickým LEMS, u 64 % nemocných s PaNS protilátka anti-SOX1

- postihuje převážně nemocné s malobuněčným karcinomem plic

Dermatomyositis

- humorálně podmíněnou mikroangiopatii s depozity imunokomplexů, mikroinfarkty a perivaskulární atrofií -20-25 % případů je paraneoplastické etiologie
- dosud nebyly prokázány žádné specifické onkoneurální protilátky asociované s touto jednotkou
- nejčastěji bývá spojována s karcinomem ovaria, plic, pankreatu, žaludku, kolorektálním karcinomem a non-Hodgkinským lymfomem
- diagnóza lymfomu bývá stanovena do 1 roku od prvních projevů dermatomyositidy, u ostatních tumorů je tato distance až 5 let

Diagnóza:

- může být v některých případech obtížná
- příznaky určitých syndromů mohou být typické (např. opsoklonus – myoklonus), některé jsou ovšem zcela netypické, proto je potom nutné pátrat po přítomnosti specifických onkoneurálních protilátek a maligního onemocnění

Diagnostická kritéria:

Definitivní PaNS

- „Typický“ syndrom, zjištění malignity do 5ti let od vzniku neurologické symptomatiky
- „Netypický“ syndrom vykazující zlepšení po terapii malignity bez konkomitantní imunoterapie za předpokladu, že syndrom nemá tendenci ke spontánní remisi
- „Netypický“ syndrom s přítomností onkoneurálních protilátek („dobře charakterizované“ nebo jiné) a malignity diagnostikované do 5. let od vzniku neurologické symptomatiky
- Neurologický syndrom („typický“ nebo jiný) s „dobře charakterizovanými“ onkoneurálními protilátkami, bez diagnózy malignity

Pravděpodobný PaNS

- „Typický“ syndrom bez onkoneurálních protilátek, bez diagnózy malignity, ale s jejím vysokým rizikem
- Neurologický syndrom („typický“ nebo jiný) s „částečně charakterizovanými“ onkoneurálními protilátkami bez diagnózy malignity
- „Netypický“ syndrom bez průkazu onkoneurálních protilátek s diagnózou malignity do 2 let od vzniku neurologické symptomatiky

specifické onkoneurální protilátky v séru nebo likvoru

- lze prokázat u 60 % PaNS a mají velkou diagnostickou hodnotu
- byla prokázána korelace mezi typem onkoneurální protilátky a tumoru
- limitací je ovšem skutečnost, že jedna onkoneurální protilátka může být přítomna u různých klinických jednotek, a naopak určitá klinická jednotka může být spojována s průkazem několika onkoneurálních protilátek (asi u 30 % nemocných lze prokázat více než 1 onkoneurální protilátku)
- jsou také nemocní s onkoneurálními protilátkami, kteří nemají tumor.
- **vyšetření mozkomíšního moku:** důležitým paraklinickým vyšetřením
 - nacházíme lymfocytární pleiocytózu s normální glykorachií (může imitovat neuroinfekci, kdy pleiocytózu provází snížená glykorachie), intratekální syntézu IgG a přítomnost oligoklonálních pásů

- lze vyloučit i možnou infiltraci mening maligními buňkami, které lze prokázat v cytologickém preparátu.
- **MRI vyšetření:** můžeme pozorovat T2 a FLAIR-hyperintenzivní neostře ohraničená ložiska např. v hypotalamu, bazálních gangliích nebo mozečkovou atrofii i několik měsíců před rozvojem klinických příznaků PaNS
- **PET-CT:** lze jednak lokalizovat příslušný tumor, ale rovněž prokázat ložiska hypermetabolismu glukózy i v určitých partiích CNS

Terapie:

- zahrnuje **onkologickou terapii a imunoterapii**
- léčebné postupy je nutné přizpůsobit jednotlivým pacientům podle event. přítomnosti tumoru a jeho typu, druhu prokázané onkoneurální protilátky a v neposlední řadě odpovědi na tuto terapii
- časná diagnostika tumoru a jeho odstranění často vede ke stabilizaci stavu nebo regresi neurologické symptomatiky
- velmi výrazný efekt má např. odstranění ovariálního teratomu u nemocných s PaNS s přítomností anti-NMDAR protilátek
- kromě samotného odstranění tumoru mají dobrý terapeutický efekt imunosupresivní účinky chemoterapie
- **imunoterapie** efekt nebyl dosud podložen žádnou klinickou studií v duchu evidence based medicine
- sám typ prokázané onkoneurální protilátky může predikovat účinnost imunoterapie
 - například syndromy spojené s přítomností anti-Yo protilátek mají špatnou prognózu, naproti tomu syndromy s protilátkami anti-NMDAR velmi dobře reagují na imunoterapii
- **akutní**
 - doporučuje začít pulzem i.v. kortikoidů -1 000mg methylprednisolonu i.v. po dobu 5 dnů s následnou perorální kortikoterapií nebo podáním intravenózních imunoglobulinů v dávce 0,4g/kg/den opět 5 dní
 - perorální kortikoterapii ve snižující se dávce je vhodné podávat 6-8 měsíců
 - v případě nedostatečného nebo zcela chybějícího efektu je doporučena plazmaferéza obden po dobu 10-14 dní
- **chronická**
 - u nemocných trpících encefalitidou s protilátkami proti NMDAR, kteří nereagují na výše uvedenou léčbu, se uvádí vhodné aplikovat **rituximab** samostatně nebo **společně s cyklofosfamidem**
 - v případě stabilizace stavu nemocného lze přistoupit k chronické terapii, kdy je doporučeno k IVIg nebo perorálním kortikoidům přidat azathioprin, mykofenolát mofetil, methotrexat, perorální cyklofosfamid nebo chlorochin. Tuto léčbu lze ukončit po 3-5 letech, pokud nedošlo k relapsu choroby
 - součástí terapie i symptomatická léčba.

Toxické poškození nervového systému

- toxické a metabolické substance a nutriční deficiencie mohou poškodit centrální nervový systém (CNS) a periferní nervový systém (PNS) různými mechanismy, které ve svém důsledku vedou k širokému spektru charakteristických neurologických syndromů
- nejčastější příčinou neurologických poruch jsou nutriční deficiencie

- intoxikace i nutritivní poruchy ovlivňující nervový systém se mohou manifestovat symptomy mozečkovými, pyramidovými a extrapyramidovými, míšními syndromy a polyneuropatickým syndromem, často s vegetativním doprovodem (nauzea, zvracení, hyperhidróza, poruchy termoregulace, poruchy oběhového systému a poruchy srdečního rytmu, nechutenství, závratě), a poruchami psychickými (deprese, euforie, změny nálady, delirantní stavy, halucinace, psychomotorický neklid, demence)

- toxické poškození nervového systému:

- akutní
- chronické
 - vědomě (abúzus, suicidium)
 - nevědomě (náhodně, záměrně)
 - iatrogenně (antikonvulziva, cytostatika)
 - intoxikací (oxid uhelnatý, bojové plyny)

- nejčastější toxické poškození nervového systému je v souvislosti s akutní a chronickou otravou ethylalkoholem

Etylalkohol

Účinky akutní intoxikace

- akutní otrava alkoholem je častou a vcelku běžnou intoxikací

- těžká otrava ohrožuje život nemocného poruchou vitálních funkcí (útlumem dechového centra, aspirací obsahu žaludku při zvracení)

- účinek alkoholu se projeví v řádu několika minut po požití v důsledku rychlé absorpce v horní části zažívacího traktu

- maximální koncentrace v krvi dosahuje asi za 30-90 minut od požití

- rychlost odbourávání alkoholu játry je konstantní, asi 0,15 promile za hodinu, a nezávisí na množství požitého alkoholu

- příznaky z intoxikace alkoholem jsou závislé na jeho koncentraci v krvi a individuálně podmíněné toleranci k alkoholu

❖ **stadium euforické** (0 – 1 ‰, lehká podnapilost)

- excitace, hovornost, ztráta společenských zábrán, zhoršení soustředění, prodloužení reakčního času, alkoholový zápach z úst (foetoralcoholicus), zarudnutí v obličeji (v důsledku vazodilatace v kůži)

❖ **stadium hypnotické** (1 – 2 ‰, středně těžká podnapilost)

- podrážděnost, projevy agresivity, nystagmus, typická je ataxie, nestabilita při stoji a chůzi, vrávorání a pády

❖ **stadium narkotické** (2 – 3 ‰, těžká podnapilost)

- setřelá, dysartrická řeč, nezřídka pomocení a pokálení, mnestické poruchy, při zvracení nebezpečí aspirace zvratků, u "netrénovaného pijáka" může dojít k poruše vědomí (alkoholika tato hladina alkoholu nemusí ohrozit, osoby zvyklé často pít alkohol při této hladině alkoholu zvládají i řídit dopravní prostředky – nutno podotknout, že s různým úspěchem)

❖ **asfyxie** (> 3 ‰, velmi vážná podnapilost)

- hluboké kóma, křeče, hypotermie, hrozí smrt vyvolaná útlumem dechového centra a oběhovým selháním, u alkoholika nebo osoby dlouhodobě nadužívající alkohol vzniká jakási "odolnost" a tyto stavy mohou nastoupit až ve vyšším stupni opilosti)

- velmi závažné mohou být kombinace alkoholu s dalšími tlumivými látkami (antidepresiva, benzodiazepiny), což vede k prohloubení útlumu CNS

Léčba – především u těžkých otrav je symptomatická – podpora vitálních funkcí

- případě hypoventilace je nutná umělá plicní ventilace
- při hypoglykémii či podezření na ni je nutná aplikace 40% glukózy s thiaminem i.v.
- vzhledem k velmi rychlému vstřebávání alkoholu není odůvodněné provedení gastrické laváže jako prevence těžší intoxikace
- v těžších případech (hladina nad 5 g/l, těžký klinický stav) je vhodná hemodialýza
- při lehčích otravách je nutné dbát na prevenci aspirace zvratků a v chladném prostředí předcházet prochladnutí.

Chronické poruchy související s dlouhodobým nadužíváním alkoholu

- neurologické komplikace chronického etylismu patří k nejčastějším i nejzávažnějším
- projevují se řadou symptomů a syndromů a jsou doprovázeny příznaky poruchy výživy
- existuje několik možných schémat pro klasifikaci abúzu alkoholu

Typologie závislosti na alkoholu podle Jellinka:

- typ α – problémové pití, s cílem k potlačení a odstranění tenze, úzkosti či depresí, často pití o samotě,
- typ β – příležitostný abúzus, časté pití ve společnosti,
- typ γ – anglosaský typ – preference piva a destilátů, poruchy kontroly pití, nárůst tolerance, progrese konzumace,
- typ δ – románský typ – preferují víno, chronická konzumace, udržují si určitou hladinku, bez výrazných projevů opilosti,
- typ ϵ – epizodický abúzus – dipsomanie, kvartální pití, s obdobími abstinence.

Senzimotorická axonální polyneuropatie

- nejčastější neurologickou komplikací chronického etylismu
- lze ji detekovat s použitím EMG až u 75 % chronických alkoholiků
- patogeneze nejasná, vzniká pravděpodobně nutričním mechanismem (deficit thiaminu), uvažuje se rovněž o přímém toxickém působení etanolu a jeho metabolitů
- kromě málo myelinizovaných či nemyelinizovaných (tenkých) somatických senzitivních a autonomních vláken mohou být postižena i silně myelinizovaná motorická a senzitivní vlákna
- **příznaky:**

- postihuje dolní končetiny (DKK)
- převážně senzitivní symptomatika (brnění, pálení, lancinující bolesti)
- noční křeče DKK
- hypestezie „punčochovitého typu
- kompresivní léze nervusradialis (obraz labutí šíje)
- nervusperoneus (peroneální stepáž
- postižený autonomní systém = klinicky se projeví hyperhidrózou s maximem akrálně a poruchami trofiky
- vegetativní dysbalance pak může vést k poruchám regulace krevního tlaku (posturální hypotenze), tepelné regulace a poruchám potence.

Syndrom Wernickeův-Korsakovův (WKS)

- komplex symptomů a příznaků vznikajících v důsledku deficitu vitamínu B₁ (thiamin)
- **thiamin:** koenzym v glukózovém a lipidovém metabolismu, účastní se syntézy neurotransmiterů a aminokyselin

- malé zásoby v těle člověka a relativně velké denní potřebě se deficit může projevit již po 2-3 týdnech sníženého příjmu, malresorpce či zvýšených nároků na jeho potřebu
- **diagnostika:** opírá se především o klinický obraz
- **laboratorně:** zjišťujeme sníženou hladinu thiaminu v séru, zvýšenou hladinu pyruvátu v séru a sníženou aktivitu transketolázy v erytrocytech
- **MR mozku:** hyperintenzní změny (T2, FLAIR) periakvedukálně, v oblasti mediálních thalamů, corporamammilaria a v mozečkových hemisférách
- z didaktických důvodů je výhodnější popisovat WKS jako dvě samostatné jednotky, které se obvykle vykytují společně:
 - **první:** akutní/subakutní stav zmatenosti, často reversibilní nález **Wernického encefalopatie** (typ deliria)
 - **trias:** parézou očních pohybů, ataxií a zmateností (popísal Wernicke na 3 pacošoch)
 - pacienti zemřeli a při pitvě bylo zjištěno petechiální krvácení v šedé hmotě třetí a čtvrté komory a v aqueductus Sylvii
 - charakteristické jsou zejména **okohybné poruchy** (typická obrna obou abducentů, horizontální či vertikální pohledová obrna, nystagmus, zornicové poruchy) a **paleocerebelární syndrom s ataktickou chůzí** (až v 80 %).
 - **druhá:** perzistentní a ireversibilní nález **Korsakovovi demence**
 - poruchy paměti při dlouhodobém nadměrném užívání alkoholu
 - **terapie:** v obou případech suplementace thiaminu a ostatních vitaminů skupiny B.

= kombinací nutriční deficiencie a chronického etylismu může vzniknout optická neuropatie a pelagra

- při poruše iontového hospodářství a chronickém ethylismu, resp. při hyponatrémii a její rychlé substituci hrozí vznik závažného onemocnění, tzv. centrální pontinní myelinolýzy
- na podkladě chronického ethylismu vznikají i další choroby: atrofie mozku, alkoholová demence, atrofie mozečku, atrofie corpus callosum a myopatie, která může probíhat v krajním případě i pod obrazem rhabdomyolýzy s renálním selháním

Fetální alkoholový syndrom

- vzniká přímým teratogenním působením alkoholu tzv
- projevuje se: **nízkou porodní váhou, mikrocefalií, kongenitálními mozkovými malformacemi a mentální retardací**
- mortalita je výrazně zvýšená (až 17 %) a asi polovina přeživších bývá mentálně retardovaná
- v současnosti neexistuje bezpečná hranice příjmu alkoholu u těhotných matek a riziko postižení plodu se nesnižuje ani během posledního trimestru těhotenství.

Abstinenční syndromy

- vznikají po přerušení příjmu alkoholu, a to jak chronického, tak i několikadenního intenzivního pití
- tíže symptomů z odnětí je proporčně závislá na množství užívaného alkoholu před odnětím a příkrostiti odnětí
- předpokládaným mechanismem je hyperaktivita některých částí mozku jako rebound fenomén po předcházející supresi (receptory GABA a NMDA).
 - **alkoholový třes**
- hrubý posturální třes o frekvenci 6-11 Hz postihující převážně ruce a mizící ve spánku
- zvýrazněný fyziologický tremor

- nastupuje 6-8 hod. po přerušení příjmu alkoholu a maxima dosahuje za 36 hod
 - **epileptické záchvaty (rum fits)**
- generalizované tonicko-klonické konvulzivní paroxysmy, které se obvykle objevují samostatně nebo v clusterech, přechod ve status epilepticus je vzácný
- fokální epileptické záchvaty tedy spíše budí podezření na jinou etiologii
- typicky se objevují 24-48 hod. po přerušení příjmu alkoholu
- EEG ukáže mírné změny a obecně se normalizuje během několika dní
 - **alkoholová halucinóza**
- psychóza typická svými sluchovými halucinacemi, provázenými pocitem pronásledování
- často navazuje na noční děsy
- nemocní se snaží si halucinace vysvětlit, samozřejmě bludnou interpretací. Somatické projevy bývají v porovnání s deliriem mírnější
- akutní průběh může trvat 3-10 dní, doznívat mohou několik měsíců
 - **delirium tremens**
- vzniká později než předchozí abstinенční projevy (48 hod. - 14 dní) od poslední konzumace alkoholu
- začíná a končí náhle
- projevy: zmatenost, agitovanost, psychomotorický neklid, agresivní chování, zrakové halucinace (typicky mikrozoopsie), autonomní projevy (tachykardie, arteriální hypertenze, horečka, srdeční arytmie), dechové selhání
- ve vzácných případech může probíhat pod obrazem tichého hypoaktivního deliria
- mortalita se pohybuje okolo 15 %

Léčba abstinенčních projevů:

- je komplexní a má být adekvátní klinickému stavu pacienta
- lékem první volby (i jako prevence rozvoje závažnějších stavů) = **Clomethiazol (Heminevrin)** ve vyšších dávkách – až 16 tablet denně
- nitrožilně lze aplikovat **diazepam** případně **tiaprid**
- k ovlivnění tachykardií **beta-blokátory / klonidin**
- úprava minerálové dysbalance, suplementace **thiaminu**
- CAVE: aplikace glukózy může způsobit depleci zásob thiaminu a vyvolat Wernickeho encefalopatii, a proto je nutné glukózu vždy podávat v kombinaci s thiaminem
- rychlá korekce hyponatrémie pak může vyvolat pontinní myelinolýzu.

Metylalkohol (metanol)

- běžně se používá jako rozpouštědlo a jako součást nemrznoucích směsí
- je oxidován na formaldehyd a kyselinu mravenčí
- má přímý toxický účinek na putamen a optické nervy
- intoxikace se zpočátku může projevovat jako delirium s rychlou progresí do poruchy vizu, slepoty v důsledku edému sítnice, pseudobulbárního syndromu a kognitivní poruchy
- závažná intoxikace způsobuje acidózu s otokem mozku vedoucím k zástavě dechu
- u pacientů, kteří přežijí akutní intoxikaci, může přetrvávat slepota a parkinsonský syndrom
- léčba: zahrnuje podávání vysokých dávek hydrogenuhličitanu sodného (acidóza), etylalkoholu, případně provedení hemodialýzy.

Oxid uhelnatý

- bezbarvý plyn bez chuti a zápachu, k jehož otravě může dojít při nedokonalém spalování, při otravě výfukovými plyny, z boilerů v domácnosti atd.
- váže se na hemoglobin za vzniku karboxyhemoglobinu, který vytěsňuje oxyhemoglobin a dochází k anoxémii
- příznaky: objevují se již při přeměně 10 % hemoglobinu na karboxyhemoglobin - **bolesti hlavy, nevolnost, hučení v uších, závratě, celková slabost**
- při vyšších koncentracích (nad 50 %) dochází k poruchám krevního oběhu, poruchám ventilace, křečím s následnou poruchou vědomí
- chronická otrava CO se klinicky projevuje apatií, poruchami paměti, bolestmi hlavy, snížením kognitivních schopností a parkinsonskou symptomatikou
- léčba: zahrnuje odstranění zdroje intoxikace a aplikaci kyslíku, včetně použití hyperbarické komory
- prognóza je závislá na délce a intenzitě intoxikace

Kovy (Olovo, Rtuť, Arsen, Mangan)

Olovo

- při profesionální intoxikaci
- akutní otrava: objeví se gastrointestinální obtíže následované bolestí hlavy, únavou, poruchou vědomí, změnou chování a fokálními či generalizovanými konvulzemi
- chronická otrava: pozorujeme bolest hlavy, myalgie, parestezie, podrážděnost, poruchy spánku, snížení libida, zmatenost astupor
- může se objevit čistě motorická neuropatie, která postihuje více horní končetiny
- v některých případech, pakliže dojde k atrofii svalstva horních končetin a fascikulacím, může intoxikace olovem připomínat onemocnění z okruhu motor neuron disease (MND)
- terapie: **D-penicilamin, dimercaprol a EDTA**

Rtuť

- anorganická forma je rychle absorbována při inhalaci během průmyslové expozice při výrobě barometrů nebo baterií
- organická forma, která je bio-amplifikována vodními živočichy, je více toxická a k otravě dochází většinou při znečištění vodních zdrojů
- akutní otrava: charakteristická paresteziemi, tremorem, ataxií, spasticitou, progresivní ztrátou vizu a sluchu, poruchou vědomí (stupor, koma) až smrtí
- chronická průmyslová expozice: eretismus (psychická podrážděnost), progresivní klidový a intenzívní tremor (hatter'sshakes), erytém a stomatitidu
- terapie: využíváme chelatačních vlastností penicilaminu

Arsen

- kovový arsen je netoxický = v organismu je však metabolizován na toxické látky, nejčastěji na oxid arsenitý – akutní otrava: projevují se zvracením, průjmami, svalovými křečemi, zástavou srdce a progresivní encefalopatií
- trvalé vystavení organismu zvýšeným dávkám sloučenin arsenu vede k poškození zdraví
- projevy trvalé nadměrné expozice arsenem: dermatologické poškození (změny na pokožce, vznik různých ekzémů a alergické dermatitidy), zvýšený výskyt kardiovaskulárních chorob, zvýšený výskyt potratů u žen, karcinogenita (rakovina plic a kůže), mutagenita (zvýšený výskyt novorozenců s vrozenými vadami)

Mangan

- přítomnost malých množství manganu v organismu a jeho pravidelný přísun v potravě je pro člověka nezbytný
- doporučená denní dávka: 2–3 mg Mn denně
- zdrojem profesionální expozice je těžba a zpracování manganové rudy, výroba feromanganových slitin, svařování, výroba suchých baterií, výroba a použití pesticidů a výroba antidetonálních přísad do benzínu
- v počáteční fázi intoxikace dominuje psychiatrická symptomatika (manganové šílenství) – únava, apatie, insomnie, halucinace, změna osobnosti, kompulzivní jednání, iritabilita a agrese
- při chronické intoxikaci se rozvíjí parkinsonský syndrom s rigiditou a bradykinezi
- třes bývá vyjádřen málo a má spíše intenzivní charakter
- terapie: se používá EDTA k eliminaci manganu z organismu a levodopa k ovlivnění parkinsonské symptomatiky

Rozpouštědla (benzín, nafta, trichlorethylen, toluen, sirouhlík, tetrachlormethan, benzen, chloroform)

- organická rozpouštědla se většinou vyskytují ve formě směsí
- používají se k chemickým syntézám, také k odmašťování kovů, ředění lepidel a barev
- díky své lipofilitě snadno přestupují hematoencefalickou bariérou do mozku, kde se může díky vysokému obsahu lipidů vytvořit značná koncentrace rozpouštědel
- akutní expozice: nejdříve projeví narkotické účinky
- chroničtější expozice: za následek axonální polyneuropatii, snížený výkon v neurobehaviorálních testech a zvýšený výskyt neuropsychiatrických poruch (solvent syndrom)
- léčba: spočívá v zabránění další expozici a symptomatické terapii

Toxiny

Mykotoxiny

- plísňové jedy jsou velmi rozmanité a neurotoxické látky
- muchomůrka červená obsahuje molekuly které působí na GABA, glutamát a acetylcholinové receptory
- intoxikace se projevuje pocením, sliněním, miózou, bolestmi břicha, průjmami, dušením, bradykardií, zblednutím.
- muchomůrka zelená: intoxikace spojena především s amatoxinem, který inhibuje syntézu mRNA a vede k poškození jater a ledvin
- psychedelické houby z rodu lysohlávek (Lysohlávka kopinatá): jsou rekreačně užívány jako psychoaktivní drogy
 - psilocybiny v nich obsažené jsou strukturální analogy serotoninu a vyvolávají euforii, halucinaci, tachykardii a eventuálně epileptické paroxysmy podobně jako LSD

Botulotoxiny

- Clostridium botulinum produkuje 7 sérotypů toxinu: A, B, C, D, F, G a E
- všechny bez výjimky působí pouze na neuromuskulární ploténce, kde blokují exocytózu acetylcholinu
- jde o proteinové molekuly, které jsou produkovány jako samostatné polypeptidové řetězce

- svým těžkým řetězcem se botulotoxin ireverzibilně naváže na presynaptickou membránu, internalizuje se mechanismem endocytózy a poté projde z endozomu do cytosolu
- vlastní toxická aktivita je již efektem lehkého řetězce, působící selektivní poškození membránových proteinů (SNAP-25, syntaxinu, synaptobrevinu 2) a následnou poruchu exocytózy acetylcholinu
- již 48 hod. po intoxikaci kterýmkoliv typem toxinu axony obrůstají a podrůstají zablokovanou neuromuskulární ploténku a vytvářejí nová spojení se svalem mechanismem zvaným „axonalsprouting“
- za běžných okolností způsobují botulotoxiny tři typy onemocnění:
 - **Klasický botulismus** – Jde o alimentární nákazu s inkubační dobou 48 hod.. Projevuje se nevolností provázenou typicky dvojitém viděním a rozvojem ochablosti svalstva. Život ohrožující je především postižení svalstva dýchacího a bulbárního.
 - **Ranný botulismus** – Clostridium botulinum se usazuje v ranách znečištěných organickým materiálem. Průběh onemocnění je podobný tetanu včetně klinických příznaků, průběhu a prognózy.
 - **Infantilní botulismus** – Clostridia kolonizují střevní trakt dítěte. Infekčním materiálem je téměř výhradně kojenecká potrava, která obsahuje spóry. Projevuje se symetrickou svalovou ochablostí až paralýzou („floppy infant“ syndrom).

Drogy

- psychoaktivní drogy jsou chemické látky primárně působící na centrální nervovou soustavu, kde mění mozkové funkce a způsobují dočasné změny ve vnímání, náladě, vědomí a chování s rizikem vzniku halucinací, paranoidní psychózy nebo deprese
- droga: označuje usušené části rostlin či živočichů používané v lékařství
- dlouhodobé užívání vede k rozvoji psychické a fyzické závislosti
 - **legální** (nikotin, alkohol)
 - **ilegální** (heroin, pervitin, kokain a jiné)
- podle jejich efektu na CNS dělíme:
 1. tlumící CNS (psycholeptika)
 - Alkohol
 - Rozpouštědla
 - sedativa, barbituráty, benzodiazepiny, hypnotika
 - opiáty morfinového typu (heroin, kodein, hydrokodon, oxykodon)
 - syntetickéopioidy (buprenorfin, metadon, tramadol, pethidin, fentanyl)
 2. stimulující CNS (psychoanaleptika)
 - Kokain
 - metamfetamin, amfetamin, efedrin, pseudoefedrin
 - deriváty phenylalkylaminů (MDMA – tzv. extáze)
 - kofein, nikotin
 - anabolické steroidy
 3. halucinogeny (psychodysleptika)
 - LSD, phencyklidin
 - mescalín, psilocybin
 - atropin, skopolamin,
 - kanabinoidy
 - MDMA a analogy

= k poškození nervového systému může dojít při akutní intoxikaci (předávkování, suicidium náhodou – děti) a může vést k stacionárnímu či progredujícímu neurologickému deficitu
- akutní intoxikace drogami: přítomny **zornicové příznaky** (například po požití morfinu nebo kokainu dochází k mióze)

- v některých případech (a u některých drog) dochází k **ataxii, myokloniím, rhabdomyolýze s renálním selháním** (heroin, amfetamin, kokain), **plexopatii i Guillain-Barré syndromu** (heroin), **toxické myelopatii s obrazem transverzální míšní léze** (heroin), **oběhové nestabilitě, útlumu dechového centra, epileptickým záchvatům a kvantitativní poruše vědomí**

- nepřímý důsledek užívání drog: ischemické cévní mozkové příhody, úrazy (pády, autonehody), infekce (HIV, hepatitidy)

- při přerušení dlouhodobého abúzu dochází k příznakům abstinence: tremor, tachykardie, pocení, podrážděnost až k rozvoji deliria tremens

- nedostatek látky vyvolá „rebound“ účinek – například křeče

- amfetamin a kokain – dráždí CNS, potlačují únavu, chuť k jídlu a zlepšují náladu

- nedostatek se projeví únavou, hyperfagií a depresí

- příznaky se stupňují s časem od poslední dávky a s délkou trvání abúzu

- symptomy jsou slabší a protrahovanější u látek s dlouhým poločasem – metadon, fenobarbital, diazepam.

Léčba: kombinace psychoterapie, skupinových sezení a jiných psychoaktivních látek, jež má vést ke zlomení závislosti

Léky

- popsáno široké spektrum symptomů a syndromů s postižením jak CNS, tak PNS vyvolané řadou léků jako nežádoucí efekt léčby

- vždy je nutné před podáním léku porovnat rizika a přínosy pro pacienta

Extrapiramidové syndromy

- zahrnují parkinsonský syndrom, tarditivní a jiné dyskinézy, akatízie

- způsobeny jsou zejména neuroleptiky a některými antiemetiky jako je metoclopramid (Degan)

- dyskinetické syndromy: způsobeny spíše antiparkinsoniky, L-Dopou, agonisty dopaminu, vzácněji antiepileptiky, antidepresivy, thymopropylaktiky

- polékové dyskineze: dystonie, myoklonus, tiky, tremor, parkinsonský syndrom a akatízie (není primárně motorická porucha, ale pacient má silné nutkání k pohybu, při kterém se mu uleví; příznačné přecházení po místnosti, frekventní vstávání a sedání, tření si dlaní o tváře apod; pacient má v klidu největší obtíže a zhoršují se mentální aktivitou)

Maligní neuroleptický syndrom

- nejzávažnější komplikaci léčby neuroleptiky, zejména fenothiaziny a haloperidolem, které blokují dopaminové receptory

- objevuje se rigidita, akineze, horečka, autonomní dysfunkce (tachypnoe, tachykardie, oběhová nestabilita)

- o závažný stav s mortalitou kolem 20 % u neléčených pacientů

- v počáteční fázi se terapeuticky doporučuje podávání **agonisty dopaminu, bromokryptinu**, případně **amantadin sulfátu** (PK-merz)

- v pozdějším stádiu **dantrolen** i.v.

Epileptické paroxysmy

- těmto lékům se snažíme vyhýbat zejména u predisponovaných jedinců s anamnézou epilepsie
- jedná se o **neuroleptika** (chlorpromazin, thiothixen, haloperidol), **tricyklická antidepresiva**, **thymoprophylaktika** (lithium), **antibiotika** (fluorochinolony), **celková i lokální anestetika** a **bronchodilatancia** (teofylin).

Polyneuropatie a kraniální neuropatie

- postižení periferních nervů způsobují zejména cytostatika (vinkristin, cisplatina, paclitaxel, etoposid, bortezomib, thalidomid) v rámci léčby onkologických onemocnění
- dále některá antibiotika (nitrofurantoin) a antiarytmika (amiodaron)
- aminoglykosidová antibiotika mohou vyvolat poškození sluchového nervu s následnou hluchotou

Cévní mozkové příhody

- mohou být spojeny s užíváním hormonálních kontraceptiv, amfetaminu, hypotenziv, metotrexátu a ergotaminu
- intracerebrální krvácení je nejzávažnější komplikací podání intravenózní trombolýzy
- ke krvácení může také dojít při antiagregační (kys. acetylsalicylová, clopidogrel...) nebo antikoagulační (warfarin, tzv. nová antikoagulancia – xabany, gatrany) léčbě

Postižení nervosvalového přenosu

- **penicilamin a interferon alfa** = mohou vyprovokovat myastenii gravis (u myasteniků absolutně kontraindikované)
- u jiných léků je kontraindikace relativní: antibiotika (neomycin, streptomycin, bacitracin, collistin), antikonvulziva (fenytoin, trimethadion), periferní i centrální myorelaxancia, analgetika a anestetika (thiopental, morfin, fentanyl), lithium, prokainamid
- u pacientů s myasthenia gravis je podání nových léků vždy nutné dobře zvážit

Cefalea

- bolesti hlavy, zejména primární bolesti hlavy typu migrény, mohou být indukovány nebo akcentovány nitráty, aminofylinem, sympatomimetiky nebo hormonálními kontraceptivy

Vitamin B1 (thiamin)

Thiamin je koenzymem dekarboxyláz důležitý pro metabolismus glukózy. Wernickeova encefalopatie byla popsána u poruch při chronickém abúzu alkoholu.

Nemoc beri-beri se vyskytuje dnes již pouze ve velmi chudých oblastech v rozvojových zemích a u lidí, kteří se živí převážně leštěnou/loupanou/bílou rýží. Typický obraz tvoří nervové poruchy zejména periferních nervů (suchá forma), edémy a postižení srdce (vlhká forma). Porucha resorpce se vyskytuje u alkoholiků a projevuje se Wernickeovou encefalopatií.

Vitamin B3 (niacin)

Deficit způsobuje onemocnění zvané pelagra. Vzniká u lidí, kteří se živí převážně kukuřicí. Podle příznaků je jako mnemotechnická pomůcka používán někdy název „nemoc tří D“ – dermatitis, diarrhoea, demence.

Vitamin B6 (pyridoxin)

Je koenzymem více než 50 enzymových reakcí. Nejčastější příčinou jeho deficitu je alkoholismus. Projevuje se kožními a slizničními změnami (ragády koutků), objevuje se periferní neuropatie a sideroblastická anémie. Pyridoxin reguluje inkorporaci železa do hemoglobinu a jeho nedostatek zapříčiní tvorbu tzv. siderotických granulí v erytrocytech.

Vitamin B12 (kobalamin)

Kobalamin je kolektivní název pro několik sloučenin, které mají v centru porfyrinového skeletu kobalt. Jeho nedostatek se klinicky projevuje neprospíváním, makrocytární anémií (perniciózní) a subakutní kombinovanou degenerací míchy (funikulární myelóza).

Subakutní kombinovaná degenerace míchy (funikulární myelóza)

- charakteristická senzorimotorickou axonální neuropatií a myelopatií s pozvolným rozvojem klinických příznaků
- v důsledku poškození periferních nervů i zadních míšních provazců vznikají typicky parestzie horních i dolních končetin
- léze zadních provazců se manifestuje poruchou propriocepce a vibrace, ataxií spinálního typu, typickou poruchou chůze s pozitivním Rombergovým příznakem, změnami ve šlachookosticových reflexech, pozitivními iritačními pyramidovými jevy
- může být přítomen i Lhermitteův příznak
- postiženy jsou zejména zadní a postranní míšní provazce
- histologicky dochází k poškození bílé hmoty míšní, s otokem myelinových pochev na podkladě tvorby intramyelických vakuol a oddělením myelinových lamel
- proces začíná obvykle v oblasti dolní krční a horní hrudní míchy a z tohoto místa se degenerace šíří směrem kaudálním i kraniálním
- **diagnóza**: se opírá o klinický obraz, laboratorní nález makrocytární anémie, snížené sérové hladiny vitamínu B12, elektrofyziologické vyšetření a vyšetření MRI míchy
- **léčba**: spočívá v suplementaci vitamínu B12 ve vysokých dávkách

54. POSTIŽENÍ NERVOVÉ SOUSTAVY PŘI KARDIOVASKULÁRNÍCH CHOROBÁCH

Kardiovaskulární choroby

- zapříčiňují především vznik cévních mozkových příhod, v důsledku kardiální embolizace, popřípadě difúzního hypoxického postižení v rámci kardiopulmonální zástavy

Arteriální hypertenze a arteriální encefalopatie

- bývá nazývána tichým zabijákem, přičemž poškozuje krom jiných životně důležitých orgánů (ledviny, srdce atd.) také mozek

- hypertenze představuje celosvětově druhou nejčastější příčinu úmrtí u dospělých po diabetu mellitu

- mezi důsledky dlouhodobého působení AH v neurologii patří především ischemické a krvácivé CMP především v důsledku urychlení aterosklerotického procesu.

- **lehká** (140-159/90-99 mm Hg)
- **střední** (160-179/100-109 mm Hg)
- **těžká** (180-209/110-119 mm Hg)
- **hypertenzní krize** (> 210 mm/120 mm Hg)

- protrahované působení AH vyvolává v mozkových tepnách adaptační změny, které mají zachovat normální cerebrální perfúzi a zabránit hyperperfúzi

- v tomto případě si pacienti mohou stěžovat na zvýšenou únavnost, poruchy spánku a bolesti hlavy, které se zhoršují se zvýšením hodnot TK. Posléze se mohou přidávat poruchy vizu a další orgánová postižení.

- **akcelerovaná AH** = stav, kdy dojde k náhlému výraznému zvýšení dlouhodoběji přítomné AH, bývá

- maligní AH = náhlý vzestup hodnot TK doprovázen i příznaky postižení cílových orgánů (porucha vizu s edémem papily na očním pozadí, nefropatie apod.)

- může být v asi 40 % případů doprovázena i hypertenzní encefalopatií s fokálními nebo difúzními (cefalea, nauzea a vomitus, poruchy zraku, křeče s případným rozvojem epileptického státu, zmatenost, sopor nebo kóma) příznaky mozkového poškození

- při rozvoji hypertenzivní encefalopatie dochází k překročení prahu autoregulace mozkové cirkulace s následujícím cévním poškozením ve formě vasokonstrikce s fibrinoidní nekrózou a zvýšením vaskulární permeability

- může být následováno mozkovým edémem, ischemizací mozkové tkáně či krvácivými komplikacemi a velmi často křečemi; což může dále zvyšovat nitrolební tlak a díky stimulaci receptorů na spodině 4. mozkové komory dále akcelarovat systémovou arteriální hypertenzi

- takto hrozí vytvoření začarovaného kruhu, vedoucího k pokračující progresi mozkového postižení, kómatu a případně i k úmrtí

- klinický výsledek v případě hypertenzní encefalopatie závisí na úspěšnosti úpravy TK

- cílem akutní terapie je postupná redukce hodnot TK, tato by neměla přesáhnout redukcí o více než 1/3 během prvních 6-8 hodin

- nadměrné snížení může zapříčinit snížení cerebrální perfúze se synkopami, popřípadě i rozvoj ischemického postižení mozku, či sítnice

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)

- klinicko-radiologická jednotka
- diagnostika: postavena především na typickém nálezu na MRI
- projevy: bolesti hlavy, zmatenost, křeče a porucha vízu
- nejčastější příčina: je maligní hypertenze, mezi další patří eklampsie, popřípadě i terapie acyclovirem či cyklosporinem
- při MRI vyšetření jsou patrné typicky lokalizované oboustranné edémové změny, především v oblasti parietálních a okcipitálních laloků, které nekorespondují s cévními teritorii
- tyto změny bývají při včasné terapii reverzibilní, při delším trvání mohou dát vzniknout sekundární ischemii či hemoragii
- stejně tak i klinické příznaky postupně odeznívají, někdy ale mohou přetrvávat poruchy vízu.

55. POSTIŽENÍ NERVOVÉ SOUSTAVY PŘI HEMATOLOGICKÝCH CHOROBÁCH

Talasémie

- představují skupinu chorob, které jsou způsobeny dědičnou poruchou tvorby hemoglobinu
- dochází ke snížené syntéze alfa či beta-globinu, je tendence k předčasné hemolýze erytrocytů a jejich prekurzorů
- Porucha tvorby řetězců může být různě intenzivní a odpovídá stupni genetického postižení, a i klinických projevů

Beta- talasémie

- v oblasti Středomořího moře nebo u pacientů asijského původu
- klinické projevy: hepatosplenomegalii, zpomalení růstu, změny kůže, kostní abnormality a srdeční selhání na podkladě hyperkinetické cirkulace
- neurologické příznaky: přechodné závratě a neostře vidění u asi 20 % pacientů, přičemž tyto příznaky jsou obvykle vázány na aktuální tíži anémie; bolesti hlavy se vyskytují u asi 13 % pacientů
- ve druhé dekádě života se u 20 % pacientů může vyvinout periferní, převážně motorická neuropatie
- extramedulární akceleroaná hematopoéza může způsobit kompresi míchy či caudy equiny, popřípadě optického nervu či chiasmatu
- léčba: primárně spočívá v podpůrných transfúzích, v krajních případech v hypertransfuzním režimu, popřípadě v transplantaci kostní dřeně

Polycytémie

- zvýšen počet cirkulujících erytrocytů
- může být zapříčiněno primární poruchou myeloproliferace (polycythemia vera); popřípadě sekundárně v rámci chronické hypoxemie zapříčiněnou například chronickým plicním onemocněním, vysokou nadmořskou výškou, spánkovou apnoe nebo pravolevým srdečním zkratem
- vzácně mohou být příčinou erythropoetin produkující novotvary (hemangioblastom, hepatocelulárního karcinom nebo karcinom ledvin)
- s polycytémií může být spojena případně i trombocytóza a trombocytémie s hemoragickou diatézou
- způsobuje hyperviskozitu krve vedoucí ke zrychlení procesu aterosklerózy a trombózám v makro i mikrocirkulaci, přičemž 70 % arteriálních trombotických příhod představují iCMP a TIA
- mozková žilní trombózy bývají vzácné
- riziko iCMP u těchto pacientů je účinně redukováno kyselinou acetylsalicylovou v nízkých dávkách (100 mg denně)
- typické příznaky hyperviskózního syndromu: bolesti hlavy, hučení v uších, závratě, poruchy vize, poruchy kognitivních funkcí, bolesti nebo parestézie končetin
- většinou ustupují po redukci počtu červených krvinek flebotomií nebo chemoterapií
- pozorována i chorea nejasné etiologie, která také ustupuje s úpravou polycytémie

- mnozí pacienti mají klinické nebo elektrofyziologické známky převážně senzorické axonální polyneuropatie
- **polycytémie vera** = může také vést k erytromelalgii, které se vyznačují bolestivě rudými a horkými končetinami
- symptomy jsou častěji akcentovány na dolních končetinách než na horních; předpokládá se autonomní dysfunkce malých vláken= tento stav je terapeuticky obtížně ovlivnitelný, nicméně u třetiny pacientů dochází ke spontánní remisi.

Primární trombocytémie (trombocytóza)

- získané myeloproliferativní onemocnění charakterizované trvalým zvýšením krevních destiček, splenomegalií, dysfunkcí krevních destiček a současně i predispozicí ke krvácením a trombózám v arteriálním i žilním řečišti
- nástup je obvykle po dosažení věku 50 let
- **kritéria pro stanovení diagnózy:**
 - trvale zvýšený počet trombocytů nad 600.000/ml, hyperplazii megakaryocytů v kostní dřeni a normální zásoby železa
 - nejsou přítomny následující – zvýšení erytrocytů, Philadelphský chromozom, myelodysplastické poruchy a reaktivní trombocytóza
- **neurologické projevy:** se vyskytují u 30 % pacientů s esenciální trombocytózou, včetně bolestí hlavy, parestezií, TIA či CMP
 - bývají na počátku onemocnění nebo při hematologickém relapsu
 - krvácivé komplikace jsou přítomny paradoxně při velmi vysokém počtu krevních destiček (1500000/ul), který pravděpodobně potencuje dysfunkci krevních destiček.
- rizikové faktory pro vznik trombózy: věk nad 60 let, předchozí trombotická příhoda a dlouhé trvání trombocytózy
- u pacientů s vysokým rizikem se užívá myelosupresivní terapie v kombinaci s nízkou dávkou aspirinu
- po závažné trombembolické příhodě jsou doporučovány destičkové aferézy

Trombotická trombocytopenická purpura

- charakterizována trombocytopenií, hemolytickou anémií, horečkou, renální dysfunkcí a neurologickými projevy
- vrchol výskytu je ve věku 40 let, s převahou žen 2: 1.
- některé případy následují identifikovatelnou příčinu, jako je HIV infekce, těhotenství, systémový lupus erythematodes, nebo farmakologickou léčbu
- zřídka následuje po užití klopidoogrelu, tiklopidinu, chininu, mitomycinu C, nebo cyklosporinu
- kolísavé neurologické příznaky se vyskytují u 70 % pacientů, obvykle trvají méně než 48 hodin
 - jedná o bolesti hlavy, zmatenost a otupělost a tyto mohou být následovány ložiskovými neurologickými příznaky, křečemi, kómatem nebo smrtí
- **patofyziologický podklad:** jsou IgG autoprotilátky napadající metaloproteinázu, která normálně štěpí multimerní von Willebrandův faktor (vWF), který představuje prokoagulační faktor produkovaný cévním endotelem

- systémové poškození endoteliálních buněk může vést k nadměrnému uvolňování multimerů vWF a jejich snížené štěpení vede k tvorbě patologicky charakteristických mikrotrombů tvořených krevními destičkami a vWF
- tímto v oblasti mikrocirkulace dochází k tvorbě okluzí, což způsobuje drobné infarkty a petechiální krvácení
- **léčba:** plasmaferéza, v případě nedostatečného efektu mohou být přidány kortikosteroidy
- pokud není plazmaferéza ihned odstupná, mohou být v roli akutní léčby využity vysoce dávkované infuze plazmy (25-30 ml/kg/den)

Leukémie

- všechny formy leukémie mohou vést ke snížené produkci normálních krevních buněk v kostní dřeni, což má nepřímo za následek krvácení kvůli trombocytopenii, infekce z insuficientní funkce leukocytů, popřípadě únavu a závratě díky anemizaci
- v případě výrazného zvýšení počtu bílé krevní řady (> 150000 /ml), může díky intravaskulární aggregaci leukocytů (leukostáza) docházet k uzávěrům mozkových cév
- kromě toho leukemické blasty mohou způsobovat krvácení díky infiltraci endotelu arteriální stěny
- u pacientů s rizikem leukostáze je indikovaná akutní leukoaféze s cílem snížit počet blastů
- **přímé projevy leukemického postižení CNS:** závisí na konkrétním typu postižené buněčné populace
 - **akutní myeloidní leukemie** bývá jen málokdy prvním projevem onemocnění postižení CNS
 - může však být spojena s leptomeningeálním a intracerebrálním postižením
 - pacienti mohou být asymptomatictí, popřípadě udávají bolesti hlavy, či příznaky z lézí n. opticus, n. trigeminus, n. facialis a retinální dysfunkce
 - u dvou třetin dospělých s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) je přítomno postižení sítnice nebo zrakového nervu
 - může také postihovat CNS ve formě tzv. chloromatu, jež je tvořeno subperiostální zeleně zbarvenou masou myeloidních buněk
 - chloroma může být zachyceno již cca jeden rok před vlastním vzplanutím AML, s typickou lokalizací v očnici a způsobující jedno či oboustranný exoftalmus, čímž může imitovat lymfom; kosti splanchnokrania (obvykle způsobující postižení n. facialis) a spinální epidurální prostor (s případnou míšní kompresí). Intracerebrálně lokalizované chloroma je pouze vzácným nálezem.
 - **akutní lymfocytární leukémie (ALL)**, postihuje CNS v okamžiku stanovení diagnózy u 5 až 10 % pacientů, většinou asymptomaticky
 - leukemické buňky z kostní dřene podél arachnoideálních žil infiltrují meningesy, následně se infiltrují adventicii arteriál
 - díky leptomeningeálnímu postižení je přítomen abnormální likvorový nález
 - u pacientů mohou být přítomny známky léze hlavových nervů (III, m IV, VI, VII), dochází k rozvoji kognitivního deficitu, epileptických záchvatů, popřípadě hydrocefalu
 - mezi neobvyklé syndromy patří hyperfagie, obezita nebo diabetes insipidus v rámci leukemické infiltrace hypotalamů.
- **léčba:** pacienti dostávají **intratekální chemoterapii**
- vedlejším účinkem této terapie může být leukoencefalopatie, popřípadě epileptické záchvaty. Radioterapie CNS je indikována u většiny pacientů s klinickými známkami neurologického postižení.

- **chronické leukémie** postihují CNS jen zřídka
 - **chronická myeloidní leukémie** = vstupuje do blastické krize, může dojít k rozvoji leptomeningeálních metastáz
 - **chronická lymfocytární leukémie (CLL)** = jen výjimečně infiltruje meninges nebo vlastní mozek, nejčastěji se tak děje v pozdní fázi onemocnění

Dyskrázie plazmatických buněk

- **monoklonální proteiny**: (monoklonálních gama-globulinů (M proteinu, paraproteinu) v séru)

- jsou produkovány buňkami B-buněčné linie a příslušné buněčné dyskrázie plazmatických buněk

- zahrnují: **mnohočetný myelom (plazmocytoz)**, **makroglobulinémii (Waldenströмова choroba)** a **amyloidózu**.

Monoklonální gamapatií nejistého významu (MGUS)

- stav, kdy je monoklonální gamapatie jediným příznakem

- může přetrvávat asymptomaticky několik let či desetiletí

- u 20 % pacientů dojde později k rozvoji dyskrázie plazmatických buněk nebo jednoho z lymfoproliferativní onemocnění (CLL, lymfom).

- periferní neuropatie je běžným neurologickým projevem MGUS

- ve většině případů je paraprotein IgM, méně často IgG nebo IgA. (asi u poloviny pacientů s IgM neuropatií vykazuje monoklonální protein aktivitu proti myelinu myelin-associated glycoprotein (MAG), čímž způsobuje demyelinizační periferní neuropatii)

- pacienti vykazují large-fiber sensory loss s pozdním nástupem akrální končetinové slabosti

- **mnohočetný myelom**: obvykle přítomen paraprotein třídy IgG, méně často IgA
 - nejčastější neurologickou komplikací je hrudní nebo lumbosakrální radikulopatie, vyplývající z komprese nervu pomocí zborceným obratlem či jinou kostí
 - pokud myelom expanduje z vertebrální dřene do epidurálního prostoru, vyvíjí se komprese míchy.

- **akutní terapie**: v případě akutní komprese míchy spočívá ve vysokých dávkách kortikosteroidů a radioterapii. Nitrolební plasmacytomy jsou obvykle rozšířením myelomových lézí lebky. Na rentgenových snímcích lebky a dalších kostí jsou patrné charakteristické mnohočetné osteolytické léze

- u myelomů je také možno pozorovat leptomeningeální infiltraci

- periferní neuropatie jsou neobvyklé a bývají spojeny s axonální degenerací a

amyloidózou.

- **makroglobulinémii (Waldenströмова choroba)** : představuje maligní proliferaci B-buněk vedoucí k IgM monoklonální gamapatii
 - pacienti trpí tělesnou slabostí, únavou, ztrátou hmotnosti a krvácením
 - nejčastější neurologickou komplikací je senzomotorická periferní neuropatie
 - asi u poloviny těchto pacientů jsou nalézány anti-MAG protilátky.
- **hyperviskózní syndrom s IgM paraproteinémií**: je spojen s bolestí hlavy, rozmazaným viděním, tinnitem, závratěmi, ataxií a deteriorací stavu vědomí vedoucí ke kómatu, může dojít k rozvoji i CMP
 - oční pozadí může ukázat edém papily a rozšířené segmentované sítnicové žíly

- viskozita séra může být snížena redukcí koncentrace paraproteinu chemoterapií
nebo plazmaferézou

56. POSTIŽENÍ NERVOVÉ SOUSTAVY PŘI ENDOKRINNÍCH CHOROBÁCH

Onemocnění štítné žlázy a příštítných tělísek

Hypothyreóza

- hormony štítné žlázy jsou důležité pro správný růst a vývoj organismu, neurologické postižení je tedy závislé na věku rozvoje hypothyreózy
- závažná hypofunkce štítné žlázy během intrauterinního vývoje nebo raného dětství vede k opožděnému fyzickému a duševnímu vývoji (infantilní myxedém), popřípadě kretinismu
- přítomna mentální retardace s pyramidovou a extrapyramidovou symptomatikou, běžně se vyskytuje strabismus, hluchota a výbavnost primitivních reflexů.
- hormonální substituce během prvních 2 měsíců života vede u mnoha pacientů k téměř úplné úpravě tělesného i duševního stavu, optimální je zahájení terapie během prvních dvou týdnů po narození
- i přes časnou léčbu mohou u některých pacientů přetrvávat mírné poruchy sluchu či vestibulárních funkcí

Juvenilní myxedém

- podobný kretinismu
- variabilita projevů závisí opět na věku rozvoje onemocnění, přičemž tíže fyzické a mentální retardace je obvykle mírnější než u infantilního myxedému
- u dospělých se vyznačuje letargií, ospalostí nebo poruchou pozornosti a soustředění; celkovou slabostí; zpomalením mluveného projevu; tuhými otoky podkožní tkáně; suchou bledou kůží; křehkými vlasy; makroglosií a zimovřivostí.
- neurologické komplikace hypothyreózy: patří bolesti hlavy, poruchy hlavových a periferních nervů, senzomotorické abnormality, popřípadě poruchy kognitivních funkcí a vědomí
- postižení kraniální inervace většinou představuje postižení n. opticus a n. statoacusticus (tinnitus, ztráta sluchu, vertigo)
- senzorická polyneuropatie se vyznačuje především paresteziemi končetin
- výskyt syndromu karpálního tunelu bývá přičítán hromadění kyselých mukopolysacharidů v nervu a okolní tkáni, přičemž bývá přítomna dobrá odpověď na léčbu hypothyreózy
- neuromuskulární nález zahrnuje zpomalení volných pohybů a zpomalenou relaxaci šlachových reflexů, zejména v oblasti kotníku, snížená tolerance fyzické námahy či přímo myopatická slabost; bývá přítomna elevace hladin kreatinkinázy, generalizovaná svalová hypertrofie – u dětí se označuje jako **Kocher-Debré-Sémélaigne syndrom (dítě Herkules)**, u dospělých bývá popisován **Hoffmannův syndrom** se současnou ztuhlostí a svalovými bolestmi
- neuromuskulární symptomy se zlepšují s adekvátní hormonální substitucí.
- u dospělých se může vyskytnout cerebelární ataxie, projevující se jako porucha koordinace s celkovou zpomaleností a ztuhlostí a nestabilitou při chůzi
- neuropsychiatrické změny mohou být dominující se sníženou pozorností, sníženou schopností soustředit se, letargií, popřípadě demencí

Myxedémové kóma: může být doprovázeno podchlazením, hypotenzí, respiračními poruchami a metabolickým rozvratem; s vysokou mírou úmrtnosti, pokud není léčeno

- těžká hypotyreóza nebo myxedém jsou primárně spojeny s primárním selháním štítné žlázy, na rozdíl od hypotalamo-hypofyzárních onemocnění

- charakteristické nálezy: nízké hladiny T4 a T3, zvýšení hladin TSH a nízké vychytávání radiojódů štítnou žlázou

- při likvorologickém vyšetření bývá zvýšená hladina proteinu, hodnoty přesahující 1g/L nejsou neobvyklé.

Léčba: závisí na tíži hormonálního deficitu; myxedémové kóma by mělo být akutně léčeno intravenózním podáním T4 nebo T3. U ostatních pacientů se preferuje postupné zvyšování dávek perorální substituční terapie, neboť příliš rychlá substituce může u dospělých vyvolat anginu pectoris případně srdeční selhání.

Hypertyreóza

- je spojena se zvýšenou rychlostí metabolismu, poruchou kardiovaskulárních a autonomních funkcí, třesem a nervozitou

- neuropsychiatrické projevy mohou být různě intenzivně vyjádřeny od mírné podrážděnosti až k psychotickým projevům

Graves-Basedowovu nemoc = hypertyreóza spojená s difúzní strumou, oftalmopatií a dermatitií – hypertyreóza může mít u starších pacientů nenápadné projevy s dominující apatií, myopatií a kardiovaskulárním postižením

- velmi častými jsou oční příznaky: málo frekventní mrkání, opožděná reakce horního víčka na pohyby bulby či nebo poruchy konvergence a nemusí být spojené s infiltrativní oftalmopatií u onemocnění štítné žlázy (tedy Graves-Basedowovou oftalmopatií). U této jsou patologické změny spojeny s postižením orbity – dochází ke zvýšení objemu intraorbitálních tkání v důsledku jejich edému, hypertrofie a infiltrace, spolupodílí se i fibróza okohybných svalů

- nástup příznaků je postupný; exoftalmus je často doprovázen diplopií v důsledku k parézy jednoho nebo více okohybných svalů

- retrakce víček a bolest představuje první projevy onemocnění až u 75 % případů

- obě oči mohou být postiženy současně, popřípadě může exoftalmus jednoho oka předcházet druhé až o několik měsíců

- někdy bývá přítomen edém papily, popřípadě ulcerace rohovky v důsledku insuficience krycí funkce víčka

- tíže postižení postupuje rychle a během několika měsíců může dojít úplnému oftalmoplegii, spontánní zlepšení stavu je zřídka

- léčba thyreoideální oftalmopatie : může zahrnovat imunosupresi kortikosteroidy, radioterapii nebo chirurgickou dekompresi očníce.

- hypertyreóza je často spojená se **thyrotoxickou myopatií** = bezbolestným oslabením svalstva pánevního pletence (především m. iliopsoas) a v menší míře i svalů ramenního pletence

- šlachové reflexy jsou normální nebo zvýšené, mohou být registrovány fascikulace či myokymie, nejsou přítomny senzorické poruchy

- třeba odlišit od myasthenie gravis (MG), která může hypertyreózu doprovázet (nebo jí předcházet) asi u 5 % pacientů

- pokud je u pacientů s hypertyreózou přítomna kraniální symptomatika (dysartrie, dysfagie, ptóza) měla by zvážena diagnóza MG
- interpretace očních projevů může být komplikována thyrotoxickou oftalmopatií, ale přítomnost ptózy i při exoftalmu naznačuje možnost MG

Hypoparatyreóza

- snížená funkce příštítných tělísek rezultuje v poruchu kalciového a fosfátového metabolismu, které se u akutněji vzniklé poruchy projevují především tetanickými křečemi, zvýšenou nervosvalovou dráždivostí, karpopedálními spazmy a parestéziemi končetin a v obličeji
- pokud dojde k pozvolnějšímu rozvoji (či chronickému průběhu), mohou dominovat psychické příznaky, slabost, únava, apatie, úzkost, poruchy osobnosti, poruchy vidění (důsledkem katarakty), mentální retardace, a extrapyramidové poruchy
- epileptické záchvaty se vyskytují vcelku vzácně, ale případnou hypoparatyreózu je třeba vzít v úvahu, pokud jsou časté, bizarní a těžko kontrolovatelné antiepileptiky
- dochází k primárnímu selhání sekrece parathormonu (PTH) nebo k nedostatečné periferní odpovědi na PTH
- může být důsledkem tyroidektomie nebo idiopatického autoimunitního syndromu, který někdy zahrnuje mnohočetné postižení endokrinních orgánů
- **pseudohypoparathyreóza**: označována hypoparatyreóza rezistentní na podávání PTH
- pacienti mají charakteristický habitus s malým vzrůstem, podsaditou postavou, kulatým obličejem a zkrácením záprstních a zánártních kostí
- častým nálezem u hypoparatyreoidismu jsou nitrolební kalcifikace, především v oblasti bazálních ganglií, ale mohou být postiženy i jiné oblasti
- kalcifikace jsou obvykle asymptotické, ale byla popsána i spojitost s poruchami kognitivních funkcí a extrapyramidovými poruchami
- u hypoparatyreózy bylo pozorováno i zvýšení intrakraniálního tlaku s edémem papily
- **Diagnóza**: se provádí na základě klinických příznaků, hypokalcémie a nízké nebo nedetekovatelné hladiny PTH v plazmě
- u pseudohypoparathyroidózy jsou hladiny PTH zvýšené
- hypokalcémie může být spojena se změnami EKG, včetně prodloužení QT intervalu a změn T-vln
- **primární terapie**: podávání vitamínu D a substituce vápníku

Hyperparatyreóza

- je nejčastěji důsledkem nadměrné sekrece PTH u solitárního adenomu příštítných tělísek
- hyperkalcémie v kombinaci s renální litiázou, osteitidou a vředovou chorobou gastroduodenální
- v současné době bývají případy hyperparatyreózy nejčastěji charakterizovány minimálními příznaky či subklinickým průběhem
- **diagnóza**: bývá nejčastěji stanovena jako vedlejší nález při rutinním biochemickém vyšetření ještě před rozvojem klinických příznaků
- hladiny kalcia tudíž nebývají moc vysoké a klasické neuromuskulární příznaky, (slabost končetin, parestézie, svalové křeče) jsou málo časté
- **časté příznaky**: únava a subjektivní slabost, změny duševního stavu zahrnují poruchy paměti, podrážděnost a deprese, které se lepší s návratem kalcémie k normálu (např. po paratyreoidektomii)

57. POSTIŽENÍ NERVOVÉ SOUSTAVY PŘI PORUCHÁCH METABOLIZMU GLUKÓZY

Hypoglykémie

- metabolismus CNS je téměř úplně závislý na metabolismu glukózy
- při poklesu hladiny glukózy v krvi pod kritickou úroveň dochází rychle k rozvoji neuronální dysfunkce
- hypoglykémie může být spojena s předávkováním inzulínem či nevhodným užitím perorálních antidiabetik při léčbě diabetu mellitu (DM)
- spontánní hypoglykémie je obvykle důsledkem pankreatického hyperinzulinismu
- hypersekrece inzulínu slinivkou břišní může být důsledkem nádoru z buněk ostrůvků nebo funkční hyperaktivity těchto buněk
- k rozvoji hypoglykémie může také dojít při poškození jaterních funkcí nebo při závažném poškození hypofýzy nebo nadledvin
- symptomatická hypoglykémie a hyperinzulinismus mají paroxysmální charakter, většinou se vyskytují ve chvílích, kdy lze očekávat nižší hladinu glykémie (ráno před snídaní, při hladovění, po intenzivním cvičení apod.)
- občas mohou příznaky následovat po požití jídla
- doba trvání symptomů se pohybuje v řádu minut až hodin, závažnost stavu je rovněž různá
- může být přítomna jen nervozita, úzkost nebo třes ustupující po požití jídla
- těžké stavy mohou trvat po několik hodin, během nichž pacient může provádět automatickou činnost s amnézií na celou tuto dobu, popřípadě se mohou rozvinout epileptické záchvaty následované kómatem
- četnost atak se může pohybovat od několika denně až po zřídka epizody
- příznaky hypoglykémie:
 - **autonomní**
 - **mozkové** = vegetativní sympatické příznaky jsou přítomny u většiny pacientů při nástupu hypoglykémie a předcházejí vážnějším mozkovým projevům
 - malátnost, pocení, nevolnost, zvracení, bledost, bušení srdce, oprese v prekordiu, bolesti hlavy, bolesti břicha a hlad
 - u pacientů s DM a autonomní poruchou nemusí být výše uvedené příznaky vůbec vyjádřeny
- mozkové příznaky: vyskytují se současně s vegetativními, ale můžou být přítomny i osamoceně
 - parestezie, diplopie a rozmazané vidění, což může být následován třesem, ložiskovým neurologickým deficitem, abnormálním chováním nebo křečemi
 - déletrvající těžká hypoglykémie může být následována kómatem
 - zmatenost a abnormální chování při epizodické hypoglykémii v rámci hyperinzulinismu mohou simulovat komplexní parciální záchvaty
 - chronické nebo opakované hypoglykémie mohou vyvolat demenci nebo jiné povahové abnormality
 - distální axonální neuropatie – další komplikace
- neurologický nálezn bývá, s výjimkou během ataky hypoglykémie, obvykle normální

- **diagnóza**: je stanovena na podkladě dokumentované hypoglykémie během symptomatické epizody, klíčové je ale načasování stanovení glykémie, neboť tato může být homeostatickými mechanismy, může navráćena do normálu
- hodnota symptomatické hypoglykémie se interindividuálně výrazně liší, obecně se jedná o hodnoty **nižší než 2,2 až 3,9 mmol/l**.
- **hyperinzulinismus**: diagnóza je stanovena na podkladě paroxysmálního charakteru příznaků autonomní a mozkové dysfunkce ve spojení s nízkou hladinou glukózy v krvi a nepřiměřeně vysoké cirkulující hladiny inzulínu
- u 80 % pacientů s nádorem ostrůvkových buněk bývají nízká glykémie a vysoké hladiny inzulínu přítomny 12 až 14 hodin po atace může být zapotřebí delší půst
- diagnóza adenomu ostrůvkových buněk může být obtížná a může vyžadovat další hormonální a zobrazovací vyšetření
- hypoglykémie spojená s onemocněním jater, nadledvinek nebo hypofýzy se obvykle vyznačuje přítomností i jiných známek postižení těchto orgánů
- **léčba**: akutní hypoglykemie vyžaduje časnou intenzivní léčbu, aby nedošlo k poškození CNS
- cukr může být u pacientů při vědomí podáván orálně, u komatózních pacientů by měla být intravenózně podávána glukóza
- funkční hyperinzulinismus je léčen změnou dietního režimu, aby nebyla stimulovaná nadměrná sekrece inzulínu ve slinivce břišní

Diabetes mellitus

- systémové metabolické onemocnění
- charakterizovaný hyposekrecí inzulínu nebo periferní rezistencí k účinkům inzulínu
 - **DM 1. typu**: obvykle se vyskytuje u mladých neobézních lidí s absolutním nedostatkem inzulínu
 - **DM 2. typu**: obvykle se vyskytuje u starších, obézních jedinců s periferní inzulínovou rezistencí
- neurologické komplikace jsou u obou typů DM podobné
- přítomnost neurologického postižení bývá zhruba v korelaci s dobou trvání a závažností onemocnění a je často spojena i s jinými komplikacemi DM, jako je retinopatie a nefropatie.
- **periferní neuropatie** = primární neurologickou komplikací DM; zahrnuje mononeuropatie (periferních a hlavových nervů), polyneuropatie, autonomní neuropatie, radikulopatie a úžinové syndromy (n. medianus, n. ulnaris a n. peroneus)
- příčina těchto neuropatií jsou zvažovány metabolické, cévní a hypoxické mechanismy
- **mononeuropatie**: jsou přičítány cévnímu poškození periferních nervů. Nástup příznaků je rychlý a běžně bývají přítomny bolesti, ať už u mononeuropatií či radikulopatií.
- kraniální mononeuropatie běžně postihují n. oculomotorius a n. abducens nervy a jsou také důsledkem cévních lézí
- **distální symetrická polyneuropatie**: bývá nejčastěji pozorovanou komplikací DM. Obvykle dochází k postupnému rozvoji symptomů
- častými příznaky jsou necitlivost a pálení, distální senzorické postižení může být doprovázeno slabostí; šlachově-okosticové reflexy jsou obvykle vymizené
- **diagnóza diabetické polyneuropatie**: bývá podpořena nervovými kondukčními studiemi, které vykazují smíšenou demyelinizační a axonální neuropatii.
- **autonomní neuropatie**: může u DM představovat dominující symptomatiku

- kardiovaskulární symptomy: zahrnují arytmie nebo ortostatická hypotenze; tyto mohou komplikovat diagnostiku a léčbu souběžně probíhajících onemocnění myokardu
- gastrointestinální postižení motility může vyvolávat nevolnost, zvracení nebo průjem v závislosti na závažnosti a distribuci autonomního postižení
- diabetická neuropatie může také vést k dysfunkci močového měchýře nebo k erektilní a ejakulační dysfunkci
- mozkové komplikace DM: jsou v první řadě způsobeny metabolickým narušením funkce v rámci hypoglykemie jako komplikace terapie DM
- cerebrovaskulární onemocnění jsou u diabetiků významným problémem v důsledku akcelerované aterosklerózy mozkových cév a souvisejících kardiovaskulárních poruch, hypertenze a koagulačních abnormalit
- hyperinzulinismus nebo inzulinová rezistence může být také sekundárním projevem dalších neurologických poruch (např., Friedreichovy ataxie) a může sdílet společné charakteristiky s některými genetickými nebo familiárními onemocněními

58. POSTIŽENÍ NERVOVÉ SOUSTAVY PŘI ONEMOCNĚNÍ LEDVIN A JATER

Onemocnění ledvin

- je nejčastěji spojeno s neurologickým postižením, pokud jsou přítomny jiná základní onemocnění poškozující oba systémy, např. diabetes mellitus, arteriální hypertenze apod
- postižení ledvin s výslednou azotémií nebo urémií může samo o sobě poškozovat jak CNS, tak periferní nervový systém

CNS komplikace selhání ledvin

Uremická encefalopatie

Dif.dgencefalopatie u pacienta se selháním ledvin: je široká a zahrnuje metabolické, infekční, strukturální a jiné příčiny

- běžné jsou poruchy rovnováhy tekutin a elektrolytů, musí se zohlednit snížená eliminace léků vylučovaných močí s úpravou dávkování
- urémie sama může vést k encefalopatii, přičemž příznaky encefalopatie jsou většinou časněji a výrazněji vyjádřeny u pacientů s akutním selháním ve srovnání s chronickým selháním ledvin
- nejčasnější projev: neuropsychické změny s kognitivní deteriorací, které postupují do delirantního stavu, otupělosti a posléze do kómatu
- ložiskové příznaky včetně slabosti a dysartrie mohou vést k nesprávnému podezření na ložiskové strukturální léze
- charakteristické je kolísání klinických příznaků ze dne na den
- u pacientů se může vyskytovat asterixis nebo spontánním karpopedální křeče
- multifokální myoklonus s náhodnou celotělovou distribucí se může objevit u pacientů ve stuporu či kómatu
- epileptické křeče bývají projevem pozdní uremické encefalopatie
- diagnostika: lumbální punkce se především provádí za účelem vyloučení infekční příčiny encefalopatie, často odhalí primárně zvýšenou bílkovinu (někdy i více než 1 g/l) a občas i mírnou pleocytózu
- nálezy CT nebo MRI jsou většinou nespecifické, ale mohou pomoci vyloučit ischemickou cévní mozkovou příhodu, intracerebrální krvácení, subdurální hematom, nebo hydrocefalus
- EEG, podobně jako klinický náález, je obvykle v rámci akutního selhání výrazněji narušeno než u chronického selhání ledvin; základní aktivita je pomalá s theta a delta vlnami více prominentními ve frontálních oblastech
- nonkonvulzivní status epilepticus je možnou příčinou léčitelné encefalopatie s dramatickým zlepšením při vhodně vedené terapii
- uremická encefalopatie obvykle dramaticky reaguje na dialýzu, což naznačuje úlohu jedné či více dialyzovatelných látek

Dialyzační dysekvilibrační syndrom

- obvykle spojen s rychle probíhající dialýzou na začátku dialyzačního programu
- příznaky: liší se od mírné bolesti hlavy, nevolnosti a svalových křečí až k vzácnější otupělosti, křečím nebo deliriu
- obvykle spontánně vymizí v řádu hodin, ale delirium může přetrvávat po dobu několika dnů

- patogeneze je kontroverzní, pravděpodobně příčinou syndromu je přesun vody z intravaskulárního prostoru do mozkových buněk
- rychlé snížení krevních osmolarity není současně doprovázeno stejně rychlým snížením osmolarity v mozku s vytvořením osmotického gradientu způsobujícím mozkový edém a encefalopatii
- se zlepšováním dialyzačního procesu je nyní tento syndrom mnohem méně častý
- před stanovením dysekvilibračního syndromu by měly být vyloučeny jiné příčiny neurologických projevů

Dialyzační demence

- vzácná subakutní progresivní, obvykle fatální encefalopatie
- vyskytující se u chronicky dialyzovaných pacientů
- prvním příznakem: je obvykle koktání, váhání v mluveném projevu a občasné i zárazy v řeči
- porucha řeči je zhoršována v průběhu a bezprostředně po dialýze, v časných stádiích může být patrna jen během dialýzy
- při další progresi onemocnění se akcentuje dysartrie a porucha fatických funkcí spolu se změnou osobnosti, psychotickými příznaky, myoklonem, epileptickými záchvaty a občas i ložiskovou symptomatikou
- průběh onemocnění nebývá zvrácen ani prodloužením dialyzačního času ani transplantací ledvin
- u zemřelých pacientů byl prokázán vyšší obsah hliníku v šedé hmotě mozkové a po zahájení odstraňování hliníku z vody použité během dialýzy se četnost onemocnění se výrazně zmenšila, ale nedošlo k úplnému vymizení nemoci. Dalším možným zdrojem absorpce hliníku jsou orálně podávané fosfát-vázající látky, které jsou podávány uremickým pacientům

Cerebrovaskulární onemocnění

- díky sdíleným rizikovým faktorům u pacientů se selháním ledvin vcelku častou komplikací. Nicméně i samotné selhání ledvin může významně podporovat aterosogenezi
- dalším faktorem může být hypotenze při dialýze s hypoperfuzními mozkovými infarkty na rozmezí jednotlivých tepenných povodí
- selhání ledvin je spojeno s dysfunkcí krevních destiček, a antikoagulace používané při hemodialýze může přispět k intracerebrálnímu krvácení nebo subdurálnímu hematomu
- chronický subdurální hematom může být příčinou encefalopatických příznaků bez nutnosti ložiskových motorických nebo senzitivních příznaků
- AD polycystické onemocnění ledvin bývá spojeno se zvýšeným rizikem aneurysmat a subarachnoidálního krvácení

Syndrom neklidných nohou

Nejméně 20 % pacientů s chronickým selháním ledvin trpí progredujícími, především klidovými paresteziemi, nepříjemnými pocity a bolestmi v dolních končetinách s úlevou při pohybu. Dialýza často nevede k výraznému zlepšení a léčba je identická jako u pacientů bez selhání ledvin.

Benigní intrakraniální hypertenze

U pacientů s chronickým selháním ledvin se předpokládá častější výskyt benigní nitrolební hypertenze (pseudotumor cerebri)

- typické příznaky: bolest hlavy, zamlžení vízu a potenciálně i léze n. VI.

- dif.dg: by měly být vyloučeny expantivní intrakraniální procesy a neuroinfekce
- léčba: spočívá v terapii selhání ledvin, redukci hmotnosti, restrikci soli a často podávání diuretik, zejména acetazolamidu.

Komplikace selhání ledvin postihující periferní nervový systém

Neuropatie

- nejčastější neurologické následky chronického selhání ledvin je distální symetrická, převážně axonální, smíšená senzomotorická neuropatie postihující více dolní končetiny než paže
- může být přítomno i postižení hlavových nervů, zejména zraku a sluchu, a autonomního nervového systému
- z neznámých důvodů je častější u mužů než u žen
- nejčasnější příznak: pokles vibračního a teplotního cití na dolních končetinách
- vyvíjí se po dobu několika měsíců, avšak může mít i fulminantní průběh
- mononeuropatie, jako je syndrom karpálního tunelu nebo neuropatie n. ulnaris mohou být způsobeny v rámci steal fenoménu po vytvoření dialyzační arteriovenózní píštěle
- u většiny pacientů po zahájení dialyzační léčby dochází ke stabilizaci nebo i mírnému zlepšení neuropatie
- k úplnému uzdravení může dojít u pacientů s mírným stupněm neuropatie; pacienti s těžkou neuropatií se zotaví zřídka, případně může být další progresse
- pokud však během dialýzy nedochází ke zlepšení symptomů, mělo by být provedeno přehodnocení diagnózy
- úspěšná transplantace ledvin má nezpochybnitelný příznivý vliv na uremickou neuropatii, rychlost motorického vedení se může zvýšit již během několika dní po transplantaci spolu s pokračujícím zlepšováním po dobu několika měsíců, někdy i s úplným uzdravením, pokud nebyla již před transplantací, přítomna těžká axonální degenerace.
- z patologického hlediska je uremická neuropatie obvykle primární axonální degenerací se sekundární segmentovou demyelinizací; jsou však také převážně demyelinizační typy
- vzhledem k převážně dobré odpovědi uremické neuropatie na dialýzu se zdá pravděpodobné, že příčinou neuropatie je hromadění dialyzovatelných metabolitů
- zlepšení stavu neuropatie je u některých pacientů závislá na zvýšení dialyzačních hodin
- symptomatická léčba bolestivé uremické neuropatie: je podobná jako při léčení jakékoliv bolestivé periferní neuropatie, vzhledem k přítomnosti selhání ledvin je však zapotřebí mít na mysli úpravu dávkování léků

Myopatie

Myopatie s proximální slabostí končetin, zvýšenou unavitelností a atrofiemi je u pacientů s ledvinným selháním nedostatečně objasněným stavem

- svalové enzymy a EMG jsou obvykle normální, svalová biopsie může odhalit nespecifické změny a někdy i atrofii vláken typu II.
- možnou roli sehrávají abnormality elektrolytů, zejména draslíku, vápníku a hořčíku
- pokud pacient podstoupil transplantaci ledvin a je léčen steroidy, měla by být zvážena steroidní myopatie

Hepatální postižení

- akutní, subakutní nebo chronické jaterní selhání ústí v alteraci vědomí – **jaterní encefalopatii**

- závažnost encefalopatie lze rozdělit do čtyř stádií:

- mírnou zmatenost
- letargii
- somnolenci
- kóma

- často smrtelné kóma spojené s akutní nekrózou jater je obvykle provázeno výrazným zvýšením obsahu amoniaku v séru

- kóma mívá obvykle rychlý nástup a fulminantní průběh, který se vyznačuje deliriem, křečemi a příležitostně i decerebrační rigiditou

- jaterní encefalopatie se u pacientů s chronickým jaterním onemocněním obvykle rozvíjí ve chvíli, kdy se díky portální hypertenzi vytvoří rozsáhlý portální kolaterální oběh; žilní portální krev díky tomu neprochází detoxikací v játrech a odtéká přímo do krevního oběhu

- tímto dochází k intoxikaci CNS, pro kterou je zažito označení portosystémová encefalopatie

- bylo popsáno několik případů portosystémové encefalopatie se zachovaným normálním jaterním parenchymem, což podtrhuje důležitost mechanismu anatomického kolateralizace obcházející játra

- **portosystémové encefalopatie:** je klinicky charakterizována epizodickou encefalopatií s ataxií, intenzívním třesem, dysartrií, asterixis (flapping tremor, negativní myoklnus) a poruchami kognitivních funkcí

- tyto epizody jsou obvykle reverzibilní, ale mohou se opakovat

- morfologických cerebrálních změn je málo, je přítomno pouze zvýšení výskytu velkých astrocytů Alzheimerova typu II.

- u malého počtu pacientů krom epizodické portosystémové encefalopatie dochází k rozvoji progresivní demence, ataxie, dysartrie, intenzívního třesu a choreoathetózy

- histologické nálezy v těchto případech zobrazují zóny pseudolaminárních nekros v mozkové kůře a mozečku, kavitace a neuronální zánik v bazálních gangliích a mozečku a glykogenové inkluze ve zvětšených astrocytech

- toto irreverzibilní onemocnění se označuje jako získaná chronická hepatocerebrální degenerace, avšak jeho morfologický podklad může představovat výsledné poškození doprovázející metabolickou poruchu v rámci portosystémové kolateralizace

Klinické příznaky

- **narušení kognitivních funkcí** – probíhá plíživě, příležitostně se může projevit akutním agitovaným delirantním stavem
- **duševní otupělost a netečnost** – zpravidla prvními příznaky
- **zívací a snadno upadají do spánku**, ze kterého bývají snadno probuditelní
- **narušení kognitivních funkcí**
- **asterixis**
- **paratonie a napínaví reflexy** se stávají bryskními
- **oboustranný Babinského reflex případně i spastická paraparéza**
- hlubší kóma bývá doprovázeno dekortikační, popřípadě decerebrační posturou a difúzní spasticitou končetin

- doprovázeno žloutenkou nebo ascitem

- diagnostika: zvýšené hladiny sérového amoniaku, popřípadě zvýšení hladiny glutaminu v mozkomíšním moku

- koncentrace amoniaku nekoreluje s progresí příznaků nebo odpovědí na léčbu

- CSF je jinak nevýrazné

- CT vyšetření mozku může již v časných fázích onemocnění zobrazit kortikální atrofii, otok mozku, nebo zcela normální nález
- MRI obvykle ukazuje hyperintenzity v globus pallidus v T1 vážených zobrazeních, což může odpovídat depozitům těžkých kovů
- někdy jsou zobrazovány kalcifikace v bazálních gangliích či abnormality v mesencefala a Varolově mostu
- v rámci diferenciální diagnostiky je nutno uvážit akutní alkoholovou intoxikaci, delirium tremens, Wernickeho encefalopatii, Korsakoffův syndrom, Wilsonovu chorobu, intoxikaci léky a dalších metabolické poruchy (uremie, hyponatrémie)

59. POSTIŽENÍ NERVOVÉ SOUSTAVY PŘI KOLAGENÓZÁCH

Systémový lupus erythematoses

- charakterizován rozsáhlými zánětlivými změnami v pojivové tkáni (kolagenu) kůže a systémových orgánů
- primárním je poškození subendoteliální pojivové tkáně kapilár, malých tepen a žil; endokardu; synoviálních a serózních membrán

Etiologie a incidence

- příčina není známa, nicméně imunokomplexy bývají deponovány především v cévách menšího kalibru
- může být **dlouhodobá virová infekce**, někdy se serologické a klinické projevy mohou vyskytnout **po podání některých léčiv**, jako je například prokainamid
- začíná mezi 20 a 40 rokem života, ale může se vyskytnout již v dětském věku
- zhruba 95 % dospělých pacientů představují ženy.

Klinické příznaky

- déletrvající nepravidelné horečky, s proměnlivou délkou remisí (týdny, měsíce či dokonce roky); erytematózní vyrážka; opakující se ataky postihující synoviálních a serózní membrány (polyartritida, pleuritida, zánět perikardu); útlum funkce kostní dřeně (leukopenie, hypochromní anémie, mírná trombocytopenie); v pokročilejších stádiích s klinickými známkami cévních změn na kůži, ledvinách a jiných vnitřních orgánů
- neurologické projevy:

- **cerebrální lupus** (postihující až 25 % všech pacientů se SLE) = encefalopatie projevující se epileptickými záchvaty, psychózou, demencí, choreou nebo poruchami kraniální inervace
 - definována jako neuropsychiatrický systémový lupus erythematoses (NPSLE)
- **myelopatie** (i pod obrazem transverzální míšní léze)
- **senzomotorické periferní neuropatie**
- **polymyositidy**

= projevy jsou přičítány především trombózám drobných cév rezultující v mikroinfarkty nebo petechiálnímu krvácení

= u dětských pacientů jsou stejné jako u dospělých

Laboratorní diagnostika

- anémie, leukopenie

- častým nálezem **hematurie** nebo **proteinurie** jako projevy poškození ledvin
- může být přítomen falešně pozitivní test na syfilis
- nejdůležitějším diagnostickým testem je průkaz antinukleárních protilátek (ANA), zejména protilátek proti dvouřetězcové DNA, které se rovněž používají jako měřítko aktivity onemocnění

- mohou být sníženy sérové hladiny komplementu u pacientů s onemocněním ledvin
- v biopsii ledvin mohou být přítomny depozita imunokomplexů
- vyšetření likvoru je obvykle normální, ale může dojít k mírnému zvýšení obsahu bílkoviny, popřípadě u pacientů s myelitidou bývá z neznámých důvodů nižší glykorhachie
- CT a MRI vyšetření mozku a míchy prokazují různě intenzivně vyjádřené nespecifické změny.

Průběh, prognóza a léčba

- v současné době je 10-letá doba přežití u NPSLE dosahována u 80% až 95% pacientů.

- terapeutická doporučení zahrnují intravenózní podávání methylprednisolonu (1 g denně po dobu 3 dnů), poté s přechodem na perorální podávání prednisolonu v nízkých dávkách
- některá pracoviště akutní terapii eskalují intravenózním podáváním cyklofosfamidů
- nebyla prokázána efektivnost terapie plazmaferézou či IVIG
- méně ohrožující komplikace (neuropatie, polymyozitidy atd. = podávání kortikosteroidů
- v dlouhodobém horizontu mohou fatálními komplikacemi hrozit selhání ledvin nebo infekce

Sarkoidóza

- multisystémové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie
- sarkoidové granulomy se podobají tuberkulózním, ale chybí průkaz mykobakterií nebo kaseifikace, byť někdy je přítomna centrální nekróza

Epidemiologie

- rozšířena celosvětově s odhadovaným výskytem v rozmezí od 3 do 50 případů na 100.000 obyvatel
- náchylnost k sarkoidóze je ovlivněna polygeneticky ovlivněna, kdy závažnost onemocnění je dána polymorfismem především hlavního histokompatibilního komplexu
- vznik onemocnění bývá nejčastěji ve čtvrté nebo páté dekádě života, ale nemoc může postihnout i děti a starší osoby
- sarkoidové granulomy jsou přičítány imunitní odpovědi na neidentifikované exogenní antigeny
- infekční příčina zůstává nejasná

Patologie

- léze mohou postihnout jakýkoliv orgán nejčastěji však plíce a lymfatické uzliny, dále kůže, kosti, oči a slinné žlázy
- postižení centrálního nebo periferního nervového systému je přítomno až u 10% pacientů
- neurologické komplikace systémové sarkoidózy se obvykle vyskytují během 2 let od nástupu onemocnění
- v oblasti CNS sarkoidní granulom nejčastěji postihuje mozkové pleny, a to zejména v bazálních partiích mozku se sekundární infiltrací hlavových nervů případnou obstrukcí průtoku likvoru
- léze mají tendenci k perivaskulárnímu intraparenchymovému šíření s nejčastějším postižením hypotalamu, méně často jiných struktur CNS včetně míchy
- granulomy se také mohou vyskytovat v periferním nervstvu a ve svalích

Klinické projevy

- až 50 % pacientů s neurosarkoidózou mívá více než jednu neurologickou komplikaci.
- mohou být postiženy veškeré hlavové nervy = nejčastěji se jedná o postižení n. facialis, někdy doprovázené uveitidou či parotitidou
- většinou se však jedná pouze o lézi n. facialis, napodobňující Bellovu obrnu, může být i oboustranná (ať už současně či s určitým časovým odstupem) a remitentně-relabující
- postižení n. opticus způsobuje papillitidu nebo retrobulbární neuritidu, které mohou rezultovat v atrofii optiku; v případě m. trigeminus se jedná o poruchy čítí či neuralgie; u n. statoacusticus mohou být přítomny sluchové či vestibulární příznaky
- granulomy postihují především hypotalamus, méně často i hypofýzu, čímž může vznikat kombinace endokrinologických a nonendokrinologických příznaků: diabetes insipidus, snížení libida, galaktorea, amenorhea, poruchy spánku, poruchy chuti k jídlu, poruchy regulace tělesné teploty, poruchy chování
- častou komplikací u těchto pacientů jsou epileptické záchvaty

- intraparenchymové nebo extraparenchymové míšní postižení může způsobit bolesti, spastickou paraparézu či syndrom kaudy
- meningeální infiltrace může být asymptomatická, popřípadě může probíhat pod obrazem symptomatické aseptické meningitidy, hydrocefalu, nebo ependymitidy s encefalopatií.
- poškození periferních nervů způsobuje mononeuropatie, vícečetné mononeuropatie, popřípadě i senzorycké, motorické nebo senzorymotorické polyneuropatie.
- svalové granulomy mohou být patrné při MRI vyšetření; jsou většinou asymptomatické, někdy mohou být přítomny hmatatelné uzlíky, popřípadě progresivní difúzní polymyositida

Diagnostika

- porucha vědomí může být způsobena hyperkalcemií, nežádoucím účinkem léčby kortikosteroidy, systémovým orgánovým postižením či metabolickým rozvratem, a tudíž pacienti s neurologickými příznaky vyžadují komplexní vyšetření včetně neurologického
- granulomatóza CNS bývá patrná na T2-váženém MRI zobrazení, popřípadě na CT s kontrastem; někdy jsou patrné kalcifikace
- je možno zobrazit i kontrastní sytění leptomening, popřípadě i hydrocefalus, kompresy v oblasti cauda equina nebo postižení optických nervů
- vícečetné léze bílé hmoty, včetně periventrikulární lokalizace na T-2 a FLAIR MRI sekvencích mohou napodobovat postižení v rámci roztroušené sklerózy; při ní však mimo akutní zánětlivou fázi nedochází ke zvyšování intenzity lézí podáním gadoliniového kontrastu
- likvorové vyšetření může být nález přítomnosti až několik tisíc leukocytů (obvykle s lymfocytární převahou), jakož i zvýšené hladiny bílkovin, nízkým obsahem cukru, zvýšení IgG a IgG indexu, oligoklonálních pásů, elevace angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a zvýšený poměr CD4/CD8 lymfocytární buněčnosti
- RTG hrudníku – odhalující buď asymptomatickou oboustrannou hilovou adenopatii nebo také povětšinou oboustranné infiltrativní změny v podobě retikulárních, retikulonodulárních nebo fokálních alveolárních opacit
- funkční plicní vyšetření
- bronchoalveolární laváž (stanovení lymfocytóza se zvýšeným poměrem CD4/CD8)
- hladiny kalcémie, (bývá zvýšená asi 20 % pacientů se sarkoidózou)
- odpad vápníku močí (zvýšen u 50 % pacientů)
- sérové hladiny ACE (zvýšená u 65 % pacientů), sérové γ -globulin (zvýšené u 50% pacientů)
- stanovení natremie a endokrinní vyšetření (funkce štítné žlázy, kortizolu, gonadotropinů, testosteronu nebo estradiolu a prolaktinu)
- oftalmologické nebo otolaryngologické vyšetření může odhalit doposud klinicky němé léze
- **diagnóza by měla být potvrzena histologickým vyšetřením**
- biopsie může být provedena z míšních uzlin (včetně transbronchiální), slinných žláz, spojivky, kůže; jen vzácně se provádí z mozkových plen či mozku

Průběh a léčba

- dvě třetiny pacientů s neurosarkoidózou jsou charakterizovány omezeně probíhající monofázickým onemocněním; zbytek bývá postižen remitentě-relabující chronickým průběhem
 - **kortikosteroidy** – měla by být schopna zmírnění intenzity a velikosti granulomů.
 - krátkodobě může být podávána pacientům s aseptickou meningitidou nebo izolovanou obrnou lícního nervu
- intraparenchymatózní léze, hydrocefalus, postižení n. opticus či jiných hlavových nervů, periferní neuropatie nebo symptomatická myopatie obvykle vyžaduje dlouhodobou léčbu

- **imunosupresivní léčba** = u pacientů refrakterních na kortikoterapii: **azathioprin**, **methotrexát**, **cyklofosfamid** a **cyklosporin** (který je neúčinný při plicní formě, ale bývá účinný u neurosarkoidózy)

60. PORUCHY NERVOVOSVALOVÉHO PŘENOSU

- motorický nervový akční potenciál (AP) se šíří myelinizovanými vlákny saltatorním vedením s aktivací natriových kanálů, vstupem natria do axonu a se vznikem lokálního negativního rozdílu potenciálu v oblasti Ranvierových zářezů
- aktivace napětím řízených kaliových kanálů vede k efluxu kalia z axonu a k ukončení lokálního akčního potenciálu
- když AP dosáhne presynaptické membrány neuromuskulárního spojení (NMJ), dojde k aktivaci napětově řízených kalciových kanálů na presynaptickém terminálním zakončení motorického nervu a k depolarizaci membrány vstupem kalcia intracelulárně
- to má za následek uvolnění jemné proteinové sítě s následným pohybem vesíklů obsahujících acetylcholin (ACh), jejich fúzí s membránou presynaptické části a uvolněním ACh do synaptické štěrbiny
- molekuly ACh se naváží na acetylcholinové receptory (AChR) na kristách postsynaptické membrány
- pokud jsou navázány 2 molekuly ACh, pak se otevře iontový kanál uvnitř receptoru s následným vstupem natriových iontů do svalu a vznikem miniaturního podprahového ploténkového potenciálu
- pokud se aktivuje dostatečné množství receptorů, dojde k sumaci těchto malých ploténkových potenciálů a následně vzniká akční potenciál
- ten se šíří po svalové membráně k T tubulům s následným uvolněním kalciových iontů a iniciací svalové kontrakce
- molekuly ACh, které se nenavázaly na AChR jsou rozloženy acetylcholinesterázou

Nervosvalová ploténka

- skládá se z presynaptické části, synaptické štěrbiny a postsynaptické části
- presynaptickou částí je do sarkolemy zanořený terminální zakončení motorického nervu s kalciovými kanály a vesikuly s ACh
- synaptická štěrbina je charakterizována bazální laminou s acetylcholinesterázou
- postsynaptická část je tvořena silně zřasenou sarkolemou s nikotinovými acetylcholinovými receptory, které jsou umístěny na vrcholcích krist
- nikotinový receptor je protein, který sestává z 5 podjednotek – ze dvou alfa-, jedné beta-, epsilon- a delta podjednotky
- u fetálního typu receptoru je gama-podjednotka a chybí epsilon-podjednotka

Myasthenia gravis (MG)

Definice: autoimunitní choroba s tvorbou protilátek proti strukturám postsynaptické části nervosvalové ploténky; projevuje se zvýšenou únavností

Etiologie: AI onemocnění s tvorbou protilátek proti alfa-podjednotce AChR

- vazbou na receptor způsobují jeho blokádu, vazbou na okolní struktury vedou k degradaci receptoru
- aktivují komplement s následným poškozením receptoru, rozšířením synaptické štěrbiny (ACh molekuly obtížně dosáhnou receptor) a změnou vlastností iontových kanálů.
- u poloviny séronegativních MG se nacházejí protilátky proti svalově specifické tyrozinkináze (MuSK)

- MuSK je protein způsobující uspořádání AChR v postsynaptické membráně tak, aby byly umístěny co nejblíže oblastem, kde se uvolňuje Ach

U zdravých osob se rovněž při opakované zátěži (či stimulaci) snižuje množství uvolňovaného Ach z presynaptické části, až k podstatnému snížení zásob Ach ve vesikulech. Rovněž se snižuje amplituda miniaturních postsynaptických ploténkových potenciálů. Jejich sumační amplituda je však vždy dostatečná, aby došlo k tvorbě akčního potenciálu a k převodu vzruchu z motorického nervu na sval. Tento bezpečnostní faktor je tvořen mnoha faktory, zejména pak několikanásobným počtem AChR nutným ke vzniku AP.

- u nemocných s MG dochází ke snížení počtu AChR, ploténkové potenciály nedosáhnou dostatečné úrovně a nespustí tvorbu akčního potenciálu – u MG došlo ke snížení tohoto bezpečnostního faktoru

- léky, které indukují myasténii – D-penicilamin, interferon alfa, transplantace kostní dřeně

- myasténii zhoršují některé léky: magnézium, botulotoxin, myorelaxancia, aminoglykosidy, chinin, beta-blokátory, blokátory kalciového kanálu, antiepileptika) a je u myasteniků nepoužívat a v případě indikace nasadit alternativní lék.

Klinický obraz.

- subjektivní příznaky:

- únavnost s kolísáním v průběhu dne
- ptóza, diplopie
- poruchy polykání, kousání
- bolesti v šíji
- únava a slabost svalů se akcentuje námahou, často i zátěží jiných svalových skupin (manifestace diplopie po chůzi do schodů), mizí po odpočinku

- teplo zhoršuje nervosvalový přenos – horká polívka vede k dysfágii a přitom chladná jídla polyká snadno.

- objektivní příznaky:

- známky slabosti svalů po zátěži
 - **Seemanova zkouška** (nahlas počítá, a přitom se manifestuje dysfonie a dysartrie – přední linguály),
 - **Simpsonova zkouška** (pohled nahoru či opakované stočení bulbů nahoru – vzniká ptóza a diplopie),
 - **Gorelickova zkouška** (pasivní zvednutí více pokleslého víčka vede k poklesu víčka na opačné straně,
 - **příznak Walkerové** (akcentace ptózy po zátěži vzdálených svalů, např. po chůzi)
- unavený vzhled

- vyšetřuje se rozsah a síla pohybů, únavnost – okohybná inervace, mimické svaly, žvýkače, jazyk (včetně tlaku jazyka proti tváři – a přes něj proti prstu lékaře, zvednutí špičky, mlasknutí), polykání, šije, svaly HK (vigorimetrie – opakovaný stisk s poklesem svalové síly) i DK

- **škála MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America)** se hodnotí – řeč, žvýkání, polykání, dýchání, schopnost čištění zubů a česání, schopnost vstávat ze židle, dvojité vidění a ptóza.

❖ myastenie s anti-MuSK protilátkami

-ve všech věkových kategoriích, výrazně převažují ženy (80 %)

-začátek může být akutní či subakutní

- nalezeny tři charakteristické klinické obrazy:

- výrazné okulobulbární postižení (výrazná atrofie mimického svalstva a svalstva jazyka)
- výrazná slabost svalů šíje, ramenních pletenců a respiračního svalstva, bez postižení zevních okohybných svalů
- generalizovaná formě anti-ACHR : oční příznaky ; respirační krize ; ve 30% se vyskytuje postižení končetin
 - nemocní špatně reagují na inhibitory cholinesterázy, horší je i reakce na imunosupresi
 - MG s anti-MuSK není spojena s onemocněním brzlíku a není indikace k thymektomii.

❖ **myastenická krize**

- stav těžké svalové slabosti s respirační insuficiencí
- při spirometrickém vyšetření je varující pokles vitální kapacity (FVC) pod 30% s rizikem respiračního selhání a úmrtí
- snížení FVC na 20 % je indikací k zavedení ventilační podpory a nemocní s myastenickou krizí (i hrozící) jsou indikováni k přijetí na neurologickou JIP

❖ **cholinergní krize**

- u myasteniků při předávkování blokátorů acetylcholinesterázy
- nemocný dušný= kvůli zvýšené produkci slin, bronchiálních exkretů i slz je, snaží se (neúspěšně) odkašlat, má tachykardii, je anxiózní
- řádným odsátím a toaletou dýchacích cest, snížením či krátkodobým vysazením blokátorů acetylcholinesterázy, monitorování na neurologické JIP dojde ke zklidnění tohoto akutního stavu

❖ **novorozenecká myastenie**

- Anti-AChR protilátky přecházejí přes placentu do krevního oběhu plodu
- vyskytuje se asi u 10 % těhotných žen s myasthenia gravis
- známky nervosvalové únavnosti se objevují již do 48 hodin po porodu, avšak mohou se objevit až několik dnů (10) po porodu
- proto i ženy po porodu musí být hospitalizovány déle než jiné zdravé rodičky
- novorozenec slabě saje, je hypotonický, má slabý hlas (pláč), má respirační problémy

= MG jako autoimunitní onemocnění má zvýšený výskyt dalších autoimunitních onemocnění – tyreoiditis (10 %), revmatoidní artritida (5 %), stiff-person-syndrom a další.

Diagnóza:

- klinický nález (cílené zkoušky)
- průkaz autoprotiátok (anti-AChR, anti-MuSK)
- farmakologický test (ústup ptózy a diplopie po aplikaci Syntostigminu)
- EMG (repetitivní stimulace, SF-EMG)
- zobrazení mediastinu (CT s kontrastní látkou či MRI).

Diferenciální diagnóza:

U generalizované myastenie není rozlišení proti jiným chorobám (myopatie, endokrinní choroby, paraneoplastické syndromy, chronický únavový syndrom, depresivní stavy) tak obtížné

U okulární formy = nutno diferencovat celou řadu chorob mozku (encefalitis, cévní), choroby periferního motoneuronu (ALS), okohybných nervů (včetně Miller-Fisherova syndromu),

okohybných svalů (izolovaná myozitis, thyreopatie, myotonická dystrofie, mitochondriální myopatie, okulofaryngeální svalová dystrofie).

- pomocí: rozsáhlejší EMG vyšetření, zobrazovací vyšetření (MRI), laboratorní a likvorologické vyšetření

Terapie:

- **inhibitory cholinesterázy** = základní symptomatickou terapií (syntostigmin, pyridostigmin, neostigmin, myteláza, distigmin)
 - standardní dávkou je **pyridostigmin 60 mg každých 4-6 hodin**
 - při ústupu potíží je možno dávku podstatně snížit (2x15 mg)
 - při zvyšování dávky se objevují příznaky stimulace muskarinových receptorů hladkých svalů a žláz se zevní sekrecí (křeče v břiše, průjmy, zvracení, slinění, slzení) i nadměrná aktivace nikotinových receptorů příčně pruhovaných svalů (svalové křeče, fascikulace)
 - distigmin působí dlouhodobě, a proto se používá k překlenutí nočního úseku.
- **thymektomie** = indikována u nemocných s časným vznikem MG a hypertrofií thymu, u nemocných s thymomem
 - po thymektomii je remise dvakrát častější a 1,6krát vyšší pravděpodobnost asymptomatického průběhu
 - není doporučena u okulární myastenie, MG s anti-MuSK protilátkami, u séronegativních forem MG a její indikace má ohraničení věkem
 - operace se provádí na specializovaných pracovištích, a to transthorakálně, transcervikálně a endoskopicky. Efekt zákroku se projevuje již po 6 měsících a pokračuje 2-5 let
- **imunosuprese kortikosteroidmi** = vedou k remisi u 75% nemocných
 - u nemocných se závažnými příznaky (bulbární příznaky, respirační insuficience) před zahájením kortikoterapie je nutné nemocné předléčit plazmaferézou či intravenózním podáním gamaglobulinů.
 - prednison se podává perorálně v dávce 1-2 mg/ kg až do dosažení remise a pak se snižuje na nejnižší účinnou dávku
 - možno podat metylprednisolon intravenózně (celkově 3 g) a pak pokračovat prednisonem 1 mg/kg.
 - **NÚ**: vzestup hmotnosti, diabetes, hypertenze, vředová choroba, indukce deprese, katarakta, nekróza hlavice stehenní kosti, osteoporóza s výskytem fraktur = proto nutné přidat další léčbu (kalium, antagonisty protonové pumpy, kalcium) a upravit dietu i životosprávu
- **imunosupresiva** = potlačují tvorbu protilátek, a přitom snižují dávku kortikosteroidů nutnou ke kompenzaci MG. Nejčastěji se používá azathioprin (dávka 2 mg/kg), pak cyklosporin A (zpočátku 4-6 mg/kg a udržovací dávka 1-2 mg/kg), cyklofosfamid (intravenózní pulzy v dávce 500 mg/m²), mykofenylát mofetil (2x1 g per os), methotrexat (per os 10-20 mg týdně).
- **léčba krizí.**
- **intravenózní imunoglobulin** = podává se u myastenické krize, před nasazením kortikosteroidů u nemocných s výrazným nebezpečím respirační krize a u farmakologicky refrakterní myastenie
 - podává se v dávce 2 g/kg, a to buď v průběhu 5 dnů (0.4g/kg denně) či v průběhu 2 dnů (po 1 g/kg)

- u osob s deficitem IgA je nebezpečí anafylaktické reakce
- **NÚ**: zatížení oběhu, přenos chorob, vznik trombóz (u geneticky disponovaných osob)
- **plazmaferéza** = stejné indikace jako terapie IVIG, ale je náročnější na dobrý žilní přístup, na přístrojové vybavení, má své kontraindikace i nežádoucí vedlejší účinky. Při plazmaferéze se neselektivně odstraní krevní bílkoviny, které vedou ke snížení obranyschopnosti a rovněž se bílkoviny musí hradit (plazmou či roztokem albuminu).
- **inhibitory cholinesterázy** = léčba ovorozenecké myastenie se léčí, podle stavu je možnost ventilační podpory, poskytne se alternativní výživa, novorozenec je hospitalizován na JIP a čeká se na spontánní remisi.

Lambertův-Eatonův myastenický syndrom (LEMS)

Definice. LEMS je presynapticky lokalizovaná porucha nervosvalového přenosu na podkladě autoimunitního procesu.

Etiologie. U 95 % nemocných se prokazují (RIA – radioimunologická metoda) protilátky proti P/Q typu napěťově řízeného kalciového kanálu (VGCC) na terminálním úseku motorického nervu. Na funkci těchto kanálů závisí uvolňování Ach do synaptické štěrbin. Působením protilátek dochází k redukci VGCC a tím ke sníženému uvolňování kvantů Ach. Přitom kvantum Ach v jednom vesikulu je stejné jako u zdravých osob. LEMS byl prokázán u nemocných s malobuněčným karcinomem plic a postupně i u dalších malignit (lymfoproliferativní procesy). Tato paraneoplastická forma se vyskytuje v 60 % a idiopatická ve 40 %. Autoprotilátky proti VGCC se dají prokázat u 98 % paraneoplastických a u 90 % neparaneoplastických forem. Jen vzácně nelze prokázat protilátky proti VGCC. Je zvýšena frekvence výskytu HLA-B8 a HLA-DR3.

Klinický obraz:

- v počáteční fázi LEMS jsou postiženy proximální svaly DK, pak následují svaly HK a jen u části nemocných jsou postiženy svaly zásobené hlavovými nervy:

- 30-50% okohybné poruchy,
- 30% slabost šíjového svalstva,
- zřídka dysartrie, dysfágie a dysfonie
- zvýšení svalové síly po kontrakci
- při intenzivním stisku ruky vyšetřující pociťuje zlepšení svalové síly (totéž lze objektivizovat pomocí vigorimetru), výbavnost patelárního reflexu se zvýší po předchozí kontrakci čtyřhlavého svalu (extenze bérce proti odporu)
- bolesti svalů
- známky symetrické senzitivní polyneuropatie (parestázie DK),
- projevy autonomní neuropatie (sucho v ústech, hypohidróza, zácpa, impotence).

Diagnostika

- **při motorické neurografii:** abnormálně nízké CMAP
- při repetitivní stimulaci nízkými frekvencemi (2-3 Hz) dochází k dekrementu amplitudy CMAP
- při vysokých frekvencích (20 Hz a výše) či po izometrické kontrakci (po 10-15 s) dochází k inkrementu amplitudy CMAP o více než 100

Diferenciální diagnostika: MG, myopatie (zejména zánětlivé s bolestmi), polyneuropatie.

Léčba: nález a léčba malignity je na prvním místě. Je nutno pátrat po tumoru plic, lymfoproliferativním procesu a v dalším kroku i po jiných tumorech
- terapie LEMS pomocí **inhibitorů acetylcholinesterázy** má jen malý efekt
- **imunosuprese**, a to zejména u neoplasmičeské formy

Botulismus

Definice: závažné onemocnění, které vzniká působením botulotoxinu na cholinergní synapse s příznaky poruchy nervosvalového přenosu a rovněž s vegetativními projevy

Etiologie: botulotoxin je produkován anaerobní baktérií *Clostridium botulinum* a je jedním z nejúčinnějších biologických jedů. Botulotoxin ireverzibilně blokuje uvolňování acetylcholinu z presynaptického zakončení. Narušuje vápníkem indukovanou exocytózu Ach. Existuje nejméně 7 sérových typů botulotoxinu, které působí na různé bílkoviny v presynaptickém zakončení. Jedná se o SNAP 25 (synaptosomalní protein), VAEMP (synaptobrevin) a syntaxin, které se účastní na uvolňování kvant Ach do synaptické štěrby.

Klinický obraz:

- **klasický „potravinový“ botulismus** vzniká po požití nedostatečně tepelně zpracovaného jídla. Toxin je při tepelném zpracování spolehlivě zničen, avšak spory přetrvávají. Toxin se nalézá v domácí vyroběných konzervách, v potravinách obsahujících ryby, zeleninu, brambory, uzeniny. Po 2-30 hodinách po jídle se objevuje diplopie, mlhavé vidění, ptóza, sucho v ústech, zácpa, na osvit nereagující mydriáza, retence moči a gastrointestinální příznaky (nauzea, zvracení).
- **Dětský botulismus** (infantile, kojenecký). Vyskytuje se u dětí do 1 roku. Podkladem je požití spor *Clostridií* a produkce toxinu ve střevě dítěte. Projevuje se zácpou, hypotonií a bulbárními příznaky. Mortalita je až 5%. V USA je podezřelou potravinou med, ve kterém byly prokázány spory *Clostridií* až ve 25%. Proto se dětem do 1 roku med nedoporučuje.
- **Skrytý botulismus** se vyskytuje u dětí starších než 1 rok a u dospělých s predisponující abnormalitou zažívacího traktu (Crohnova choroba, operace, achlorhydrie) či po antibiotické terapii. Nález *Clostridií* ve stolici bývá téměř vždy spojen s klinickým obrazem botulismu.
- **Raný botulismus** je velmi vzácný. V posledních letech má jeho výskyt vzestupnou tendenci, a to snad v souvislosti s intravenózní aplikací drog u osob závislých na drogách.
- **Neúmyslný botulismus (inadvertent botulism)** je recentně popsána forma vzniklá při terapeutickém intramuskulárním podání botulotoxinu. Po lokálním podání do svalu se objeví oslabení vzdálené svalové skupiny, generalizovaná slabost či autonomní dysfunkce

Diagnostika:

- nález *Clostridium botulinum* se považuje za průkaz choroby
- pouze u kojenců může být *Clostridium* nalezeno bez známek botulismu
- průkaz toxinu v séru i moči. Při motorické neurografii jsou nápadně nízké CMAP. Po aktivaci – kontrakci svalu či opakované EMG stimulaci – dojde k nárůstu amplitudy
- při vyšetření jehlovou EMG se nachází fibrilace, pozitivní vlny a komplexní repetitivně výboje jako projev poruchy svalové membrány
- při nízkofrekvenční repetitivní stimulaci se jen zřídka nachází dekrement amplitudy CMAP. Při vysokofrekvenční stimulaci (20 Hz a více) a po izometrické kontrakci je patrna výrazná

facilitace (pouze v některých svalech). Při stimulované SF-EMG se nachází zvýšený jitter, blokování, avšak tyto abnormality nejsou tak těsně závislé na frekvenci stimulace.

Diferenciální diagnostika: Stavby se svalovou slabostí, zvýšenou nervosvalovou únavností, okohybné poruchy, infekce s gastrointestinálními projevy.

Terapie:

- léčba na JIP s monitorováním a kompenzací vitálních funkcí (dýchání, vnitřní prostředí, výživa, cirkulační parametry). -**podání antiséra** (koňského) je provázeno závažnými vedlejšími účinky (až 30 %)
- musí být podáno co nejdříve – dokud je toxin v krvi
- **guanidin a 4-aminopyridin** zlepšuje nervosvalový přenos. Zkouší se výměnná plazmaferéza i IVIG.
- u raného botulismu je nezbytné ošetření rány, extrakce cizích předmětů a nekrotické tkáně (možný zdroj anaerobní infekce) a aplikaci antitoxinu přímo do poškozené tkáně
- je indikováno podání antibiotik
- mortalita se v současné době udává pouze 9 %.

Kongenitální myastenické syndrom (CMS)

Definice: Heterogenní skupina geneticky podmíněných chorob postihujících neuromuskulární přenos.

Etiologie: Geneticky podmíněné defekty proteinů z oblasti presynaptické, synaptické i postsynaptické. V převaze (75 %) jsou mutace v proteinech ovlivňujících funkci a počet acetylcholinových receptorů. Prevalence je velmi nízká – 1-3 na milión obyvatel.

Klinický obraz: Začátek je bezprostředně po porodu či v prvních dvou letech života, výjimečně až v pubertě. Projeví se ptózou, okohybnou poruchou, novorozenci špatně sají a mají problémy s příjmem potravy. Později vzniká i generalizovaná slabost, může postihnout respirační i bulbární svaly. Progredující pletencová slabost s postižením extensorů prstů je typická pro nemocné s CMS – slow channel syndrom.

Diagnostika: EMG včetně stimulované SF EMG, histogramu MUP, repetitivně stimulace, genetické vyšetření, svalová biopsie.

Diferenciální diagnostika: Stav slabosti a únavnosti jiného původu, myastenické, LEMS, myopatie, endokrinní a metabolické poruchy.

Terapie:

- u postsynaptického = indikovány **blokátory acetylcholinesterázy**
- u presynaptického typu = **3,4 -diaminopyridin**.
- nezbytná symptomatická terapie, včetně léčby respiračních infekcí, dostatečná výživa, polykání

61. SVALOVÉ DYSTROFIE

Definice: charakterizovány dědičností, progresivním průběhem s destrukcí svalové tkáně a náhradou tukem či vazivem.

Anamnéza:

- nejprve je nutno odebrat cílenou anamnézu.
- od matky je nezbytné zjistit údaje o psychomotorickém vývoji (milníky, držení hlavičky, sed, lezení, chůze)
- v předškolním a školním věku je důležitá účast na sportovních aktivitách
- otázky na myoglobinurii po tělesné zátěži (moč barvy kofoly či silného čaje)
- v rodině se zjišťuje postižení hybnosti, a to včetně poruch chůze (i „arthritis“ s chůzí o holích může znamenat přítomnost svalové dystrofie)
- zjišťují se porody, mrtvě narozené děti, je nutno taktně se zeptat na přítomnost konsanguinity

Klinické vyšetření:

- oslabení a atrofie (či hypertrofie) svalů s poruchami stoje
- chůze, držení těla a hlavy, fixace lopatek i pánve (na 1 noze), stisk rukou
- jazyk, polykání, zvedání hlavy vleže – to je pár základních zkoušek, které je nutno vyšetřit a zapsat

Dystrofinopatie

Duchennova a Beckerova svalová dystrofie (DMD, BMD)

Definice:

- vrozené svalové dystrofie s úplným chyběním dystrofinu (DMD) či částečným chyběním a změněným dystrofinem

Etiologie:

- vrozená X-chromozom vázaná svalová dystrofie
- onemocní pouze chlapci, ženy jsou přenašečky
- gen pro dystrofin je lokalizován na krátkém raménku X-chromozomu – Xp21 = nejběžnější je delece (65-70 % DMD a přes 80% BMD; 5-10% má duplikaci a zbytek tvoří bodové mutace)
- incidence DMD je 1 na 3500 porodů chlapců a BMD 1 na 18 000 chlapců

Klinický nález:

- DMD již může být patrna při porodu – slabost a hypotonie svalů
- většiny chlapců s DMD **mezi 2. a 6. rokem**
 - svalová slabost s chůzí o široké bázi
 - instabilitou pánve patrna
 - nemohou se rozběhnout ani poskočit, mají tendenci chodit po špičkách
 - svalové bolesti po námaze (cvičení) i myoglobinurie
 - ztráta samostatné chůze se objevuje mezi 9.-11.rokem
 - rozvíjí se kyfoskolióza
 - opakované plicní infekty, sníží se vitální kapacita plic
- **při vyšetření:** slabosti trupového a pletencového svalstva, bederní hyperlordóza, odstávající lopatky, při pokusu o vztyk chlapec pomocí rukou „šplhá“ po stehnech (**Gowersovo znamení**)

- hypertrofie se typicky objevuje: na lýtkových svaích, méně na deltových svaích či kruhovém svalu úst
- (zvětšení objemu svalu je převážně dáno svalovou fibrózou a jen zřídka svalovou hypertrofií)
- smrt nastává na podkladě respiračního selhání.

BMD

- manifestuje většinou mezi 3 a 20 roky, kdy dochází k symetrické slabosti pletencového svalstva končetin, někdy kvadricepsu, k hypertrofii lýtek
- ztráta samostatné lokomoce je většinou do 40 let
- někteří nemocní mají pouze hyperCKémií (zvýšená hladina CK v séru)
- přídavný postižení u DMD/BMD: kardiomyopatie (převážně dilatačního typu (pouze 10% hypertrofická KMP), u 7 % jsou výrazně dysrytmie.

Diagnostika:

- klinický nález, laboratorní vyšetření (CK, volný myoglobin), EMG s nálezem abnormální spontánní aktivity (fibrilace, pozitivní vlny) a „myogenními MUP“ (nižší a kratší MUP)
- svalová biopsie – myopatie s kolísáním průměru svalových vláken (atrofie i hypertrofie), přítomnost tukové i vazivové tkáně, totální chybění dystrofinu (u DMD) a nálezem změněného dystrofinu v sarkolematické lokalizaci
- dystrofin u BMD je pouze částečně funkční

Diferenciální diagnostika

- přicházejí v úvahu pletencové formy svalových dystrofie, metabolické myopatie

Terapie:

- **kortikoidy**: u DMD se užívají vysoké dávky (oddálí poruchy chůze a trvalou imobilitu, ale vedou k obezitě i nárůstu páteřních změn)
- **exon skipping** – k ovlivnění produkce změněného dystrofinu nebo produkce normální varianty tohoto proteinu
- **fyzioterapie, pomůcky** (berle, chodítka, elektrický vozík), **úprava bytu** (výtah, záchod, sprchový kout), **terapie interkurentních infekcí**
- **operační řešení deformit** – zejména skoliózy
- nutné sledovat polykání s využitím nazogastrické sondy a PEG
- **kyslík** – v pokročilých stádiích je důležité (prevence poškození myokardu), neinvazivní podpory dýchání (BiPAP)

= pacienti ztrácejí schopnost samostatné chůze již v první životní dekádě (nejpozději do 13 let), ale zmírání kolem 20. roku. Umělou plicní ventilací lze až dvojnásobně prodloužit a kardiomyopatie je tím konečným limitujícím faktorem.

Pletencové svalové dystrofie – Limb girdle muscular dystrophies (LGMD)

Definice:

- geneticky podmíněné progresivní svalové dystrofie s mutacemi pro sarkoglykanovou skupinu membránových proteinů
- postihující především svaly pletenců a proximálních segmentů končetin

AR/ AD formy

Etiologie:

- AR formy: způsobeny mutacemi v sarkoglykanovém komplexu s následnou poruchou integrity sarkolemy (označují se LGMD 2A-J a změněné produkty genu jsou calpain3, dysferlin, sarkoglykany a titin)
- AD formy: vzácnější, označují se LGMD 1A-D a je poruše myotilin, lamin A/C, caveolin.

Klinický obraz:

- heterogenní skupinu chorob, a proto jsou postiženy různé svalové skupiny, začínají v různém věku, mají různou tíž
- porušeny svaly pletence pánevního a pažního, rychlost progresu je různou a těžké formy brzy progredují do neschopnosti stoje a chůze, některé vedou i ke slabosti dýchacích svalů s respiračním selháním
- jsou však lehké formy umožňující téměř normální život
- u některých forem se nachází kardiomyopatie (převážně dilatační) i hypertrofie lýtek

Diagnostika:

- klinický obraz, EMG (průkaz myogenních MUP, případně i spontánní aktivity), MRI (existují přesné „mapy“ postižení jednotlivých svalů, podle nichž se dá určit typ LGMD a na tomto podkladě indikovat cílené genetické vyšetření – bez svalové biopsie), svalová biopsie (průkaz změněného či chybějícího membránového proteinu; rovněž vyloučení dystrofinopatie), genetické vyšetření.

Diferenciální diagnostika:

- MRI, svalová biopsie, klinický obraz a průběh
- nutno vyloučit dystrofinopatie, ale i další myopatie (zánětlivé, metabolické)

Terapie:

Fyzioterapie, pomůcky (včetně mechanického či elektrického vozíku), ortopedické zákroky, léčba kardiomyopatie, poruch polykání, ventilačních problémů. Genetická konzultace.

Facioskapulohumerální svalová dystrofie (FSHMD)**Definice:**

- AD, postihující svalstvo obličeje, m. serratus anterior, svaly paže a m. tibialis anterior

Etiologie:

- delece v tandemové repetici telomerické oblasti 4q35. U zdravého člověka je 10-100 repetit
- u FSHMD je jich pouze 1-9
- čím je delece větší, tím těžší je obraz svalové dystrofie a tím časnější je začátek manifestace

Klinický obraz:

- prvé příznaky: mezi 7 a 30 let
 - nejprve **slabost mimického svalstva** (nezavře oči – někteří spí s pootevřenýma očima, málo mrká, nezapíská)
 - postupně se rozvíjí **scapula allata**
 - **vážné elevace paže nad horizontálu** (chybí rotace lopatky)
 - **oslabení dorziflexe nohy s kohoutí chůzí**
 - nebývají postiženy: respirační svaly, m. deltoides, bulbární i extraokulární svaly
 - **hluchota, těžká vaskulopatie** = vede k poruše vize i k mentální retardaci s epileptickými záchvaty
 - nevyskytuje se kardiomyopatie

Diagnostika:

- klinický náález, EMG, genetické vyšetření, biopsie svalu.

Diferenciální diagnostika:

- myotická dystrofie, pletencová svalová dystrofie, centronukleární myopatie, nemalinová myopatie, skapuloperoneální syndromy, syndromy chybějících svalů

Terapie:

- neexistuje příčinná terapie FSHMD

- symptomatická léčba (tlumení bolesti, pomůcky)
- operace odstávající lopatky (většinou je na dominantní končetině) je bolestivá a málokdy má podstatnější efekt

Emeryho-Dreifussova svalová dystrofie (EDMD)

Definice:

- vzácné dědičné X-vázané / AD forma svalové onemocnění projevující se svalovými kontrakturami, progresivní myopatií v humeroperoneální distribuci a poruch srdečního rytmu s kardiomyopatií

Etiologie

- X vázaná forma má 100 % penetranci
- vzniká mutací STA genu v oblasti Xq28, který kóduje jaderný membránový protein emerin (ve svalu, srdci, kůži a dalších tkáních)
- AD forma má poruchu v lokusu 1q11-23 obsahující gen pro lamin A/C
- existuje i forma ADMD s AR dědičností

Klinické příznaky:

- začíná již ve věku 4-5 let
 - kontraktury v loktech, šije a Achillových šlach
 - svalová slabost zpočátku v humeroperoneální distribuci a pak se šíří na pletencové svaly
 - postižení srdce = sinusová bradykardie, atrio-ventrikulární blok, flutter či fibrilace síní; později se vyvíjí městnavá kardiomyopatie; izolovaná paralýza síní se může objevit samostatně bez dalších kardiálních či svalových projevů a měla by být podnětem pro genetické vyšetření (EDMD).

Diagnostika:

- klinický nález, kontraktury, ekg abnormality. Biopsie svalu či kůže. Imunocytochemicky lze prokázat chybění či podstatnou redukci emerinu.

Diferenciální diagnostika:

- jiné myopatie s poruchou srdečního rytmu a kontrakturami.

Terapie:

- sledování kardiologem, implantace kardiostimulátoru, u progresivní městnavé kardiomyopatie je indikována transplantace srdce. Fyzioterapie může zlepšit kontraktury i sílu svalů.

62. ZÁNĚTLIVÉ MYOPATIE

Rozdělení:

- idiopatické zánětlivé myopatie
- jiné zánětlivé myopatie
- myozitidy sdružené s infekcí

Idiopatické zánětlivé myopatie

- vyznačují se akutním až chronickým rozvojem svalové slabosti, humorálními a celulárními projevy autoimunity

Dermatomyozitida (DM)

Definice:

- primární autoimunitní postižení cév se šířením na perivaskulární prostory sval s rozvojem myopatie, současně jsou kožní projevy

Etiologie:

- humorálně podmíněnou mikroangiopatii
- pomocí protilátek se aktivuje systém komplementu a imunokomplexy se deponují v cévách s následnou nekrózou endotelií

Klinický nález:

- vyskytuje se od dětského věku až do dospělosti
- ženy jsou postiženy častěji
 - postupně progredující a nebolestivou proximální slabostí (trup, šíje, pletence)
 - četné kožní projevy – **heliotropin exantém** (narůžovělé barvy kolem víček), **Gottronovy skvrny** (erytématózní olupující se exantém na extenzorové ploše rukou a prstů), **V-sign** (na přední ploše hrudníku), **shawl sign** (na zádech)
 - postiženo srdce (převodní poruchy, kardiomyopatie), plíce (intersticiální pneumonitida), zažívací trakt (dysfágie, krvácení po perforaci vředu)
 - Raynaudův fenomén
 - zvýšený výskyt tumorů – až u 45 % (ca ovarii, střev).

Diagnostika:

- klinický nález s kožními projevy, svalová biopsie (zánětlivá infiltrace v perimyziu kolem cév, je složena z CD20+ B lymfocytů a CD4+ buněk, ve stěně drobných cév jsou depozita komplementu, perifascikulární atrofie), EMG (v akutním stádiu nález fibrilace a pozitivních vln, rychlý nábor MUP, postupně snížení amplitudy a zkrácení MUP).

Diferenciální diagnostika:

- jiné zánětlivé myopatie (polymyozitida, IBM)
- rozhodující je biopsie svalu včetně imunohistochemického rozboru

Terapie:

- **kortikoidy** = prednison v dávce 1 mg /kg váhy, po měsíci se dávka postupně snižuje a přechází se na podání každý druhý den)
- **imunosupresiva** = dovolují snižovat dávku kortikoidů (azathioprin v dávce 2 mg/kg, cyclosporin A 1-2 mg/ kg, metotrexát 7.5-20 mg jednou týdně per os, mykofenylát mofetyl 2x denně 1-1.5 g)

- podání **plné dávky imunoglobulinu G** intravenózně (IVIg 2 g/kg v průběhu 5 dnů) = u nemocných s nedostatečným efektem kortikoidů

Polymyozitida (PM)

Definice:

- postupně progredující myopatie s převažujícím proximálním postižením na podkladě primárního postižení svalu

Etiologie:

- rozvoj PM je projevem přímé buněčné cytotoxicity, zprostředkované senzitizedními CD8+ lymfocyty, které infiltrují svalová vlákna a způsobí jejich nekrózu
 - na rozvoji poškození svalu a dalších tkání se podílí celá řada autoprotilátek
 - PM se vyskytuje současně se zánětlivým onemocněním pojiva či s jiným autoimunitním onemocněním (např. myasthenia gravis, Hashimotova thyreoiditis).

Klinický náález:

- vyskytuje se až po 20. roce
- častěji u žen
 - symetrická slabost šijových svalů, pletenců, proximálních segmentů končetin
 - myalgie i bolestivé napětí postižených svalů
 - dysfágie se vyskytuje asi u 30 % nemocných a je přítomna mírná atrofie žvýkačů
 - kardiální i plicní komplikace mají výskyt podobný jako DM.
 - polyarthritis bývá častější – asi u 45%
 - riziko maligního procesu je podstatně nižší než u DM.

Diagnostika:

- laboratorní průkaz rozpadu svalů (CK, myoglobin), EMG (stejný náález jako u DM), biopsie svalu (zánětlivé infiltráty jsou lokalizovány v endomyziu a jsou složeny z CD8+, patognomický je náález invaze lymfocytů do non-nekrotického svalového vlákna, na povrchu svalových vláken je možno prokázat depozita útočného komplexu komplementu).

Diferenciální diagnostika

- myopatie s inkluzivními tělísky, DM bez kožních projevů, nekrotizující myopatie...

Terapie:

- stejná jako u DM

Myopatie s inkluzními tělísky (IBM)

Definice:

- pomalu progredující svalová slabost s proximální i distální distribucí, s predilekcí postižením určitých svalových skupin
 - při biopsii se nacházejí intracytoplazmatické a intranukleární inkluze

Etiologie:

- nálezy zánětlivých infiltrátů ve svalech = předpokládá se stejný typ patogenezy jako u DM/PM
 - většina nemocných s IBM je však rezistentní na imunosupresivní terapii
 - sporadická IBM: předpokládá se virová infekce jako vyvolávající faktor (integrace virové DNA do buněčného genomu)
 - hereditární IBM: mutace či dysregulace v genech kódujících proteiny, které tvoří podklad akumulovaného intracelulárního materiálu

Klinický obraz:

- asymetrický myopatický nález se slabostí trupového, šijového i proximálního svalstva končetin spolu s určitou slabostí distálních svalových skupin.
- slabost čtyřhlavých stehenních svalů (s náhlými pády)
- dorzální flexe nohy (kohoutí chůze – stepáž), hlubokých flexorů prstů rukou (nedotáhne všechny prsty stejně do pěsti)
- progres je velmi pomalá.

Diagnostika:

- klinický nález, MRI svalů (změněný signál pro čtyřhlavý stehenní sval, hluboké flexory prstů na předloktí), EMG (ojedinělé fibrilace, více užších a nižších MUP – k nim asi 30 % vyšším MUP, jako známka reinervace v areálu motorické jednotky či hypertrofie jednotlivých motorických vláken), svalová biopsie (infiltráty, intracytoplazmatické a intranukleární inkluze).

Diferenciální diagnostika:

- proti PM a dalším chorobám

Terapie:

- Rezistentní na imunosupresi. Jsou nemocní dobře a dlouhodobě reagující na pravidelné podání IVIG (každé 3-4 týdny)

Nekrotizující myopatie (NM)

Definice:

- rychle nastupující a poměrně těžký klinický myopatický syndrom s nálezem nekrotizujících svalových vláken a úplným chyběním buněčných zánětlivých infiltrátů.

Etiologie:

- AI podmíněná myopatie; nález autoprotilátek asi v 35 % (myositis specific antibodies – MSA)

Klinický obraz:

- vznik může být akutní a někdy i plíživý
 - slabost je lokalizována proximálně,
 - svaly jsou výrazně bolestivé
 - přepadání hlavy
 - dysfágie
 - často sdružena s chorobami vaziva (sklerodermie), s nádorovým onemocněním (nutná pravidelná onkologická prevence), s virovými chorobami či s některými léky (statiny).

Diagnóza:

- klinický nález, EMG, svalová biopsie (ložiskové nekrózy svalových vláken, chybění infiltrátů).

Diferenciální diagnostika:

- zejména pro PM

Terapie:

- imunosuprese (kortikoidy, další imunosupresiva), u nedostatečného efektu pak IVIG.

Jiné zánětlivé myopatie

Eosinofilní myopatie

- jako součást hypereozinofilního syndromu ale také samostatně

- generalizovaná svalová slabost,
- myalgie
- kožní změny

- v laboratoři je přítomna eozinofilie, hypergamaglobulinémie, anémie, hyperCKémie
- ve svalové biopsii se nacházejí endomyziální zánětlivé infiltráty s podílem eozinofilů, méně často nodulární granulomy
- důležitá je diferenciální diagnostika (syndrom eozinofilie-myalgie, syndrom Churga-Straussové, parazitární infekce).

Sarkoidová myopatie

- U sarkoidózy se může vyskytnout jak fokální m myozitis s lokalizovanou svalovou bolestí, tak i generalizovaná myopatie s rysy DM či IBM.

Fokální myozitis

- vyskytuje se zřídka
- projevuje se jako izolovaný, bolestivý a rychle se zvětšující sval
- nejčastěji na dolních končetinách, ale může se objevit i na HK, břicho, krku i hlavě
- může být zaměněna s nádorem měkkých tkání (např. sarkomem)
- laboratorní hodnoty (včetně CK a sedimentace erytrocytů) bývají v normě
- MRI či CT prokáže edém svalů
- ve svalové biopsii se v endomyziu nacházejí infiltráty (lymfocytární a monocytární), nekróza s následnou fagocytózou svalových vláken

Léčba: léze velmi dobře ustupuje po **kortikoidech**.

Myozitidy sdružené s infekcí

- původce: **baktérie** (Borrelia burgdorferi, pyomyozitis), **viry** (HIV, influenza, Coxsackie, cytomegalovirus, virus Epstein-Barrové), **mykózy** (Candida, Actinomyces) či **parazitě** (Trichinosis, Cysticercosis, Toxoplasmosis).

63. MEMBRÁNOVÉ MYOPATIE (poruchy iontových kanálů)

Definice:

- svalová onemocnění projevující se poruchou excitability svalové tkáně, případně sarkolemy

Etiologie:

- dysfunkce iontového kanálu – sodíkový, vápníkový, draslíkový a chloridový kanál
- u velké části membránových myopatií byl prokázán genový defekt i typ dědičnosti.

Klinický obraz:

- svalová slabost
- ataky s průkazem provokujících faktorů
- zvýšená excitabilitou svalu s výskytem krampů, s myotoniemi, u kterých dominuje svalová ztuhlost
- postižení převodního systému srdce, kožními a endokrinními projevy, poruchami mozkové funkce, očními příznaky

Diagnostika:

- klinický obraz, EMG (nález zvýšené excitability sarkolemy, myogenní změny MUP), MRI (mozek, sval), genetické vyšetření.

Diferenciální diagnostika:

- jiné myopatie (svalové dystrofie, zánětlivé či metabolické myopatie), hyperexcitační syndromy (stiff-person-syndrom, neuromyotonie), centrální mozkové poruchy, endokrinní (hyperthyreóza).

Terapie:

- liší se u jednotlivých nemocí
 - ovlivnění iontových kanálů
 - úprava vnitřního prostředí (u hypokalemie)
 - symptomatická (včetně operace subkapsulární katarakty u myotonické dystrofie).

Periodické paralýzy

Definice:

- autozomálně onemocnění projevující se epizodickými atakami svalové slabosti až paralýzy

Etiologie:

- u jednotlivých forem jsou definovány postižené kanály, genový defekt i typ dědičnosti
- paralýza je spojena s depolarizací sarkolemy a inexcitabilitou sodíkového kanálu

Klinický nález:

- hlavním příznakem jsou ataky svalové slabosti, které se kombinují s dalšími klinickými svalovými příznaky (např. s myotoniemi).

Diagnostika:

- laboratorní vyšetření včetně iontů (Na, K, Cl, Ca). EMG.

Diferenciální diagnostika:

- myopatie, endokrinní, metabolická onemocnění.

Terapie:

- kompenzace vnitřního prostředí (ionty v infuzi)
- prevence (zábrana provokujících situací).

Myotonia congenita

Definice:

- je výsledkem neschopnosti svalové membrány zabránit vzniku opakovaných akčních potenciálů

Etiologie

- AD forma (**Thomsenova**) i AR forma (**Beckerova**)
- vyznačují se sníženou vodivostí chloridových iontů v důsledku redukce chloridových kanálů (tím je postižena schopnost svalové membrány odolávat repolarizaci v důsledku akumulace draslíku v T tubulech)

Klinický obraz:

Thomsenova forma = vyvíjí se již v raném dětství, je generalizovaná s výraznějším postižením DK, což vede k pádům. Svaly jsou hypertrofické, což podmiňuje „atletický vzhled“

Beckerova forma = manifestuje až koncem první dekády, a kromě svalové ztuhlosti se objevují i slabost svalů, která po odpočinku mizí. Myotonie se zmírňuje po opakování pohybu.

Diagnostika:

- klinický obraz, EMG projevy.

Diferenciální diagnostika:

- jiné myotonické syndromy, Schwartzův-Jampelův syndrom, poléková myotonie.

Léčba:

- většina nemocných nepotřebuje léčbu
- různě výrazný klinický efekt mají léky snižující excitabilitu svalové membrány (fenytoin, mexiletin, karbamazepin, prokainamid).

Myotonická dystrofie (DM)

Definice:

- multisystémové onemocnění s převahou postižení kosterního svalstva s přítomnou myotonií a svalovou slabostí

Etiologie:

- nejčastější nervosvalové onemocnění s prevalencí 12.5/100 000 obyvatel
- u **DM1** je gen proteinkinázy myotonické dystrofie (DMPK) lokalizován na lokusu 19q13.3
- genetickým základem je expanze trineukleotidových kyselin (CTG)
- u **DM2** je podkladem tetranukleotidová expanze CCTG v prvním intronu genu pro zinc finger 9 protein (ZNF9)
= nejedná se o primární genetický defekt iontového kanálu
- nashromážděná RNA z abnormálních CTG nebo CCTG repetice způsobí alternativní sestřih RNA, která vede ke tvorbě změněného proteinu chloridového kanálu CLC1

Klinický obraz:

U DM1:

- postiženy zejména distální svaly končetin (stisk ruky), ale také víčka, obličej, jazyk, trup
- myotonie se akcentuje chladem
- odeznívá opakovaným pohybem (**warm up fenomén**)
- svalová slabost postihuje hlavně extenzory nohy a prstů, flexory ruky a prstů.

U DM2:

- postihuje svalová slabost proximální svaly dolních končetin (flexory a extenze kyčle a kolene), šíjové svaly, extenzory lokte a flexory prstů a palce
- -velmi časté jsou bolesti stehén.

U obou forem:

- poruchy dalších orgánů – srdce (zejména převodního systému – kardiostimulátor), respirační (snížená funkční kapacita plic), oční (subkapsulární katarakta), gastrointestinální (obstipace, průjmy, koliky), endokrinní (diabetes, oligospermie) i mozkové poruchy (více u DM1).

Diagnostika:

- klinický obraz, EMG (myotonické výboje, myogenní změny MUP), genetické vyšetření, oční, kardiologie (včetně sonografie), MR mozku, laboratorní odběry (CK, glykémie, hormony).

Diferenciální diagnostika:

- jiné myopatie (zejména s výskytem myotonických výbojů), endokrinní a metabolické poruchy.

Terapie:

- symptomatická, včetně rehabilitace, tlumení algí
- kardiologické kontroly s včasnou indikací kardiostimulátoru (případně s defibrilátorem).

64. METABOLICKÉ, KONGENITÁLNÍ A MITOCHONDRIÁLNÍ MYOPATIE; RABDOMYOLÝZA

Metabolické myopatie

- jedná se o postižení svalů při poruchách metabolismu sacharidů, tuků, purinů.

Poruchy metabolismu sacharidů (glykogenózy)

Definice:

- poruchy metabolismu cukrů a glykogenu vedou k postupnému rozvoji myopatie

Etiologie:

- glykogen a cukry jsou zásobárnou a zdrojem energie pro svalovou aktivitu
- k poruše svalu dochází v různých fázích metabolismu cukrů a různým mechanismem
- k jednotlivým klinickým projevům dochází v různých fázích – při poruše rozkladu svalového (jaterního) glykogenu – glykogenolýzy, při poruše anaerobní glykolýzy či aerobní glykolýzy, hromaděním kyselých produktů (kyseliny mléčné), při velkém energetickém deficitu, hromaděním glykogenu v buňkách, v lysozomech

Klinický obraz:

- dynamická intolerance svalové zátěže
 - únavnost, myalgie
 - krampy, které jsou závislé na zvýšení energetických nároků – při cvičení či pracovní zátěži
 - kardiomyopatie, hepatopatie i kožní změny (připomínající psoriázu)
- u deficitu svalové fosforylázy : (je blokována glykogenolýza)
- přítomná značná fluktuace potíží a příznaků.
- krátké zahřívací aktivitě, která již vede k únavnosti, je další aktivita možná – nemocní chytí „druhý dech“ (**second wind**) = tento fenomén je způsoben zvýšenou dodávkou zdrojů energie pro sval mobilizací z jiných (mimosvalových) zdrojů a zvýšeným přívodem krve do svalů

u deficitu fosfofruktokinázy:

- („**out of wind**“) – zátěž je zpočátku tolerována a pak vede k těžké únavě
- enzymatický blok zabrání utilizaci glukózy (po jídle bohatém na tuky) a zvýšená hladina inzulínu způsobí pokles volných mastných kyselin, které jsou důležitým a hlavním zdrojem energie
- nemocní mají intoleranci svalové zátěže, která může vést až k rabdomyolýze s myoglobinurií

Diagnostika:

- ischemický zátěžový test: na předloktí; slouží k průkazu anaerobní glykogenolýzy tím, že eliminuje oxidativní fosforylaci
 - normálně je 3-5-násobný vzestup laktátu po zátěži
 - u defektu glykogenolýzy nedojde k takovému vzestupu laktátu
- magneticko rezonanční spektroskopie s P31 umožňuje měření metabolitů obsahujících fosfor, a tím identifikovat i místo bloku glykolýzy

Diferenciální diagnostika:

- jiná myopatie, různé druhy metabolických myopatií včetně poruchy glykogenolýzy.

Terapie:

- závisí na chorobě – u některých (Pompeho choroba) má dodávka chybějícího enzymu (kyselá alfa-glukosidázy) rozhodující význam na zlepšení klinického stavu, rozvoj komplikací i přežití.

Deficit kyselé maltázy (Pompeho choroba, glykogenóza II)

Definice:

- deficit kyselé maltázy s postižením svalstva a jednotlivých orgánů (srdce, zažívací systém)

Etiologie:

- AR s lokusem 17q23, ve tkáních chybí alfa-glukosidáza (kyselá maltáza)
- glykogen se hromadí v lysozomech
- přeplněné lysozomy pak prasknou, a jejich obsah (glykogen a hydrolázy) se dostane do cytoplazmy a jednak lysozomy nemohou plnit své funkce

Klinický obraz:

- 3 formy Pompeho choroby
 - **infantilní** = nejtěžší a je zpravidla přítomna již při porodu
 - dítě je hypotonické, má kardiomegalii (včetně poruch rytmu), makroglossii, jsou problémy s výživou a často s ventilací
 - zmirají většinou ve druhém roce na kardiopulmonální selhání
 - **juvenilní** = manifestuje do 10 let, je chronicko-progredující, dítě hybně nezvládne své milníky vývoje v daném časovém okně, rozvíjí se progredující svalová slabost (větší proximálně než distálně), objevují se hypertrofie lýtek a při chůzi nestabilní pánev, Gowersovo znamení při vertikalizaci (šplhá po vlastních stehnech), rigidita páteře
 - vede ke smrti ve 3. dekádě.
 - **adultní** = projevuje proximální slabostí končetin – nestabilní pánev při chůzi, bederní hyperlordóza, porucha fixace lopatek
 - objevuje se porucha respirace, a to více v noci vleže (ortopnoe)

Diagnostika:

- metoda „suché kapky“ = úroveň kyselé alfa-glukosidázy se dá stanovit, která se pak využívá jako screening – stanovení hladiny alfa-glukosidázy v krvinkách i fibrocytech
- izolovaná hyperCKémie = až na výjimky bývá u nemocných zvýšena CK,
- genetické vyšetření následuje po průkazu chybění či výrazného deficitu alfa-glukosidázy
- motorická i senzitivní neurografie jsou v normě
- jehlovou elektrodou se získají fibrilace a pozitivní vlny a někdy i myotonické výboje
- elektrokardiogram může prokázat nespecifické abnormality – delší QRS komplexy, deprese ST úseku, sinusovou tachykardii, Wolfe-Parkinson-White syndrom (WPW).

Diferenciální diagnostika:

- myopatie s proximální distribucí oslabení, jiné glykogenózy.

Terapie:

- náhrada chybějícího enzymu – pravidelná intravenózní aplikace rekombinantní alfa glukosidázy vede k podstatnému zlepšení, případně i k návratu průčeschnosti

Deficit myofosforylázy (glykogenóza typ 5, McArdle disease)

- AR choroba (11q13) projevující se intolerancí tělesné zátěže (bolesti a bolestivé spasmy svalů)
- po zátěži (delší pochod) musí nemocní déle odpočívat, než bolestivé křeče odezní, mnozí však znají fenomén „druhého větru“

- diagnostický je ischemický test – obinadlem se stáhne distální paže, pacient 15 minut cvičí svaly předloktí (stisk a povolení sevření ruky) a odebere se krev ze zaškrceného předloktí.

Danonova nemoc (na X-chromozom vázaná vakuolární kardiomyopatie a myopatie)

- sestav ze 3 základních poruch:

- hypertrofická
- dilatační kardiomyopatie
- myopatie a mentální retardace

- ve svaích jsou četné autofagické vakuoly

- chybí lysosomy, protože podstatou choroby je chybění membránového proteinu – „lysosome-associated membrane protein 2“ – LAMP-2.

Deficit karnitinu

- nemocní mají hypertrofickou či dilatační kardiomyopatii a progredující proximální svalovou slabost

- v biopsii svalu je abnormální nahromadění lipidů v subsarkolemní části myofibril

Kongenitální myopatie

Definice:

- neprogresivní myopatie projevující se klinickým obrazem svalové slabosti, hypotonie a atrofie s proximálním postižením

Etiologie:

- heterogenní skupina onemocnění charakterizovaná různými morfologickými změnami ve svalové biopsii.

- při vyšetření optickým či elektronovým mikroskopem se nalézají změny s obrazem tyče, centrálním místěním jader, centrálním projasněním

- patologie postihuje primárně myofibrily

- mají genetickou příčinu (tyto geny kódují proteiny kontraktilního aparátu nebo se podílejí na Ca²⁺ signalizaci; důsledkem je nedostatečná svalová kontrakce)

Klinický obraz:

- svalová slabost
- hypotonie
- atrofie svalů s proximálním postižením
- sekundární dysmorfie (pectus carinatum, skolióza, gotické patro, deformity nohou, podlouhlá tvář)

- začíná postižením novorozence s těžkou generalizovanou slabostí, avšak může se projevit i lehkým proximálním oslabením v dospělosti

Diagnostika

- klinický náález, svalová biopsie, genetické vyšetření

Diferenciální diagnostika:

- neprogredující, mají charakteristické strukturální změny ve svalové biopsii, postižení je proximální a mnohdy je již známa mutace.

Terapie:

- neexistuje kauzální léčba

- dostupná je pouze léčba podpůrná a symptomatická (rehabilitace, ergoterapie, logopedie, fyzioterapie, ortopedické zákroky)
- při indikaci anestézie je nutno zvážit vysokou pravděpodobnost rozvoje **maligní hypertermie** a použít jiný druh anestézie (svodná, epidurální) a na případnou svalovou hypermetabolickou reakci svalů se připravit (včetně i.v. dantrolenu).

Kongenitální svalové dystrofie

Definice:

- geneticky podmíněné nemoci svalů, které se projevují od porodu či kojeneckého věku svalovou hypotonií a slabostí, mají progredující průběh, dochází k degeneraci myofibril a sval je nahrazován tukovou či vazivovou tkání

Etiologie:

- geneticky podmíněné myopatie s průkazem dystrofických změn ve svalové biopsii
- rozeznává se několik subtypů kongenitálních svalových dystofií:
 - s abnormalitami proteinů extracel. matrix (kolagen VI)
 - alfa-dystroglykanopatie (Walker-Warburgov sy, muscle-eye-brain typ, Fukuyama typ)
 - kongenitální svalová dystrofie se spinální rigiditou
 - vzácnější typy (abnormalita integrinu)

Klinický obraz:

- postupně progredující myopatie s proximální distribucí a s četnými dalšími abnormitami

Diagnóza:

- klinický nález, genetika, EMG, MRI (např. mozku u Muscle-Eye-Brain syndromu)

Diferenciální diagnostika:

- odlišit o kongenitální myopatie.

Terapie: kauzální terapie není známá +interdisciplinární symptomatická péče (neurolog, pediatr, ortopéd, pneumolog, rehabilitační pracovník, logoped, kardiolog).

Mitochondriální myopatie

Definice:

- poruchy funkce mitochondrií se projeví postižením různých tělesných struktur, nejčastěji to bývá mozek a svaly

Etiologie:

- postižení mitochondriálních funkcí (nejčastěji porucha oxidativní fosforylace, ale také poruchy utilizace substrátu či transportu mastných kyselin) vedou k různě těžkému narušení energetického metabolismu celé buňky
- na základě biochemicko-genetické klasifikace mitochondriálních se rozeznávají vrozené poruchy:
 - defekty nukleární DNA (např. defekt transportu karnitinu, defekt utilizace pyruvátu či mastných kyselin)
 - defektů mitochondriální DNA (delece a duplikace, bodové mutace transportní RNA, genů kódujících podjednotky respiračního řetězce)
 - získané mitochondriální poruchy (infekce, toxické, lékové).

Klinický obraz:

- vyznačují se velkou variabilitou
- nejsou specifické pro jednotlivý typ mutací DNA
 - převažuje proximální postižení (trup, šíjové svaly, lopatky, proximální segmenty končetin)

- bolestivost svalů (více po zátěži)
- i lehčí porucha distálních končetinových svalů
- + progredující externí oftalmoplegií (PEO), encefalopatií, gastrointestinálními poruchami, epizodickou myoglobinurií, kardiomyopatií, nefropatií, hepatopatií, poruchou sluchu.

Diagnostika:

- klinický obraz (myopatie + PEO, encefalo-myopatie, další kombinace), laboratorní odběry (laktát v krvi, zejména po zátěži, kreatinkináza, volný myoglobin), biopsie svalu („ragged-red fibers“ – červená potrhaná vlákna – tedy červeně zbarvené mitochondrie, kterou jsou nepravidelně nahromaděny subsarkolemálně), genetické vyšetření (často velmi rozsáhlé), kardiologické, pneumologické, nefrologické vyšetření.

Terapie:

- suplementace:

- **vitaminů, kofaktorů** (sukcinát, menadiol, kyselina askorbová, ubiquinon – koenzym Q10, riboflavin), **antioxidantů** (ubiquinon, dichloracetát, thiamin), **L-karnitinu a kreatinu**
- úprava životosprávy s pravidelným aerobním tréninkem a dietou s nízkým obsahem tuků má určitý efekt na tyto stále pomalu progredující choroby

Progresivní externí oftalmoplegie (PEO)

- asymetrická ptózou, postupným postižením zevních očních svalů s diplopií
- kombinuje se myopatií, kardiomyopatií a dalšími projevy mitochondriálních poruch.

Kearnsův-Sayreho syndrom (KSS)

- zevní oftalmoplegií s ptózou, retinitis pigmentóza a poruchou vedení vzruchu v srdci
- k těmto třem základním příznakům se přidružuje myopatie, hormonální poruchy encefalopatie.

Mitochondriální encefalomyopatie, laktátová acidóza a „stroke-like“ epizody (MELAS)

- projevuje se epizodami připomínající iktus (před 40. rokem věku), encefalopatií (s epileptickými záchvaty a demencí) a projevy mitochondriální myopatie (s laktátovou acidózou a „ragged-red fibers“)
- většina případů se vyznačuje maternální dědičností (popsáno 9 mutací, z nich 7 v transportní RNA), ojedinělé případy jsou sporadické
- doba přežití je 20-40 let a příčinou úmrtí bývá kardiopulmonální selhání nebo status epilepticus.

Syndrom myoklonické epilepsie sdružený s výskytem „ragged-red fibers“ (MERRF)

- multisystémové onemocnění se projevuje přítomností myoklonu (v 60 % je kortikálního typu), generalizované epilepsie, cerebelární ataxie a myopatií s nálezem „ragged-red fibers“ ve svalové biopsii
- 90 % nemocných MERRF má bodovou mutaci mitochondriální DNA.

Syndrom myoneuropatie, externí oftalmoplegie, gastrointestinálního postižení a encefalopatie (MNGIE)

- manifestuje typickým syndrom s myopatií (s PEO) v popředí, viscerální neuropatií (s průjmem, pseudoobstrukcí, malabsorpcí a váhovým úbytkem), převážně senzitivní distální polyneuropatií, hypakusí a leukencefalopatií
- nemocní bývají malého vzrůstu a jsou hubení

- jedná se o autozomálně recesivní onemocnění s nálezem mutací v nukleární DNA

Rabdomyolýza

Definice:

- syndrom rozpadu příčně pruhovaného svalstva charakterizovaný průnikem intracelulárního obsahu svalových vláken do cirkulace a extracelulární tekutiny

Etiologie:

- množství příčin a patologických stavů vede k narušení integrity svalových membrán a struktury svalových vláken

Klinický obraz:

- svalovou slabostí
- myalgiemi
- otoky
- palpační bolestivostí postižených svalů
- u těžkých forem je pro slabost svalů i jejich bolest výrazně omezena pohyblivost
- moč je zbarvená myoglobinem – barvy kokakoly či tmavého čaje

Diagnóza: klinický nález, laboratorní hodnoty (volný myoglobin v séru, v moči, kreatinkináza, laktát-dehydrogenáza, transaminázy, hyperkalémie), EMG, MRI.

Diferenciální diagnostika:

- již při 5-násobném zvýšení hladiny CK může dojít k rozvoji rabdomyolýzy
- závažný průběh však nastává až při vzestupu na 50-násobek
- proto i diferenciálně diagnostický postup vychází z hladiny CK, myoglobinu, myoglobinurie a z aktuálního stavu ledvinných funkcí

Terapie:

- v akutní fázi: léčba zaměřená na zvládnutí renálních (poškození ledvin volným myoglobinem uvolňujícím se do moči) a metabolických důsledků
- při vysoké hyperkalémii, acidóze či selhání ledvin s oligurií je indikována dialýza
- nezbytná promptní intravenózní rehydratace, eliminace vyvolávajících faktorů, prevence komplikací

Skupina	Jednotlivé stavy a jednotky
získané rabdomyolýzy	excesivní svalové námahy (pochody)
	trauma svalů (crush syndrom)
	ischémie svalů (okluze tepny, diseminovaná intravaskulární koagulopatie)
	teplotní extrémy
	metabolické příčiny (diabetická ketoacidóza)
	toxiny (alkohol; maligní neuroleptický syndrom)
	infekce
hereditární rabdomyolýzy	autoimunitní onemocnění (polymyozitida, dermatomyozitida)
	deficit glykolytických a glykogenolytických enzymů
	poruchy oxidace mastných kyselin
	mitochondriální poruchy
	dystrofinopatie
idiopatické rabdomyolýzy	svalové dystrofie

65. ONEMOCNĚNÍ PERIFERNÍHO AUTONOMNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

- onemocnění a dysfunkce autonomního nervového systému (ANS) v neurologii rozdělujeme na:

- závažnější *postižení periferního autonomního nervového systému (PANS)*
- převažující *postižení centrálního autonomního nervového systému*

- u některých stavů dochází k postižení obou těchto součástí ANS

- autonomní dysfunkce se rozlišují:

- *generalizované (systémové)*
- *lokalizované*

- do okruhu těchto onemocnění a poruch se zařazují podle etiologie:

- ***hereditární autonomní neuropatie***
- ***metabolicky podmíněné autonomní neuropatie*** – diabetická autonomní neuropatie (DAN), autonomní neuropatie při chronickém selhání ledvin, při chronických jaterních onemocněních a autonomní postižení u amyloidózy
- ***autoimunitně podmíněné autonomní neuropatie*** – autoimunitní autonomní ganglionopatie; autonomní postižení v rámci Guillainova-Barréova syndromu
- ***dysautonomie při infekcích*** – Chagasova nemoc
- ***paraneoplastické autonomní neuropatie***
- ***lékově a toxicky vyvolané autonomní dysfunkce***
- ***čisté autonomní selhání*** (pure autonomic failure)

Hereditární autonomní neuropatie

- spadají sem onemocnění, která se primárně začleňují mezi *hereditární motorické a senzitivní neuropatie (HMSN)*

➤ ***nemoc Charcotova-Marieova-Toothova (HMSN I a II)***.

- postižení periferního nervového systému s obrnami a poruchami citlivosti u části nemocných
- autonomní abnormality z postižení parasymptiku a sympatiku: poruchy zornicových reakcí a poruchy pocení na akrech končetin
- pouze u části nemocných se objevují oběhové poruchy srdeční frekvence, krevního tlaku a změny vasomotorických reakcí

➤ ***hereditární senzitivní a autonomní neuropatie (HSAN)***

- dělí se do pěti skupin

○ ***typ HSAN I***

- AD / geneticky heterogenní
- klinické příznaky: se objevují od druhé dekády života
- senzitivní příznaky: poruchy termocepcie a nocicepcie
- autonomní projevy: hypo – až anhidróza, u části nemocných kardiovagální poruchy
- při progresi onemocnění se objevují na akrech trofické vředy

○ ***typ HSAN II***

- AR; rozvoj symptomatiky v časném dětství
- autonomní poruchy: hypo- nebo anhidróza (v souvislosti s nimi se objevují febrilní stavy)
- bývají přítomny trofické poruchy na končetinách a poruchy zornicových reakcí
- objevuje se dysfagie a zácpa
- poruchy termocepcce, nocicepcce i propiocepcce
- **HSAN III (familiární dysautonomie /Rileyův-Dayův syndrom)**
 - AR; objevuje se s nejvyšší četností v populaci aškenázských Židů
 - snížení počtu pregangliových neuronů v intermediolaterálních míšních jádrech (sloupcích) a změny sympatických ganglií v krční a hrudní oblasti
 - míšní změny mohou postihovat i spinothalamický trakt, spinocerebelární dráhy a zadní provazce (= při klinickém vyšetření napínavých reflexů zjištěna hypo- až areflexie, resp. ataxie)
 - autonomní dysfunkce: postihují několik systémů = ortostatická hypotenze, i hypertenzní krize, výrazné pocení, gastroesofageální reflux, dysfagie, poruchy motility jícnu a žaludku, snížení slzení, poruchy citlivosti rohovky,
 - specifický příznak: vymizení fungiformních papil na jazyku (napomáhá ke správnému stanovení diagnózy)
 - senzitivní poruchy: porucha termického cití a porucha vnímání bolestivých podnětů až ztráta nocicepcce
- **typ HSAN IV**
 - AR
 - výrazně snížené pocení, poruchy termoregulace (objevují se horečky) , vymizení kožní reakce sympatiku
 - senzitivní poruchy: nápadná porucha vnímání bolestivých podnětů
 - proto se také onemocnění synonymicky označuje jako „kongenitální necitlivost na bolestivé podněty s anhidrózou
 - úbytek nemyelinizovaných nebo málo myelinizovaných vláken
 - retardace motorického a psychického vývoje
- **typ HSAN V**
 - poruchy vnímání tepla a bolestivých podnětů
 - poruchy pocení a trofické poruchy
 - senzorický deficit vede již v dětství k četným poraněním a poškozením na akrech končetin
- **Fabryho choroba (angiokeratoma corporis diffusum)**
 - XR
 - defekt enzymu alfa-galaktosidázy, což vede ke stěrávání glykosfingolipidů
 - klinicky: nápadný výsev mnohočetných kožních angiokeratomů, hypertrofickou kardiomyopatií, a projevy postižení dalších orgánů
 - neurologická symptomatika: postižení periferního (akroparestézie a kruté záchvatovité bolesti na akrech) a autonomního nervového systému (hypohidróza až anhidróza, gastrointestinální příznaky, poruchy lakrimace, salivace a termoregulace)
 - v dospělosti je u pacientů s touto chorobou vysoká četnost CMP

Metabolicky podmíněné autonomní neuropatie

➤ **autonomní neuropatie u diabetes mellitus**

○ **diabetická autonomní neuropatie (DAN)**

- nejčastějším postižením ANS v naší populaci

- autonomní dysfunkce: polymorfní, podle dominantního postižení různých orgánů nebo systémů

- výrazně zvýšeného rizika mortality během několika let

- Klinika:

- postižení ANS inervující různé systémy, avšak jejich manifestace je odlišná

- dysfunkce rozčleňují na: *kardiovaskulární, gastrointestinální, močopohlavní, sudomotorické a oční*

➤ **kardiovaskulární autonomní neuropatie (KAN)**

- ve většině případů její zvyšující se výskyt v závislosti na trvání diabetu

- jako *první* se objevuje *postižení vagu* (parasymptiku), obvykle až později se přidružuje postižení sympatiku

Klinika:

= projevem DAN je snížení *respirační sinusové arytmie* (RSA), která se objevuje již při klidném dýchání, nápadněji pak při hlubokém dýchání (HD).

- snížení variability srdeční frekvence i při klidném dýchání

- KAN se projevuje *výrazným snížením reflexně vyvolaných změn SF*

- těžká DAN:

- *tachykardie*, (není obligatorní; známkou těžkého postižení vagu, kdy myokard není schopen pružné adaptace na oběhové změny + snižuje se fibrilační práh
- *nebolestivých (tzv. němých) infarktů* = kdy jejich bezbolestnost je způsobena postižením autonomních aferentních vláken
- *snížení tělesné výkonnosti*
- *změny odpovědi TK*, kde při ortostatické zkoušce dochází k poklesu systolického TK a při izometrické kontrakci ruky nedochází k adekvátnímu zvýšení diastolického
- *ortostatická hypotenze* je pak již projevem *těžkého postižení sympatiku* u DM
- změny prokrvení dolních končetin u diabetiků s AN jsou spolupodmíněny otevřením arteriovenózních zkratů (shuntů) = otoky a *mediokalcinóza* tepen dolních končetin
- *diabetická noha* = podmíněny jak cévními změnami v rámci makroangiopatie a mikroangiopatie, tak i v důsledku postižení ANS.
- *poruchy pocení*
- *poruchami motility jícnu, zpomalením evakuace žaludku a změnami pasáže střevy*
- *gastroparesis diabeticorum* = atonie žaludku s výrazným zpomalením evakuace se označuje jako
- *zácpa* (při postižení parasymptiku), nebo charakteristické noční *diabetické průjmy*, objevující se většinou při těžším postižení ANS
- *poruchy močového systému* = zvýšení kapacity a poruchy kontraktility močového měchýře
- *poruchy vyprazdňování močového měchýře* = porucha cholinergní inervace detrusoru močového měchýře vlákný sakrálního parasymptiku, zatímco inkontinence bývá často při postižení jeho noradrenergí inervace v oblasti trigona a sfinkteru
- *poruchy potence, erektilní dysfunkce*

- *retrográdní*
- *hyperhidrózu* (často při hypoglykemických stavech), zatímco v pokročilejších stadiích, kdy dojde k postižení cholinergních vláken sympatiku, může být nápadným příznakem *anhidróza* (nález svědčí pro postganglionární postižení)
- *intolerance tepla* = spojena s anhidrózou
- *pocení na obličeji a horní polovině těla při jídle* (tzv. gustatory sweating)
- *hypoglykémie spojená s autonomní dysfunkcí a s neschopností ji registrovat*
- *poruchy zornicových reakcí.*

Autonomní neuropatie u chronického selhání ledvin

- diagnostikuje se distální symetrická polyneuropatie
- popisuje se těžší postižení vagu, ve srovnání s postižením sympatiku
- nejednoznačné změny stavu ANS bývají u těchto nemocných popisovány po transplantacích, kde však u části pacientů dochází ke zlepšení

Autonomní neuropatie u jaterních onemocnění

- u jaterních onemocnění různé etiologie, včetně cirhózy u alkoholiků, se vedle projevů distální symetrické polyneuropatie prokazují známky poškození ANS
- častým nálezem bývá snížení změn SF ve funkčních zkouškách a snížení variability srdeční frekvence
- abnormální nálezy bývají zachyceny i při vyšetření kožní reakce sympatiku (SSR)
- u alkoholiků byly s vyšší četností prokázány známky postižení sympatiku oproti postižení jater jiné etiologie
- u nemocných s rozvinutou AN byla popsána zvýšená četnost encefalopatií
- po transplantaci jater dochází u části pacientů k regresi AN.

Autonomní neuropatie u amyloidózy

- u familiární amyloidózy (familiární amyloidóza typu I, FAP I) se prokazuje postižení periferního i autonomního nervového systému i gangliích
- příčinou jsou amyloidová depozita
- autonomní symptomatika: snížení variability srdeční frekvence, ortostatická hypotenze, poruchy pasáže v trávicím systému, poruchy funkce močového měchýře, poruchy pocení

Autonomní neuropatie u porfyrie

- AD; akutní porfyrie představují skupinu metabolických onemocnění
- autonomní symptomatika: bolesti břicha, nauzea a zvracení, průjmy nebo zácpa, hypertenze, tachykardie a poruchy funkce močového měchýře

Autoimunitní postižení periferního nervového systému

Guillainův-Barréův syndrom

- akutní zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuritida
- postihuje, zejména u těžších průběhů, vedle periferního i ANS
- manifestace: klidová tachykardie, arytmie nebo snížení variability srdeční frekvence, velké kolísání hodnot TK nebo ortostatická hypotenze
- časná fáze onemocnění: přítomny projevy převažující aktivity sympatiku, zatímco později se objevují poruchy (snížení aktivity) parasympatiku, resp. vagu

- autonomní dysfunkce: objevují se hlavně u nemocných s těžšími parézami, kde se vedle kardiovaskulárních poruch prokazují poruchy funkce močového měchýře a pocení a mohou být dokonce příčinou jejich smrti.
- autoimunitní mechanismy jsou příčinou i *idiopatické autonomní neuropatie*, u níž lze detekovat protilátky proti acetylcholinovým receptorům autonomních ganglií
- v klinickém obrazu: v popředí ortostatická hypotenze, poruchy funkce GIT a změny zornicových reakcí

systémový lupus erythematoses sklerodermie Sjögrenův syndrom

Autoimunitní autonomní gangliopatie

- vzácné onemocnění se sporadickým výskytem
- charakterizováno autoprotiátkami proti nikotinovým acetylcholinovým receptorům
- dochází k poškození sympatiku, parasympatiku i enterického systému
- klinicky: projevuje se ortostatickou hypotenzí, opakujícími se synkopami, poruchami zornicových reakcí, obrazem suchého oka a suchostí v ústech, poruchami funkce žaludku (gastroparéza) a střev a neurogenním měchýřem s retencí moči

Akutní dysautonomie u infekčních onemocnění

- častější výskyt autonomních dysfunkcí byl popsán u infekční mononukleózy (EB virus), u infekcí herpes virus simplex a virem coxsackie B, u diftérie, lepry
- vysoká četnost u pacientů HIV pozitivních
- ***Clostridium botulinum*** způsobuje poškození nejen periferního, ale i ANS, kde v popředí symptomatiky je cholinergní dysfunkce
- **trypanosomiasis cruzi** – jednou z nejčastějších infekcí postihujících ANS známá spíše jako *Chagasova nemoc*, u níž autonomní poruchy postihují hlavně kardiovaskulární a gastrointestinální systém.

Paraneoplastické autonomní neuropatie

- nádorová onemocnění jsou provázena periferní i autonomní neuropatií
- s vysokou frekvencí u pacientů s malobuněčným plicním karcinomem
- nekonstantní výskyt autonomních poruch bývá i u malignit pankreatu, trávicího systému, ledvin, testes a ovaria, dále u karcinomu prsu, prostaty a močového měchýře
- Klinické projevy:
 - polymorfní a postihují více systémů organismu
 - poruchy střevní pasáže, ortostatická hypotenze, poruchy pocení a funkce močového měchýře
 - **Lambertův-Eatonův syndrom** s poruchami neuromuskulárního přenosu, jak u malignit, tak u osob bez nádorového onemocnění, bývá rovněž provázen dysautonomními příznaky

Čisté autonomní selhání (pure autonomic failure – PAF)

- starší označení tohoto stavu – *idiopatická ortostatická hypotenze* (kdy další původní označení této jednotky bylo Bradburyův-Egglestoneův syndrom)
- a diferenciálně diagnosticky se musí tato jednotka odlišovat od ortostatické hypotenze (OH), která je pouze součástí jiných onemocnění postihujících ANS.

- akumulace alfa-synukleinu v periferních autonomních neuronech, která vede k postižení gangliových a postgangliových neuronů ANS.
- vleže velmi nízké hladiny noradrenalinu, kdy ani po postavení nedochází k jejich zvýšení
- v popředí klinického obrazu mají pacienti ortostatickou hypotenzi spolu se známkami širšího postižení ANS, jako například s poruchami funkce močového měchýře a se sexuálními poruchami
- nemají však žádné prokazatelné poruchy cití nebo mozečkových funkcí, rovněž nejsou přítomny pyramidové nebo extrapyramidové příznaky
- jedním z kritérií pro stanovení diagnózy je **pokles systolického o nejméně 20 mm Hg a diastolického TK o nejméně 10 mm Hg během tří minut stoje**

Lékově a toxicky vyvolané autonomní dysfunkce

- příčinou jsou *léky*, resp. jejich toxické působení na ANS, a samotné *toxické látky*
- z léků jsou nejčastější příčinou:
 - **cytostatika**: cisplatina, paclitaxel a vincristin
- z toxických látek:
 - po expozici **organickým rozpouštědly, akrylamidu a těžkým kovům**
 - **alkohol** má akutní i chronický nepříznivý účinek na ANS, kdy opakované podávání vede k rozvoji periferní i autonomní neuropatie
 - **botulotoxin** (jak již bylo uvedeno u autonomních poruch v souvislosti s infekcemi) vede u postižení ANS k dominantní poruše parasympatiku
 - **tricyklická antidepresiva; antihistaminika H₁; antipsychotika** = poruchy parasympatiku v rámci anticholinergních účinků (poruchy akomodace, xerostomie, tachykardie, snížení sekrece žláz, včetně hypo- až anhidrózy, porucha termoregulace, zpomalení pasáže trávicím traktem a zácpa, poruchy funkce močového měchýře, a další)
 - **alfa-sympatolytik; nepřímých sympatolytik, levodopy; dopaminových agonistů** = snížení aktivity sympatiku, z nichž nejvýznamnější je ortostatická hypotenze, způsobuje podávání
- stavem akutně ohrožujícím život pacientů je prudké vysazení opioidů, beta-blokátorů a benzodiazepinů, kdy může dojít k hyperaktivaci sympatiku, spojené se závažnými oběhovými poruchami!!!

66. CENTRÁLNÍ AUTONOMNÍ PORUCHY A DYSFUNKCE

Úvod: vid'. otázka č. 65

Autonomní poruchy u Parkinsonovy nemoci

- běžně se vyskytují dlouhotrvající autonomní dysfunkce
- autonomní příznaky a poruchy: mohou se objevovat i před rozvojem motorických příznaků nebo již v časných stádiích onemocnění
- Příznaky: snížení variability srdeční frekvence, zvýšený mazotok (seбореu), poruchy funkce močového měchýře, zácpa, sníženou toleranci tepla (v rámci poruch termoregulace) a poruchy sexuálních funkcí
- charakteristické slinění není zřejmě důsledkem hypersalivace, nýbrž se na něm podílejí i poruchy polykání
- symptom postižení ANS (konkrétně sympatiku) = **ortostatická hypotenze** (nutno odlišit od účinku léků obsahujících levodopu a od účinků agonistů dopaminových receptorů, které svými farmakologickými účinky přispívají k rozvoji hypotenze)
- **Parkinsonova nemoc s autonomním selháním** = při výrazných projevech poruch autonomních funkcí

Multisystémová atrofie

- skupina onemocnění charakterizovaná jako progresivní sporadická onemocnění CNS a ANS
- snížení počtu neuronů – podle forem MSA – v bazálních gangliích, v nucleus olivae inferior, v mozečku a v míše v intermediolaterálním sloupci (pro sympatikus) a v nucleus Onufi.
- gliální cytoplazmatické inkluze
- v různých kombinacích se objevují příznaky autonomních dysfunkcí – ortostatická hypotenze, poruchy funkce močového měchýře a sexuální poruchy
- podle současně přítomných příznaků postižení CNS se MSA dělí na tři formy:
 - *parkinsonismus s ortostatickou hypotenzí* (MSA-P)
 - *cerebelární* (MSA-C) nebo *pyramidové příznaky*
 - *smíšená* – má v popředí autonomní projevy, které předcházejí nebo se objevují krátce po rozvoji příznaků postižení CNS
- u MSA s parkinsonskou symptomatikou (MSA-P) je malá odezva na léčbu levodopou

Demence s Lewyho tělísky

- obtížně diagnostikovatelná jednotka
- kognitivní poruchy, připomínající Alzheimerovu nemoc + parkinsonská symptomatika
- biopsia: Lewyho tělíska zjišťována v neokortexu a v limbické oblasti, kromě toho bývají přítomna i v nucleus niger – jako u Parkinsonovy nemoci
- nemoc bývá zařazována, jako dvě předchozí, mezi synukleinopatie, vzhledem k průkazu stejnojmenného patologického proteinu obsaženého v Lewyho tělískách a v Lewyho neuritech
- kolísání úrovně bdělosti, pozornosti, kognitivních poruch v průběhu dne a časté jsou u těchto pacientů zrakové halucinace
- autonomní poruchy: ortostatická hypotenze, která se může podílet na opakovaných pádech, nebo také postprandiální hypotenze
- postižení srdečních vláken sympatiku

- noční polyurie a/nebo nebo poruchy funkce močového měchýře.
- obstrukce a u mužů erektilní dysfunkce

Fatální familiární insomnie

- AD, zařazovaná mezi prionová onemocnění
- **hlavní příznak**: úporná, nezvládnutelná nespavost, spojená s příznaky zvýšené činnosti sympatiku, jako jsou tachykardie, hypertenze, nadměrné pocení a horečka
- součástí klinického obrazu jsou motorické a psychické poruchy
- charakteristické patologické změny se zjišťují v oblasti anteroventrálních a dorzomediálních jader talamu

Autonomní poruchy u míšních poranění

- ✓ **míšní poranění nad úrovní segmentů Th5-Th6**
 - významně častěji se objevují závažné poruchy autonomních funkcí než u nižších postižení – patofyziologicky jsou podmíněny přerušением supraspinální kontroly na míšní struktury („centra“) sympatiku
 - po vertikalizaci se rozvíjí ortostatická hypotenze
 - **autonomní dysreflexie** = stavy po různých stimulačních podnětech pod úrovní míšního postižení, zejména nocicepčních
 - často se objevuje prudký a výrazný vzestup TK, bradykardie, silné bolesti hlavy, pocení a nápadná změna barvy (zarudnutí)
 - vyvolány nejen vnějšími (jako např. taktilními na kůži), ale i vnitřními podněty, jako naplněním močového měchýře nebo konečníku.
 - **mass reflexu**, kde se vedle toho objevuje fenomén trojflexe, pomočení a/nebo pokálení, u mužů pak i erekce
 - po prudkém zvýšení TK byla opakovaně popsána intrakraniální krvácení
- ✓ **částečné přerušování míchy**
 - nejzávažnější postižení těchto pacientů patří poruchy mikce při rozvoji neurogenního měchýře
 - poruchy pocení a termoregulace a změny prokrvení kůže
 - postižení trofických autonomních vláken se podílí na rozvoji dekubitů
 - erektilní dysfunkce, kdy po některých stimulacích se naopak objevuje priapismus
 - ejakulace u nich bývá často retrogradní

Autonomní poruchy u dalších onemocnění nervového systému

- v mnoha případech unikají pozornosti, protože klinik se zaměřuje na dominantní symptomy postižení nemocného.

- ✓ **po cévních mozkových příhodách v oblasti mozkových hemisfér**
 - rozvíjejí se poruchy srdečního rytmu, ortostatické poruchy, poruchy kontinence, cévní dysregulace na postižených končetinách a spektrum dalších autonomních poruch, které nebývají často registrovány
 - srdeční dysrytmie, zvyšující riziko kardiální mortality
- ✓ **po těžkých kraniocerebrálních traumatech**
 - včetně intrakraniálních hemoragií traumatického původu
 - srdeční dysrytmie, zvyšující riziko kardiální mortality
- ✓ **u epileptických syndromů**

- oběhové poruchy: sinusové nebo supraventrikulární tachykardie, síňové nebo komorové fibrilace, případně jiné typy srdečních dysrytmií (mohou předcházet náhlému úmrtí pacientů s epilepsií, kdy se tato úmrtí označují v anglickém jazyce jako sudden unexpected death in epileptic patients (SUDEP)
- dysfunkce sfinkterové (inkontinence) a sexuální projevy
- ✓ **pacienti s roztroušenou sklerózou mozkomíšní**
 - poruchy funkce močového měchýře (detrusorově-sfinkterová dyssynergie, nebo neurogenní měchýř)
 - kardioregulačními dysfunkce
 - ortostatické
- ✓ **u patologických procesů různé etiologie, postihujících mozkový kmen,**
 - autonomní symptomatika při jejich lokalizaci v místě jader parasympatiku (n. III, n. VII., n. IX. a n. X.), jako i v místě funkčně významných autonomních struktur, jako je např. nucleus tractus solitarii (NTS). Obrazy poruch funkce sympatiku se objevují u patologických procesů v rostrálních ventrolaterálních oblastech prodloužené míchy, poruchy baroreflexů u oboustranného postižení NTS. Centrální hypoventilace patří mezi projevy postižení ventrální a dorzální skupiny jader prodloužené míchy, regulujících respiraci. Kardiovaskulární, respirační, sudomotorické a gastrointestinální autonomní symptomy bývají součástí obrazu postižení v oblasti pontomedulární

Synkopy

- charakterizovány krátkodobou ztrátou vědomí v důsledku přechodné hypoperfúze mozku, která je obvykle spojena se ztrátou posturálního tonu
- diferenciálně diagnosticky je nutné rozpoznat jednotlivé typy a odhalit provokující faktory, resp. příčiny těchto stavů
- rozdělení do čtyř kategorií:
 - **nervově zprostředkované synkopy**
 - vazovagální synkopy (spojené s hypotenzí a bradykardií, případně až s přechodnou asystolií)
 - situační synkopy (mikční, defekační, tusigenní nebo při polykání)
 - syndrom karotického sinu
 - **ortostatická hypotenze**
 - synkopy při autonomních poruchách a onemocněních
 - lékově vyvolané hypotenze
 - synkopy při hypovolémii
 - **kardiální synkopy** = jsou vyvolány organickým onemocněním srdce nebo arytmiemi
 - **cerebrovaskulární synkopy** = způsobeny hypoperfuzí mozku, včetně tzv. steal syndromu

Syndrom posturální ortostatické tachykardie (POTS)

- u pacientů se objevuje ortostatická intolerance
- vedoucím příznakem je zvýšení srdeční frekvence (SF) o 30 a více tepů za minutu nebo hodnota SF vyšší než 120/min během pěti až deseti minut stoje nebo v testu na nakloněné rovině
- v typických případech nebývá ortostatická hypotenze
- POTS se dělí na:
 - *neuropatickou* (dysautonomní)

- *hyperadrenergní*
- *hypovolemickou*
- *při nízké tělesné zdatnosti*

- příčina těchto stavů není zcela objasněna, u části pacientů se považuje za projev autonomních dysregulací, u části byl popsán vznik po prodělání infekčního onemocnění

Tetanie

- **klinická symptomatika**: postihuje systémy nervový, kardiovaskulární, respirační
- většina projevů je spojena se známkami zvýšené nervosvalové dráždivosti – v klinické praxi snadno prokázat pozitivitou zkoušek a fenoménů – **Chvostkova, Trousseauova, Lustova a Trömnerova** (ten je projevem nejen spasticity, ale také zvýšené neuromuskulární excitability).
- **senzitivních příznaky** = parestézie a svalových křečí
- **autonomní symptomy** – poruchy srdečního rytmu, palpitace, ztížené dýchání nebo pocit nedostatku vzduchu, zvýšené pocení, vertiginozitu, někdy rozvoj prekolapsových nebo až kolapsových stavů
- terapii vyžadují záchvaty úzkosti spojené s hyperventilací (zde je nutno diferenciatně diagnosticky odlišit od *panických atak*)
- někteří popisují imperativní nucení na močení nebo na stolicí
- nemocní mívají snížený práh bolesti a rovněž bolest hůře tolerují
- ve vysokém procentu migréna, tenzní bolesti hlavy nebo bolesti pohybového systému
- **diagnostika**: elektrofyziologická (ischemický a hyperventilační test), kde pro diagnózu svědčí výskyt dubletů a tripletů, a biochemická, k vyloučení hypomagnezémie nebo hypokalcémie
- **terapie**: je snadná tam, kde je zjištěn deficit některého z uvedených minerálů (dlouhodobá substituce vede ve většině případů ke zlepšení stavu)

Kritické stavy a autonomní dysfunkce

- u pacientů s multiorgánovým selháním
- u těchto stavů se rozvíjejí polyneuropatie a myopatie kritického stavu, někdy v kombinaci jako polyneuropatie kritického stavu
- **autonomní dysfunkce**: manifestuje snížením variability srdeční frekvence a baroreflexní regulace

míra autonomní dysregulace přitom predikuje i mortalitu těchto nemocných

LOKALIZOVANÉ AUTONOMNÍ PORUCHY

Hornerův syndrom

- charakterizován **miózou, parciální ptózou víčka, enoftalmem** a u některých pacientů **anhidrózou** nebo **zarudnutím na postižené straně obličeje**
- synonymicky bývá označován také jako okulospatická paréza
- klinický obraz je způsoben postižením struktur a vláken sympatiku, resp. jeho ganglií, pro oblast hlavy, oka a krční úsek
- místem poškození může být Budgeovo centrum v míše, nebo vlákna pre- nebo postganglionární.

Komplexní regionální bolestivý syndrom (KRBS – anglicky: complex regional pain syndrome, CRPS)

- dříve znám pod mnoha synonymy – Sudeckův syndrom, algoneurodystrofický syndrom
- terminologicky rozlišen na dvě jednotky:
 - **komplexní regionální bolestivý syndrom typu I (KRBS I)**
 - odpovídá charakteristikám výše uvedených synonymických názvů a zahrnuje známky současného postižení motoriky, cití, spolu s poruchami autonomními (a trofickými)
 - **KRBS typu II**
 - mají prakticky stejný klinický obraz, má u nich však být poškození nervových vláken, které nemá být přítomno u KRBS typu I

Syndrom krokodýlích slz

- relativně vzácná lokalizovaná autonomní dysfunkce (označovaná též jako Bogoradův syndrom nebo jako gustolakrimální reflex nebo též jako paroxysmální lakrimace)
- objevuje se u periferního postižení n. facialis, jako například u Bellovy obrny nebo po traumatickém postižení vláken tohoto nervu
- manifestuje se slzením při žvýkání a příjmu potravy, což je způsobeno nesprávnou reinervací vláken pro slinnou žlázu v rámci regenerace
- regenerující vlákna inervují místo toho slznou žlázu, a proto dochází při žvýkání k jejich sekreci, kterou je slzení

Harlekýnský syndrom

Projevy:

- zvýšené pocení a zarudnutí na jedné polovině obličeje, krku a horní části stejné poloviny hrudníku, zejména po fyzické zátěži, po silných emočních podnětech nebo v teplém prostředí
- druhá polovina obličeje přitom zůstává bledá a suchá, protože na této straně jsou postižena sudomotorická a vazomotorická vlákna sympatiku
- syndrom může být způsoben zcela odlišnými příčinami – neurologickými, traumatologickými, autoimunitními, endokrinními, onkologickými i iatrogenními

67. EDÉM MOZKU

Definice:

- zvýšení objemu vody v mozkové tkáni a intersticiu
- ve výjimečných případech (zejména u dětí) dochází k rozvoji tzv. **swellingu**, který napodobuje mozkový edém, ale patofyziologicky se nejedná o zvýšení objemu vody, ale o vazoparalýzu, která se manifestuje zvýšením cévní náplně /intravaskulárního objemu/

Patofyziologie:

- lebka tvoří uzavřený prostor, který je vyplněn mozkovou tkání, krevním a likvorovým kompartmentem
- mozková tkáň zaujímá asi 80 % (1400 ml), cévní a likvorový systém shodně po 10 % (150 ml)
- zvětšení jednoho kompartmentu musí být následováno kompenzačním zmenšením dalších, jinak patologicky narůstá intrakraniální tlak (ICP)
- za normálních okolností dosahuje ICP hodnot ≤ 15 mm Hg.

- o intrakraniální hypertenzi hovoříme při hodnotách ≥ 20 mm Hg

- **cerebrální edém** vzniká zvětšením objemu vody v mozku

- lze dělit dle několika kritérií:

- Zda je porušena hematoencefalická bariéra
- Zda je postižena bílá nebo i šedá hmota
- Zda se na zvýšeném objemu vody podílí extra nebo intracelulární prostor
- Zda je nebo není zvýšena tvorba mozkomíšního moku (CSF)
- Zda je lokální, v okolí patologického ložiska (kolaterální) nebo difúzní

- **vazogenní edém:** vzniká extravazací krevních proteinů do intersticia přes hematoencefalickou bariéru (HEB) ve tkáni s porušeným cévním endotelem

- především v bílé hmotě

- vyskytuje se nejčastěji u tumorů s neovaskularizací, méně často u traumat a neuroinfekcí.

- **cytotoxický edém:** vzniká při poruše buněčných membránových potenciálů vstupem vody intracelulárně

- postihuje stejně šedou i bílou hmotu

- nejčastěji se vyskytuje při traumatickém postižení mozku

- **ischemický edém** = vzniká v důsledku hyperhydratace infarktových ložisek při tkáňové hypoxii

- začíná jako intracelulární hyperhydratace typu cytotoxického edému s vakuolizací a zduřením astroglie, presynaptických částí neuronů a axoplazmy

- k vazogennímu edému, s extravazací krevních proteinů a stržením vody přes kapilární endotel do intersticia, dochází při poruše HEB v pokročilých fázích vývoje malárie

	Vazogenní edém	Cytotoxický edém
Primární inzult	prolomení HEB	porucha metabolismu buněk
Patofyziologie	plazmafiltrát do ECT	selhání membránové pumpy, intraretenace Na
Klinické jednotky	tumory, traumata, ischemie (pozdni)	ischemie (časná)
Prosíknutí astrocytů	bílá + šedá hmota	bílá + šedá hmota
Prostor	extracelulární, intracelulární	intracelulární
HEB	porušena	neporušena
Tvorba CSF	nezvýšena	nezvýšena

Léčba edému mozku:

- léčba edému mozku není striktně daná, měla by reflektovat aktuální potřeby pacienta, jeho komorbiditu a lokální možnosti pracoviště. Zásadní je časový faktor, dostupnost CT diagnostiky, ICP monitorace a neurochirurgického pracoviště.

- **poloha hlavy** – nutná elevace hlavy mezi 15-30 stupni s vyloučením komprese jugulárních žil, např. krčním límcem.
- **ventilace** – zajištění volných dýchacích cest a optimální ventilace, u pacienta s poruchou vědomí pod GCS 8 nelze váhat s intubací!

Cílem je "normoventilace", tj. fyziologické parametry krevních plynů. Nežádoucí je hypoventilace

Při umělé plicní ventilaci (UPV) je nezbytné zajistit dostatečnou analgosedaci pacienta.

Nedostatečná sedace způsobuje vegetativní odezvu a vzestup ICP. Doporučuje se minimalizace užití myorelaxancií, neboť relaxace může maskovat nedostatečnou analgosedaci.

- **systémový tlak** – pro zajištění adekvátní perfúze mozku je stěžejní zajistit hodnotu středního arteriálního tlaku nad 90 mmHg, tedy hodnotu systolického tlaku nad 120 mmHg. I několikaminutové hypotenzní stavy, při kterých klesá perfúze mozku, značně zhoršují prognózu
 - užívají se vazopresory = lékem volby je **noradrenalin**.

- nitrolební hypertenze způsobená autoregulačním mechanismem = nutnost farmakologicky řešit arteriální hypertenzi

- až při dekompenzované arteriální hypertenzi může dojít k mozkové hyperémii a k progresi vazogenního edému s nutností léčebně zasáhnout. Za této situace lze užít např. **urapidil**.

- **osmoterapie** – je založena na teoretickém předpokladu dehydratace mozkové tkáně vzniklé při podání látek schopných vytvořit osmotický gradient mezi krví a mozkem
 - **manitol** = nejužívanějším osmo-terapeutikem; 15% a 20% roztok
 - k vytvoření osmotického gradientu je potřeba bolusové podání v krátké (15-20 min.) infúzi, nejčastěji v dávce 0.25-0.5 g/kg s opakováním co 4-6-8-12 hodin (podle závažnosti edému mozku).
 - jen tam, kde reálně hrozí mozkový otok
 - kontinuální (nebolusové) podání může vést ke kumulaci manitolu v postižené tkáni s nárůstem osmolarity a nežádoucím zhoršením edému v lézi (tzv. teorie rebound fenoménu)
 - nutná kontrola mineralogramu, osmolarity a renálních funkcí
 - **hypertonický roztok NaCl** = alternativa manitolu
- **kortikosteroidy** – jsou indikovány při terapii vazogenního edému způsobeného cerebrálními tumory, pseudotumorem, případně záněty mozku
 - nejčastěji používán **dexamethazon** (Dexona) 4-8 mg 2-3 x denně intravenózně
- **barbituráty** – snižují metabolickou spotřebu O₂ (CMRO₂) v mozku
 - při edému barbituráty utlumí metabolismus a snížením spotřeby kyslíku mozku zabrání rozvoji ischemie
 - limitujícím faktorem bývá nežádoucí kardio-depresivní účinek, proto by se nasazení barbiturátů mělo použít jen u hemodynamicky stabilních pacientů, ideálně při monitoraci ICP
- **léčba hyperpyrexie** – vzestup tělesné teploty o 1 °C zvýší celkový metabolický obrát O₂ (CMRO₂) o 13 %, proto při nitrolební hypertenzi udržujeme teplotu pod 37 °C

- **redukce objemu CSF** – zevní komorová drenáž – je většinou vyhrazena pro ty případy, kdy edém vznikl na podkladě obstrukčního hydrocefalu, nejčastěji při vaskulárním infarktu v oblasti mozkového kmene a mozečku
- **dekompresivní kraniektomie** – je indikována při selhání veškeré předchozí konzervativní terapie, nebo při rychlé progresi nitrolební hypertenze
 - výkon je prováděn zejména u kranio-cerebrálních traumat a maligních infarktů v povodí střední mozkové tepny
 - předpokladem úspěchu je optimální načasování zákroku, protože pokud je dekomprese provedena pozdě, tak je poškození mozku již nevratné
 - provádí se, když na vstupních CT snímcích je zřejmý těžký stupeň nitrolební hypertenze, nebo na základě nepříznivé dynamiky monitorace ICP (hodnota nad 25-30 mmHg nebo neudržitelnost dostatečného CPP)
 - zákrok spočívá v rozsáhlém uvolnění fronto-temporo-parietální části kalvy s následnou durotomií a plastikou tvrdé pleny
 - provádí se na straně léze, resp. straně s vyšším stupněm edému mozku (v případě difuzního edému se volí strana nad nedominantní hemisférou)
 - po správně provedené a načasované kraniektomii se edematózní mozková tkáň vyklene do uvolněného prostoru a rychle klesne nitrolební tlak
 - vyjmutá kostní záklopka se nejčastěji deponuje do podkoží břišní stěny v oblasti pravého hypochondria a navrácí se zpět, dle stavu pacienta, cca po 6 týdnech. Výsledek operace je úměrný načasování. K výkonu by mělo dojít před rozvojem herniace mozku.
 - u pacientů s rozsáhlými infarkty v povodí ACM, do 60 let věku, rychlé progresi poruchy vědomí a neurologického topického nálezu (NIHSS ≥ 15), do 48 hodin od vzniku prvních příznaků
 - u cerebellárních infarktů s progredující poruchou vědomí a CT známkami obstrukčního hydrocefalu je časná subokcipitální kraniotomie život zachraňující výkon.

68. SYNDROM INTRAKRANIÁLNEJ HYPERTENZIE

ICH= zvýšení nitrolebního tlaku v důsledku patologického zvětšení náplně neurokrania

Příčiny:

- kraniocerebrální traumata
- intrakraniální hematomy
- subdurální, epidurální, intracerebrální hematomy
- kontuze mozku
- infekce CNS
- cerebrální infarkt
- hydrocefalus
- idiopat. intrakran. hypertenze
- intrakraniální tumory

Patofyziologie:

- lebka tvoří uzavřený prostor, který je vyplněn mozkovou tkání, krevním a likvorovým kompartmentem

- mozková tkáň zaujímá asi 80 % (1400 ml), cévní a likvorový systém shodně po 10% (150 ml)

- zvětšení jednoho kompartmentu musí být následováno kompenzačním zmenšením dalších, jinak patologicky narůstá intrakraniální tlak (ICP)

- za normálních okolností dosahuje ICP hodnot ≤ 15 mm Hg.

- o intrakraniální hypertenzi hovoříme při hodnotách ≥ 20 mm Hg

- intrakraniální hypertenze vede ke snížení mozkové perfuze a následně ke globálnímu hypoxicko-ischemickému poškození mozku

- při rychlém rozvoji intrakraniální hypertenze dochází k nežádoucím přesunům mozkové tkáně – herniaci (konu) mozku

- narůstající ICH lze do určité míry kompenzovat snížením objemu 2 tekutých složek, likvoru a intravaskulární náplně

- mozko-míšňový mok je konstantně produkován v chorioideálních plexech mozkových komor

- denní produkce, **12-25 ml za hodinu**, je nezávislá na tlakových gradientech

- k resorpci moku dochází cestou Pacchionských granulací, které pracují jako tlakový ventil

- otevírají se na likvorové straně při tlaku 5 mm Hg

- při ICH se tedy vypouštění do durálních venózních sinů zrychluje.

- k udržení dostatečné oxygenace mozku slouží autoregulační mechanismy, které se snaží zajistit konstantní prokrvení mozku i za podmínek nitrolební hypertenze, kdy jsou cévy stlačovány okolní tkání

- konstantní prokrvení mozku udržuje:

- ❖ **tlaková autoregulace** – prostřednictvím změny tonu malých arterií a arteriol zajišťuje konstantní prokrvení mozku
 - schopna udržet konstantní průtok krve mozkem v rozmezí středního arteriálního tlaku (MAP) 60-150 mmHg.

Cerebrální perfúzní tlak (CPP) neboli hodnota krevního tlaku v mozkových tepnách je daná rozdílem středního arteriálního a intrakraniálního tlaku

CPP = MAP-ICP (70-75 mmHg)

Při ICH je autoregulačně zvýšen systémový krevní tlak jako snaha o udržení CPP. Proto je chybou okamžitá korekce arteriální hypertenze.

❖ **metabolická autoregulace** – je závislá především na $p_a\text{CO}_2$ a pH.

- při hyperkapnii a acidóze dochází k vazodilataci, při hypokapnii a alkalóze k vazokonstrikci s korespondujícími změnami prokrvení mozku (definice CBF níže). Je tedy zřejmé, že prolongovaná hyperventilace s hypokapnií může vést ke zhoršení mozkové perfúze. Naproti tomu hodnota $p_a\text{O}_2$ ve fyziologickém pásmu významně neovlivňuje mozkovou perfúzi, ale hypoxémie je silným stimulem, který vede k vazodilataci a zvýšení mozkového prokrvení.

Cerebral blood flow (CBF) označuje perfúzi 100 g mozkové tkáně za minutu

- fyziologicky je perfúze mozku přibližně **50ml/100 g/min**

- při poklesu CBF pod 20 ml/100 g/min. dochází k reverzibilní funkční poruše (penumbra, ischemický polostín).

- kritická hodnota pro trvalé poškození a vznik ischemie je snížení CBF pod 12 ml/100 g/min.

Parciální tlak tkáňového kyslíku mozku ($p_{bt}\text{O}_2$ nebo $p_{ti}\text{O}_2$) informuje o hodnotě kyslíku v mozkové tkáni, fyziologické hodnoty jsou 20-45 mmHg, za ischemický práh je považována hodnota 10 mmHg

Klinický obraz:

- závisí na charakteru primárního poškození mozku

- cefaleou
- nauzeou
- vomitus
- postupně progredující poruchou vědomí
- reflexní arteriální hypertenzí (často provázenou bradykardií)
- léze hlavových nervů, zejména n. III. a VI.

- při těžké ICH dochází k přesunům mozkové tkáně a mohou se rozvíjet herniační syndromy:

- *Cingulární (subfalcinní) herniace* = je charakteristická pro jednostranné procesy ve frontálním laloku, které vedou k dislokaci gyrus cinguli pod falx cerebri. Komprese přední mozkové tepny může vést k rozvoji infarktu s parézami zejména dolních končetin.
- *Temporální (tentoriální, unkální) herniace* = vzniká při expanzivních procesech ve střední jámě lební. Temporální unkus je zasunut mezi mozkový kmen a hranu tentoria. Klinickým projevem útlaku retikulární formace rostrálního kmene, III. hlavového nervu a cerebrálního pedunkulu je porucha vědomí, ipsilaterální mydriáza a hemiparéza kontralaterálně.
- *Okcipitální (tonzilární) herniaci* = vidíme při expanzích v zadní jámě lební nebo při šíření supratentoriální patologické léze infratentoriálně. Posun mozečkových tonzil do foramen magnum a míšního kanálu vede ke kompresi prodloužené míchy se systémovou hypertenzí a následně kardio-respiračním selháním.

Diagnostika:

- **vyšetření očního pozadí:** s obrazem tzv. "městnavé papily se uplatňuje jako sekundární známka při diagnostice jiných onemocnění spojených s chronickou nitrolební hypertenzí (často např. u hydrocefalu).
- **CT mozku:** jen orientačním zobrazením, ale pro snadnou dostupnost a rychlost provedení je nejčastější zachytnou metodou
 - stupeň mozkového edému určujeme podle nepřímých známek: v první fázi dochází k zúžení postranních komor, následuje vyhlazení gyrifikace

- edematózní mozková tkáň má hypodenznější charakter; při těžkém stupni edému zanikají bazální cisterny a v ireverzibilní fázi dochází ke ztrátě diferenciace šedé a bílé hmoty

- u jednostranných lézí se vždy zaměřujeme na stupeň posunu středočárových struktur (septum pellucidum), které jsou fokálním procesem přetlačovány kontralaterálně (v popisu vyšetření je tento obraz často uváděn jako midline shift „MDS“).

- **MRI:** v diagnostice akutních kritických stavů
 - v difúzi vážených obrazech (DWI) je schopna zachytit hyperhydrataci tkáně ve fázi cytotoxického edému v již prvních minutách infarktu, čehož využíváme v akutní diagnostice infarktu mozku
- **klinické neurologické vyšetření** = zhoršení poruchy vědomí nebo změny neurologického topického nálezu a vitálních funkcí jako první upozornění na nastupující dekompenzaci ICH
- **monitorace mozkové perfúze a ICP;** cílem je minimalizovat sekundární mozkové poškození, vznikající na základě hypoxie mozku při nerovnováze mezi spotřebou a dodávkou O₂
- ICP monitorace lze měřit tlak v intrakraniálním prostoru; 1.místo v dg. hypertenze
 - nejčastěji jsou používána čidla ventrikulární (přes katetr se měří tlak likvoru v postranní komoře) a čidla intraparenchymová (mikrosensor měřící tlak v mozkové tkáni)
 - cílem je udržení ICP < 20 mmHg. Zavedení čidla je indikováno při hrozícím rozvoji nitrolební hypertenze, Nejčastěji se užívají u kraniotraumat a ischemických CMP.
- **jugulární oxymetrie (SjvO₂)** = není specifická pro jednotlivé části mozku (měří jen celkovou extrakci O₂ bez rozlišení hemisfér a dalších oblastí), proto už se příliš nepoužívá
- **měření mozkového regionálního tkáňového kyslíku (PtiO₂)** : slouží k regionální monitoraci
 - přestože měří jen úzce vybranou oblast, její výpovědní hodnota je mnohem vyšší než SjvO₂. -výhodou je jednoduchost a „real-time“ monitoring
 - nevýhodou je vysoká cena a fakt, že měří jen jednu oblast (riziko chybného měření např. vlivem hematomu)

69. SYNDROM NITROLEBNÍ HYPOTENZE

- způsoben snížením intrakraniálního tlaku únikem mozkomíšního moku
- vzniká při snížení tlaku likvoru pod 60 mm H₂O
- nejčastější příčinou je **lumbální punkce**
- likvorovou ztrátu představuje nejen množství likvoru přímo odebrané, ale k dalším ztrátám dochází v důsledku jeho prosakování punkčním otvorem dury
- k minimalizaci těchto ztrát přispívá použití tzv. **atraumatické jehly** (s konickým zakončením a otvorem na straně hrotu), kdy nedochází na rozdíl od použití klasické (Quinckeho jehly) k vytnutí otvoru v dura mater, ale pouze k podélnému rozhrnutí jejích vláken
- objektivně můžeme kromě snížení tlaku likvoru někdy nalézt také lehkou pleiocytózu a mírnou hyperproteinorhachii
- další příčiny: **likvoreia** (únik likvoru) po těžkých kraniocerebrálních traumatech s frakturami lební báze (likvoreia nasalis, otica, oralis) nebo po neurochirurgických operačních výkonech s nedokonalým uzavřením tvrdé pleny mozkové

Klinické příznaky:

- **Bolest hlavy:** stejně jako další příznaky je nejvýraznější ve vertikální, naopak v horizontální poloze je nejmírnější nebo zcela mizí – Tinelův příznak.
- **Nesystematické závratě**
- **Nauzea a zvracení**
- **Tinnitus**
- **Prekolapsové stavy**
- **Lehká opozice šíje**

70. HYDROCEFALUS

- onemocnění charakterizované patologickým nahromaděním likvoru v mozkových komorách a / nebo v subarachnoideálním nitrolebním prostoru
- vzniká v důsledku poruchy v dynamickém systému tvorby, proudění a vstřebávání mozkomíšního moku

Fyziologie:

- mozkomíšní mok se tvoří v plexus chorioideus postranních komor, III. komory a IV komory ultrafiltrací z krevních kapilár
- další zdroje jsou považovány pia mater a tkáň mozku
- za fyziologických okolností se tvoří přibližně **500 ml likvoru / 24 hod.**
- při celkovém objemu moku od 80 do 150 ml dochází tedy k jeho obměně třikrát během každého dne
- mok proudí z postranních komor přes foramen Monroe do III. komory, poté přes aqueductus Sylvii do IV. komory, odkud vytéká Magendiho otvorem a dvěma Luschkeho otvory do subarachnoideálních cisteren
- vstřebávání probíhá přes arachnoideální klky a Pacchionské granulace do velkých durálních venosních sinusů, především do sinus sagittalis superior
- mechanismus vstřebávání nebyl dosud plně objasněn, voda a elektrolyty procházejí membránou volně, bílkoviny pinocytosou
- proudění moku je zajištěno srdečním cyklem
- krev přitékající do mozku během systoly způsobuje pohyb mozkové tkáně, vytlačující likvor směrem do páteřního kanálu, naopak během diastoly proudí mok směrem kraniálním
- fyziologická hodnota nitrolebního tlaku ležícího člověka je 10 050 mm H₂O
- při měření na boku během lumbální punkce byly u zdravých normosteniků zjištěny hodnoty 13 637,6 mmH₂O.

Klinické příznaky hydrocefalu:

- závisí především na rychlosti vzniku a rozsahu poruchy proudění nebo vstřebávání mozkomíšního moku + na věku nemocného
- akutní uzávěr likvorových cest vede k prudké distenzi mozkových komor nad překážkou a zvýšení nitrolebního tlaku s bolestí hlavy trvalého charakteru, zvracením bez předchozí nevolnosti a následné úlevy
- posléze ke kvantitativní poruše vědomí, v krajním případě ke komatu s bradykardií
- dítě postižené hydrocefalem v období před uzávěrem lebních švů je neklidné, plačtivé, zvracející, postupně apatické; velká fontanela je napjatá, minimálně pulsující, lební švy jsou rozestouplé, žilní kresba je zvýrazněná, obvod hlavičky se zvětšuje nad fyziologické hodnoty
- pozvolna narůstající hydrocefalus se projevuje bolestí hlavy, kvalitativními poruchami vědomí, ataxií a inkontinencí v různé míře

Diagnostické možnosti hydrocefalu:

- **CT vyšetření** = dovoluje zhodnotit rozměry mozkových komor, subarachnoideálního prostoru, tzv. aktivitu hydrocefalu (hypodenzní srpky kolem čelních rohů

postranních komor odpovídající transependymálnímu prosakování likvoru), dále vyloučit do značné míry expanzivní nitrolební

- **Evansův index** = exaktní diagnóza hydrocefalu
 - tj. poměr vzdálenosti zevního okraje čelních rohů postranních komor k maximální šířce mozku v témže řezu CT zobrazení
 - norma do **0,3**
 - norma pro šíři III. komory je udávána do **3,5 mm**.
- **vyšetření magnetickou rezonancí** = přesněji ukáže aktivitu hydrocefalu, umožňuje zobrazení v axiální, koronální i sagitální rovině s precizní anatomickou orientací a detekuje nitrolební léze, které vyšetření CT unikají
 - umožňuje průkaz toku likvoru např. v aqueductus Sylvii s výpočtem a grafickým zobrazením průtokových parametrů
 - vyšetření neznamena oproti CT radiační zátěž a se zlepšením dostupnosti speciálního anesteziologického vybavení ho lze provádět také u uměle ventilovaných pacientů
- **US** = zůstává přínosem v novorozeneckém a kojeneckém věku, do doby uzavěru fontanel. Umožňuje sledování vývoje stavu u lůžka nemocného dítěte s hodnocením velikosti komor, subdurálního prostoru a detekci komorového nebo parenchymového krvácení.
- **Dopplerometrie** = možnost sledovat změnu mozkové perfúze a posuzovat nepřímo stupeň nitrolební hypertenze a funkci implantovaného drenážního systému.
- **oční vyšetření a tomografie očního terče** = určí stupeň nitrolební hypertenze.

Klasifikace hydrocefalu:

- porucha vedoucí k hydrocefalu může nastat na všech úrovních systému.

- **komunikující hydrocefalus**
 - vzniká zvýšenou tvorbou nebo sníženým vstřebáváním mozkomíšního moku bez obstrukce v likvorových cestách
- **hypersekreční hydrocefalus**
 - velice vzácně se vyskytující typ
 - v důsledku nádorového postižení – papilom či karcinom plexus chorioideus tak nenádorové hypertrofie plexu.
- **hyporesorpční hydrocefalus**
 - nejčastěji se vyskytující typ hydrocefalu
 - porucha vstřebávání může být způsobena například při sklerotických změnách arachnoideálních granulací na povrchu mozkových hemisfér následkem meningitidy, subarachnoideálního krvácení nebo úrazu.
 - další příčiny: trombózy durálních žilních splavů se sekundární žilní hypertenzí, stenóza foramen jugulare se sekundární nitrolební žilní hypertenzí u achondroplazie nebo malformace Galénovy žíly se sekundární žilní hypertenzí
- **obstrukční hydrocefalus**
 - vzniká překázkou v proudění mozkomíšního moku s typickým rozšířením nad obstrukcí
 - obstrukce se může vyskytovat kdekoliv v likvorových cestách, nejčastěji bývá v místě Sylviova aqueduktu ať již vrozenou stenózou, pozánětlivou gliózou, krvácením nebo nádory v oblasti pineální – germinom, pinealocytem či pinealoblastom.

- další místo stenózy může být ve foramen Monroe, ve III komoře mozkové – koloidní cysta, arachnoideální cysta nebo ve IV. komoře mozkové Dandy-Walkerova cysta, meduloblastom, ependymom, gliom mozkového kmene, okluse bazálních otvorů po meningitidě, subarachnoideálním krvácení a Arnold-Chiariho malformace

Specifické typy hydrocefalu:

Zevní hydrocefalus

- charakterizován rozšířením subarachnoideálních prostor, s nebo bez rozšíření mozkových komor
- vzniká nejčastěji po úrazu a může se i spontánně zhojit
- u dětí se často nazývá BESS – benign enlargement of subarachnoid spaces a nevyžaduje terapii

Normotenzní hydrocefalus

- specifický typ hydrocefalu postihující jedince ve starším věku
- typická trias obtíží: **poruchy chůze, charakteristické malými krůčky s poruchou rovnováhy, poruchu paměti se zpomalením psychomotorického tempa a močovou inkontinenci**
- **diagnóza** je stanovena na podkladě anamnézy, lumbální punkce a lumbálního infuzního testu
- **terapií** je ventrikuloperitoneální drenáž.

Pseudotumor cerebri

- postihuje převážně obézní ženy
- projevuje se bolestmi hlavy a zrakovými poruchami, bez poruch orientace a duševních funkcí
- neurologické vyšetření je normální, oftalmolog nachází edém zrakových papil, vyšetření mozkomíšního moku je normální
- tlak moku je zvýšen nad 250 mm H₂O při lumbální manometrii vleže na boku
- CT a MR nález je negativní
- terapií je opět drenážní operace

Léčba hydrocefalu:

- dosud nebyla nalezena efektivní medikamentózní léčba hydrocefalu

- **acetazolamid a furosemid** = snižují tvorbu mozkomíšního moku, avšak nedostatečně a za cenu metabolické acidózy a nedají se dlouhodobě využít
- **neurochirurgická léčba** = odstranění příčiny, pokud je to možné (resekce tumoru plexus chorioideus nebo léze působící obstrukci v likvorových cestách).
- **drenáž mozkomíšního moku z postranních mozkových komor do jiné tělní dutiny**
 - **drenážní systém/shunt**/: tvořen komorovým katétrem, ventilem a periferním katétrem
 - nejčastější typ drenážní operace je ventrikuloperitoneální shunt
 - jeho provedení spočívá v zavedení komorového katétru do postranní komory, napojení na ventil a zavedení periferní části intraperitoneálně do dutiny břišní
 - jestliže není břišní dutina vhodná pro uložení periferního katétru (infekce, nedávná břišní operace, mnohočetné adheze), je možno zavést periferní katétr do pravé srdeční síně cestou vena facialis - vena jugularis externa - vena jugularis interna
 - u dětí starších 4-5 let je popisována možnost zavést katétr do pleurální dutiny

- u dětí s nitrobřišními adhezemi, opakovanou bakteriemií a omezenou ventilační kapacitou je další možností ventrikuloureterální nebo ventrikulogastrická drenáž
- nejobávanější komplikací drenážních operací je infekce, vyžadující vyjmutí drenážního systému, zavedení zevní komorové drenáže a terapie antibiotiky
- teprve po vyhojení je možno opět zavést nový drenážní systém

- **endoskopická operační metoda léčbě hydrocefalu:**

Endoskopická ventrikulostomie třetí komory spočívá v provedení perforace spodiny třetí komory mezi infundibulárním recesem a předním okrajem corpora mamillaria

- komunikace spojuje III. komoru s prepontinní cisternou, kde je zapotřebí rozrušit arachnoideální adheze k zajištění volného proudění moku
- nejčastěji je používán rigidní endoskop, který zavádíme z trepanačního návrtnu v čelní oblasti nedominantní hemisféry do postranní komory a přes foramen Monroe do III. komory
- komunikace je vytvořena tupou preparací Fogartyho katétrem a fenestrace je dilatována balonkem na průměr 5mm. Výkon je indikován u obstrukčního hydrocefalu při překážce lokalizované v aqueductus Sylvii nebo distálně od něj. Sledování úspěšnosti operace je možné pomocí MR vyšetření se zobrazením průtoku likvoru vytvořenou komunikací. Mezi komplikace patří krvácení, které může nastat z přemostujících subdurálních cév, v. thalamostriata, perforátorů ve spodině III. komory a z bazilární tepny. Endoskopie umožňuje také ošetření nitrolebních cyst, endoskopickou plastiku aqueduktu, resekci některých intraventrikulárních tumorů nebo šetrnou cílenou biopsii.

71. RETROBULBÁRNÍ (OPTICKÁ) NEURITIS

Retrobulbární (optická) neuritis = demyelinizační postižení kmene n. II.

- vyskytuje se buď samostatně, nebo v rámci demyelinizačního onemocnění charakteru roztroušené sklerózy mozkomíšní

- nejčastěji se klinicky manifestuje:

- rychle progredující poruchou visu na jednom oku (hodiny až maximálně dny), která většinou dospěje do fáze monokulárního mlhavého vidění, vzácněji amaurózy
- někdy bolest za bulbem, obzvláště při pohybu bulbem
- papily jsou při oftalmoskopickém vyšetření většinou intaktní (obraz edému papily je extrémně vzácný)
- centrální skotom = při vyšetření na perimetru je patrný
- postižení zraku může trvat několik týdnů a postupně se upravuje

Diagnóza:

- lze nejlépe potvrdit vyšetřením zrakových evokovaných potenciálů, které prokáže demyelinizační lézi optiku i v subklinickém stadiu onemocnění nebo po subjektivní úpravě zraku

- demyelinizační lézi optiku zobrazí i vyšetření MR s aplikací gadolinia

Léčba

- stejná jako léčba roztroušené sklerózy mozkomíšní

- izolovaná optická neuritida = léčena **metylprednisolonem** podle standardních schémat, úprava bývá poměrně rychlá.

- prognóza izolované optické neuritidy je dobrá

- retrobulbární neuritis může být ale součástí i jiného demyelinizačního onemocnění CNS, a to **neuromyelitis optica (m. Devic)**.

- ❖ **binokulární porucha perimetru** – postižení zrakové dráhy od chiasmatu po zrakový kortex, přičemž dle charakteru defektu zorného pole lze lokalizovat místo léze
- ❖ **bitemporální hemianopsia** – komprese optického chiasmatu při selární expanzi (např. adenom hypofýzy) s
- ❖ **binazální hemianopsii** – zevní bilaterální komprese chiasmatu (např. oboustranným aneurysmatem a. carotis interna)
- ❖ **kontralaterální homonymní hemianopsie** – retrochiasmatické léze (tractus opticus, okcipitální lalok) na podkladě ischemie, demyelinizace či expanze
- ❖ **horní homonymní kvadrantanopsia** – léze optické radiace v temporálním laloku,
- ❖ **dolní homonymní kvadrantanopsii** – léze parietálního laloku
- ❖ **korová slepota** – výsledkem oboustranné okcipitální léze

72. NEURALGIE TRIGEMINU

- nejčastějším onemocněním, které postihuje trojklanný nerv
- rozlišujeme:
 - **primární (esenciální) neuralgii**
 - **symptomatickou (sekundární) neuralgii**
- společným znakem je neuralgická bolest v senzitivní inervační zóně nervu

Primární neuralgie:

- předpokládaná příčina = je neurovaskulární konflikt
 - nerv je po výstupu z mozkového kmene (v tzv. přechodové zóně) komprimován cévní kličkou (nejčastěji a. cerebelli inferior posterior)
- klinická manifestace:
 - záchvaty jednostranných, velmi intenzivních, šlehavých bolestí v oblasti oka, tváře nebo dolní čelisti, které trvají sekundy až minuty a opakují se i mnohokrát za den
 - nejčastější distribuce bolesti je v oblasti 2. či 3. větve n. V.
 - mezi záchvaty je nemocný bez potíží a objektivní neurologický nález je v normě
 - typická, je existence spouštěvé zóny (**trigger zone**) = místo v inervační oblasti trigeminu, jehož dotykem nebo drážděním je bolest vyprovokována
 - obava z provokace bolesti může vést až k problémům s osobní hygienou, příjmem potravy či řečí
- diagnóza: per exclusionem, v diagnostickém procesu je potřeba především vyloučit všechny možné příčiny sekundární neuralgie

Sekundární (symptomatická) neuralgie:

- příčina: způsobena drážděním nervu různými chorobnými procesy kdekoli v jeho průběhu
 - zubní afekce, stomatologické zákroky, záněty obličejových dutin
- závažné jsou afekce (nejčastěji nádory) mostomozekového koutu a báze lební
- **postherpetická neuralgie** se rozvine až u 50 % pacientů po poškození některé z větví nervu virem herpes zoster (zoster oticus se manifestuje Ramsay-Huntovým syndromem – viz n. VII., zoster ophtalmicus postihuje rohovku)
- **demyelinizační plaka** v kmeni při roztroušené skleróze je další možnou příčinou sekundární neuralgie trigeminu
- příznaky:
 - bolesti mohou (na rozdíl od esenciální neuralgie) přetrvávat i mezi jednotlivými záchvaty
 - bolesti nemají šlehavý charakter
 - nárůst je pozvolný
 - někdy jde spíše o parestézie
 - chybí spouštěvá zóna
 - často jsou provázeny hypestezií v příslušné inervační oblasti trigeminu

Farmakoterapie:

- **primární neuralgie**
 - **antiepileptika** (carbamazepin, gabapentin, pregabalin)

- **mikrovaskulární dekomprese kmene nervu** – při neúspěchu konzervativní terapie
- mezi nervová vlákna a cévu vloží teflonový implantát, sval nebo fascie
- **sekundární neuralgie**
 - spočívá v léčbě vyvolávajícího onemocnění (pokud je léčitelné) a symptomatické terapii neuropatické bolesti

73.OBRNA LÍCNÍHO NERVU

- dle lokalizace léze a klinického obrazu se obrny lícního nervu dělí:

- **centrální**
- **periferní**
- **nukleární**

Centrální paréza:

- příčina:

- léze v motorické kůře gyrus precentralis
- postižení kortikonukleárních drah: při cévních mozkových příhodách, demyelinizačních a zánětlivých onemocněních, nádorech nebo traumatech

- klinická manifestace: paréza svalů jen v oblasti dolní větve n. VII. kontralaterálně k lézi (neboť horní část jádra n. VII (zásobující horní polovinu obličeje) přijímá vlákna zkřížená i nezkřížená z příslušných kortikálních oblastí obou hemisfér)

Nukleární jednostranná obrna:

- klinická manifestace: periferní paréza

- příčina: ischemická či hemoragická pontinní léze, která kromě jádra lícního nervu většinou postihuje i kortikospinální dráhu a způsobí tak kontralaterální hemiparézu – (**Millard-Gublerův syndrom**, střední alternující obrna)

Periferní paréza:

- příčina: vzniká v důsledku postižení kmene nervu po jeho výstupu z mozkového kmene

- útlak kmene nervu v mostomozečkovém koutu (nejčastěji tumorem – neurinom n.

VIII., meningeom) až po jeho infekční postižení např. při borelióza

- klinická manifestace:

- paréza veškerého mimického svalstva na příslušné straně obličeje
- vyhlazené čelo s neschopností tvořit vrásky
- širší oční štěrbinu
- lagoftalmus (nedovírání oční štěrbinu)
- **Bellův příznak** – fyziologické synkinetické stáčení bulbu vzhůru při pokusu o zavření oka viditelné právě při lagoftalmu
- vyhlazenou nazolabiální rýhu
- pokles ústního koutku, s nadouváním tváře při dýchání (signe de la pipe)

- některé příznaky mají lokalizační hodnotu vzhledem k odstupům n. petrosus major

(ganglion geniculi), n. stapedius a chorda tympani z kmene nervu v intrakraniálním průběhu

- léze v oblasti ganglion geniculi a výše: vede ke snížené sekreci slz a vysychání rohovky

- léze pod odstupem n. petrosus major: provázena zvýšeným slzením

- postižení kraniálně od odstupu n. stapedius: vede k přecitlivělosti na zvukové vjemy (**hyperakusis**)

- při lézi kraniálně od odstupu chorda tympani: přítomna porucha vnímání chuti

(**hypogeusie**) z předních 2/3 jazyka a snížená sekrece slin

- **supratympanická suprachordální paréza** (hyperakusis + hypogeusie) = ukazuje na postižení nervu v nejproximálnější části, většinou v mostomozečkovém koutu

- **infratympanická suprachordální paréza** (hypogeusie bez hyperakusis) = lokalizuje postižení nervu do jeho střední části
- infrachordální léze: manifestuje jen parézou mimického svalstva, ukazuje na postižení kmene nervu v distální části, tj. těsně před výstupem ve foramen stylomastoideum

Bellova obrna

- označovaná také jako paréza „e frigore“, idiopatická nebo esenciální
- je nejčastější příčinou léze lícního nervu
- jedná se patrně o serózní mononeuritidu lícního nervu, který je v důsledku zánětlivého edému komprimován v kostěném Fallopiově kanále
- agens, specifické pro Bellovu obrnu nebylo dosud nalezeno
- postižení je často spojeno s reaktivací viru herpes simplex 1,2 nebo herpes zoster
- klinická manifestace:
- někdy předchází prochlazení nebo infekce
 - rychle se rozvíjí jednostranná periferní paréza lícního nervu, která během 4-72 hodin dosahuje maxima
 - bolesti za uchem – u 60 % pacientů zvláště v počátku onemocnění
- klinická diagnostika:
 - **zobrazení mozku pomocí CT, lépe MR** – v případech, kdy není jasná příčina, zejména při postižení dalších hlavových nervů, při známkách kmenové léze, nitrolební hypertenze či meningeálního syndromu
 - **vyšetření mozkomíšního moku** – při podezření na lymeskou boreliózu nebo jinou zánětlivou etiologii a také při syndromu Guillain-Barre

Léčba:

- **kortikosteroidy** = krátkodobá aplikace (7-10 dnů)
- **antivirotika** = indikováno u Ramsay-Huntova syndromu, u Bellovy obrny se názory na terapii antivirotiky různí
- lagoftalmus je potenciálním rizikem pro vznik keratitis sicca, proto je nutné preventivně chránit rohovku opakovanou aplikací očních kapek (umělých slz) a na noc krýt mastí a obvazem
- u těžkých, nelepších se paréz je někdy nutno přistoupit k arteficiálnímu uzavření oční štěrbinu sešitím okrajů víček (**tarsorafie**)
- stejného efektu lze dosáhnout **aplikací botulotoxinu do m. levator palpebrae superior** (iatrogeně navodí dočasná ptóza horního víčka)
- důležitou součástí léčby je rehabilitace
- prognóza Bellovy obrny je většinou příznivá, 70-90 % případů se kompletně upraví
- u těžkých lézí mohou během reinervace vzniknout **synkinézy** (např. zvednutí ústního koutku při snaze o zavření očí).

Ramsay-Huntův syndrom (zoster oticus)

- manifestuje se **bolestivou herpetickou erupcí v zevním zvukovodu, na bubínku, boltci, někdy i měkkém patru a jazyku**
- kromě těžkého postižení lícního nervu se mohou také vyskytovat **poruchy sluchu, tinitus a vertigo**
- faciální diparéza: při oboustranném postižení; nutno myslet na lymeskou boreliózu; v anamnéze pátráme po přisátí klíštěte nebo výskytu erytema migrans

- diagnózu potvrdí vyšetření mozkomíšního moku. To je jednoznačně indikováno také při podezření

- polyradikuloneuritida (syndrom Guillain-Barré) – indikováno vyšetření moku
- traumatické poškození n. VII. je často spojeno s frakturou pyramidy
- kraniální mononeuropatie: rozvoj periferní parézy n. VII. při diabetu
- další příčiny perif. parézy n.VII. = otitidy, nádory a operace v oblasti příušní žlázy, středouší, vnitřního ucha a v oblasti mostomozečkového koutu

Hemispasmus facialis

- onemocnění charakterizované mimovolními nepravidelnými jednostrannými kontrakcemi svalů inervovaných ipsilaterálním lícním nervem
- záškuby mohou být **spontánní**, anebo **provokované** aktivními pohyby mimického svalstva (grimasy, zavření očí apod.)
- pravidelně se záškuby objevují nejprve v oblasti m. orbicularis oculi a pozvolna se šíří na další svaly obličeje kaudálním směrem, současně s tím dochází ke zvyšování frekvence záškubů
- nejčastější příčinou faciálního hemispasmu: vaskulární komprese kmene nervu po výstupu z mozkového kmene aberantní nebo ektatickou tepnou (nejčastěji a.cerebelli inferior anterior)
- diagnóza: indikována MR angiografie
- **postparalytický hemispasmus** = vzniká někdy jako následek periferní parézy lícního nervu (Bellovy obrny)
- léčba:
 - **mikrovaskulární dekomprese kmene n. facialis**, která je účinná až u 90 % případů
 - alternativně se používá aplikace **botulotoxinu do m. orbicularis oculi**.

Idiopatický oboustranný blefarospasmus (paraspasmus facialis)

- fokální dystonie
- manifestuje mimovolním svíráním očních víček na podkladě silných dystonických kontrakcí m. orbicularis oculi
- etiologie = není zcela objasněna
- pokročilá forma onemocnění vede až k funkční slepotě
- terapie: aplikace **botulotoxinu do m. orbicularis oculi**.

74.PERIFÉRNÝ VESTIBULÁRNÝ SYNDROM

- postižení kochleární části akustické větve n. VIII. přísluší otorhinolaryngologii
- retrokochleární postižení se projeví podobně jako kochleární léze:
 - snížením sluchu (hypacusis)
 - ztrátou sluchu (anacusis) percepčního typu
- **kochleární apoplexie** = náhle vzniklá jednostranná hluchota nejčastěji cévní etiologie (a. labyrinthi odstupuje z a. cerebelli inferior anterior nebo z a. basilaris)
- **plíživě progredující hypakúza** = nejčastěji výsledkem expozice hluku, se zvyšující se četností ve vyšším věku (presbycusis)
- **neurinom akustiku** = vzácnou příčinou nedoslýchavosti (nebo jiný tumor mostomozečkového koutu)
- porucha vestibulární části nervu se manifestuje:
 - závratěmi rotačního charakteru (rotačním vertigem) s vegetativním doprovodem (nauzeou, vomitem),
 - horizontálním nystagmem s rotační komponentou
 - tonickými úchyly trupu a končetin na opačnou stranu, než bije rychlá složka nystagmu

= všechny tyto symptomy jsou součástí **periferního, tj. harmonického vestibulárního syndromu**

- periferním vestibulárním syndromem se manifestují následující klinické jednotky:

Neuronitis vestibularis

- projevuje se náhlým rozvojem periferního vestibulárního syndromu bez tinitu a bez poruchy sluchu
- ostatní neurologický náález je normální
- etiologicky se předpokládá zánětlivá afekce vestibulární části n. VIII virového původu
- má benigní průběh s úpravou do několika dnů
- dobře reaguje na kortikoidy
- herpetická afekce nervu VIII. pod obrazem Ramsay-Huntova syndromu je popsána u periferní parézy n. VII.

Benigní paroxysmální polohové vertigo

- prudká záchvatovitá rotační závrať trvající do jedné minutyň
- záchvaty jsou provokovány určitou pozicí hlavy často při otáčení se na lůžku, vstávání a uléhání
- příčina: je dysfunkce, resp. dislokace otolitů v semicirkulárních kanálcích
- léčba: spočívá v reпозиčních manévrech (**Sémontův nebo Dix-Hallpikeův manévr**)
- prognóza je dobrá, ačkoliv recidivy jsou poměrně časté

Akutní labyrintitida

- nejčastěji způsobena přestupem infekce ze středouší
- manifestuje:

- periferní vestibulární syndrom
- hypakuze
- tinitus

Meniérova choroba

- charakterizována opakovanými záchvaty rotačního vertiga s tinitem a hypakúzou
- vzniká nejčastěji ve středním věku pravděpodobně v důsledku hydroksu labyrintu
- nervus statoacusticus může být postižen traumaticky při fraktuře pyramidu nebo jiné části báze lebny
- nejčastější nádory, které postihují n. VIII.: **neurinom (schwannom)** vyrůstající z akustické části nervu a **meningeom** lokalizovaný v mostomozečkovém koutu

75.BULBÁRNÍ A PSEUDOBULBÁRNÍ SYNDROM

- kraniální nervy n. IX., X. a XI. vystupují z lebky společně ve foramen jugulare
- při chorobných procesech bývají většinou postiženy společně, často spolu s n. XII.
- jednostranná porucha postranního smíšeného systému je charakterizována: **dysfagií, dysfonií, parézou měkkého patra, poruchou citlivosti v oblasti měkkého patra, tonzily a faryngu, hypogeuzií na zadní třetině jazyka a příznakem opony** (přetažení uvuly na zdravou stranu)

1. **bulbární syndrom (periferní postižení)** - vzniká při oboustranné lézi nervů či jader n. IX. - XII.

- charakterizován: dysartrií, dysfagií, dysfonií, poklesem měkkého patra s vyhaslým dávivým a masseterovým reflexem a atrofií jazyka s fascikulacemi

- příčiny:

- cévní (kmenové ischemie či hemoragie),
- zánětlivé (AIDP, RS, rombencefalitida)
- tumorózní (meningeomy, gliomy)
- amyotrofická laterální skleróza (ALS)

2. **pseudobulbárního syndromu** (centrální postižení) = oboustranná léze kortikobulbárních drah

- na podkladě recidivujících mozkových infarktu

- klinicky se od bulbárního syndromu liší:

- nepřítomností atrofie jazyka a zvýšením masseterového reflexu
- vyskytují se známky postižení i dalších mozkových struktur (emoční a psychické poruchy, pyramidová symptomatika a extrapyramidový syndrom)

Neuralgie n. glossopharyngeus

- relativně vzácná neuralgie postihující většinou mladší pacienty než neuralgie trigeminu

- projevuje se:

- krátkými záchvaty intenzivní bolesti lokalizované v oblasti kořene jazyka, tonsily, přilehlé části zadní stěny faryngu vystřelující do zevního zvukovodu a středouší
- **trigger** = polykací akt.

- diagnostika = spočívá podobně jako u neuralgie n. V. ve vyloučení sekundarity bolestí, léčba je obdobná jako u neuralgie trigeminu.

- dlouhý extrakraniální průběh nervus vagus je příčinou jeho izolovaného postižení patologickými procesy v oblasti mediastina (tumory, restrosternální struma, zvětšené lymfatické uzliny, aneurysma vzestupné aorty)

- vulnerabilní větví n. vagus je vzestupný **n. recurrens**, který může být postižen v horní části mediastina nebo při svém průběhu v oblasti štítné žlázy, a to jak patologickými procesy, tak iatrogeně při chirurgických výkonech, především strumektomii

- při jednostranné lézi vzniká obrna hlasivek, dysfonie až afonie, při oboustranné lézi inspirační stridor a závažná dyspnoe

76. CÉVNÍ ONEMOCNĚNÍ MÍCHY

- mícha je uložena v páteřním kanále, v durálním vaku a je obklopena mozkomíšním mokem
- strukturálně je longitudinálního uspořádání
- na transversální projekci je tvořena šedou hmotou motýlovitého tvaru, která je uložena centrálně, kolem ní je bílá hmota
- kraniálně navazuje na prodlouženou míchu, směrem kaudálním přechází v míšní konus a ve výši bederního segmentu L 1/2 končí
- dále pokračují v durálním vaku jen míšní kořeny utvářené do tzv. **caudy equiny**
- **Filum terminale** představuje tenkou vazivovou strukturu spojující míšní konus s koncem durálního vaku

Klasifikace míšního postižení:

1. vrozená onemocnění a perinatálně získaná,
2. traumatická,
3. nádory,
4. zánětlivá, alergická a toxická,
5. metabolické poruchy,
6. cévní,
7. heredodegenerativní,
8. syringomyelie a syringobulbie,
9. spondylogenní cervikální myelopatie.

Cévní postižení:

Myelomalacie

- vzhledem k anatomii cévního zásobení je nejvíce ohrožena oblast hrudní míchy
- faktorem ke vzniku ischemie:

- aterosklerotické postižení přívodných míšních tepen
- hodnota systémového krevního tlaku
- možný zdroj embolizace ze srdce
- případná disekce hrudní aorty
- po ozáření v rámci postradiční myelopatie (dojde k zúžení cév)

Klinické projevy:

- **obraz transversální léze míšní** = způsobují změny od tranzitorní kořenové slabosti až po trvalé malatické ložisko
- diagnostika: prioritní vyšetření MR
- léčba: spočívá v podpoře krevního oběhu a antigregační léčbě, v případech disekce hrudní aorty nezbytně operační

Hematomyelie

- představuje krvácení do centrální oblasti míšní šedi
- manifestuje se pod **obrazem neúplné transversální léze míšní**, např. Brownovým-Séquardovým syndromem
- příčina: jako následek traumatu v oblasti zad.
- aj s odstupem několika dnů se objevují lokální bolesti spojené s motorickými a senzitivními projevy
- likvor je zpravidla krvavý nebo xantochromní, lézi zobrazí nejlépe MR techniky

- spontánní hematomyelie: vždy suspektní z arteriovenózní malformace nebo spinálního angiomu, povětšinou v oblasti thorakolumbálního přechodu

Epidurální spinální hematom

- způsobuje kompresi míchy s **obrazem transverzální léze míšní**
- příčina: spontánně po námaze, predisponovaní jsou jedinci s antikoagulační léčbou, raritně jako iatrogenní komplikace lumbální punkce

Arteriovenózní míšní malformace a zkratky

- mohou imponovat jako malacie či ložisko demyelinizace
- zkratky jsou více lokalizovány v dolní bederní krajině a ve dvou třetinách jsou v intradurálním prostoru
- klinické příznaky: většinou mezi 2. a 4. dekádou života; vznik je náhlý, ale i pozvolna progredující; časté jsou poruchy močení + příznaky úplného nebo jen parciálního míšního přerušení
- diagnostika: MR a spinální angiografie.
- likvor: je pleocytóza a zvýšená celková bílkovina.
- dif.dg. = je vůči virové myelitidě, míšní expanzi; u průběhu s atakami a remisemi je nutno vyloučit roztroušenou sklerózu mozkomíšní (RSM)
 - lokalizace postižení je na rozdíl od atak u RSM vždy ve stejné výši
- léčba: u malých nekrvácějících malformací volen konzervativní postup, u krvácějících lézí pak operační techniky s upřednostněním mikroskopických technik a endovaskulárních přístupů embolizace přírodních cév

77. MÍŠNÍ TRAUMATA

Transverzální míšní léze

- představuje úplné přerušení míchy.
- Klinicky dle výše léze stanovujeme spastickou paraplegii nebo kvadruplegii s poruchou cití pro všechny kvality

Míšní komoce

- charakterizují příznaky transversální léze míšní, nejčastěji z oblasti cervikálního nebo thorakolumbálního přechodu
- vznikají kombinované senzomotorické příznaky, které plně regredují v průběhu několika desítek minut, maximálně do 24 hodin

Míšní kontuze

- dochází ke strukturálním změnám na míše
- nejčastěji je to důsledkem dislokované fraktury obratle, herniací meziobratlové ploténky nebo subluxací míšního segmentu.
- predisponovanými místy k traumatu jsou segmenty **C 5, Th 4, Th 10 a L 1**, což je dáno cévním zásobením
- dle rozsahu traumatického poškození také registrujeme deficit nervových struktur až do rozsahu transversální léze míšní
- nejspolehlivější diagnostickou metodou je MR
- CT lépe zobrazí případné traumatické změny na páteřním skeletu
- léčba = zaměřena na možnost neurochirurgické intervence
- diskutovanou součástí léčby akutní fáze míšních traumat je účinnost bolusového intravenózního podání kortikoidů v gramových dávkách ihned po zjištění míšního poškození (v posledních léčebných doporučeních již neobjevuje)

Myelomalacie

- vzniká po traumatu v důsledku sekundární insuficience krevního oběhu zásobujícího míchu. Objeví se často s latencí několika hodin až dnů. Velmi často je spojena se vznikem syringomyelie vznikající kraniálně od poškozeného segmentu.

Hematomyelie

- představuje míšní krvácení vzniklé v důsledku pádu na záda je lokalizováno především v oblasti dolní krční míchy
- klinicky se jedná o **neúplné transversální léze míšní**
- potřeba velké obezřetnosti u pacientů léčených antikoagulanty, s anamnézou traumatu a míšními projevy

Léze conus medullaris

- projevuje se poruchami svěračů a sexuálních funkcí spojenými s poruchami cití v typickém areálu
- motorika bývá intaktní až na parézy hýžďových svalů
- při vyšetření zjišťujeme absenci bulbokavernózního reflexu

Léze caudae equinae

- vzniká v důsledku traumatických luxací meziobratlových plotének od segmentu L1/2 distálně
- klinicky se jedná o bolestivý stav vedoucí k motorickým, senzitivním a svěračovým projevům

- registrujeme chabé parézy distálních svalů nohou, je přítomna porucha cití pro všechny kvality perianogenitálně a na vnitřní straně stehien. Jsou přítomny poruchy svěračů a sexuálních funkcí

Whiplash injury

- jedná se o postižení krčního úseku páteře navozeného prudkou akcelerací hlavy a následnou decelerací, ponejvíce při dopravní nehodě
- projevy: od bolestí hlavy a krční páteře, společně s bloádou krční páteře, iritacemi do horních končetin; časté jsou také vegetativní příznaky a psychické obtíže, které výrazně ztěžují somatické příznaky postiženého
- zobrazovací metody většinou nepřinášejí strukturální změny

Diagnostika: opírá se zejména o rychlé zobrazení struktur, obsolentní je pouhé zobrazení pomocí rentgenu, také neurologické vyšetření je prováděno až po zobrazení

- zobrazovací metody: CT vyšetření páteře stran lokalizace a případné dislokace obratlů; k verifikaci postižení měkkých struktur meziobratlových plotének, samotného míšního postižení nebo krvácivých komplikací v páteřním kanále je nespolehlivější vyšetření pomocí MR.

Léčba: vždy nutná konzultace neurochirurga s případnou indikací operační intervence se stabilizací postiženého segmentu a odstraněním míšního útlaku. V dalším vývoji je nutno se zaměřit na intenzivní fyzioterapii na specializovaném pracovišti spinální jednotky a následné dlouhodobé rehabilitaci s cílem zařazení pacienta do normálního běhu života, jeho vyrovnání se s případným hendikepem snížené pohyblivosti a nastavením sociální podpory.

78. SPONDYLOGENNÍ CERVIKÁLNÍ MYELOPATIE

- postižení, které je způsobeno růstem osteofytů dorzálním směrem do páteřního kanálu
- při současné kombinaci primárně úzkého páteřního kanálu nebo současnou přítomností výhřezu meziobratlových plotének zejména v rozsahu C4-7 se klinicky objeví:
 - bolesti v oblasti krční páteře
 - doprovázené kořenovými iritacemi do horních končetin
 - postupnou kořenovou svalovou slabostí
 - míšní postižení se slabostí dolních končetin a objektivním nálezem spastické paraparézy dolních končetin (pokročilá cervikální spondylóza)
- patogeneze: uplatňuje se jednak přímý mechanický útlak míchy dorzálními osteofyty a dále vliv redukce cévního zásobení z a. spinalis anterior
- prvotní diagnostika = založena na nativním RTG snímku krční páteře ve dvou projekcích se stanovením šíře páteřního kanálu
 - patologická je šíře páteřního kanálu **menší než 10 mm**
- k ozřejmění funkčnosti pyramidové dráhy se využívají **motorické evokované potenciály (MEP)**, které jsou vysoce senzitivní při průkazu postižení
- k zobrazení strukturálních změn je metodou první volby vyšetření MR
- léčba = spočívá v neurochirurgické intervenci
 - pozitivní efekt operace je více sledován u mladších jedinců, kde není významná cévní složka na vzniku obtíží a dále je výsledný efekt v korelaci s tíží funkčního deficitu na předoperačním vyšetření pomocí MEP

79. NEUROLOGICKÉ PORUCHY SPOJENÉ S VÝVOJEM

Úvod:

- vývoj mozku probíhá prenatálně i mnoho let i postnatálně
- vývoj spočívá ve změnách mozkových struktur; v propojení, růstu a rozvoji neuronálních sítí a vývoji mozkové neurotransmise a neuromodulace = vše je pod kontrolou genů, ale i proteinů, hormonů a metabolismu
- vše je navíc pod jedinečným vlivem prostředí, kterému je každý jedinec od narození vystaven = environmentální vlivy rovněž významně modulují výsledné chování i vlastní fenotyp

Základní koncepce vývojové diagnózy:

- vývoj probíhá ve čtyřech oblastech:
 - a) vývoj jemné a hrubé motoriky
 - b) vývoj řeči v expresivní i recepční složce;
 - c) vývoj v oblasti sociální a emocionální s podílem složky schopností adaptace, komunikace a kognice; d) kognitivní vývoj se složkami zrakové percepce, visuo-motoriky, schopností a dovedností pro řešení problému
- vývoj lze predikovat u normálně se vyvíjejícího dítěte
- vývoj hrubé motoriky probíhá ve směru kranio-kaudálním
- vývoj jemné motoriky má medio-laterální směr
- vývoj postupuje od generalizovaných a reflexních odpovědí k mnohem specifitějším a účelnějším odpovědím
- **vývojový kvocient** – měřítkem rychlosti vývoje v určité oblasti; vypočítá se podílem
$$VQ = (\text{vývojový věk} / \text{chronologický věk}) \times 100$$
(hodnota VQ menší než 70 jedná se o vývojové opoždění)
- **intelligenční kvocient** – měřítkem kognice nebo inteligence; vypočítá se podílem:
$$IQ = (\text{mentální věk} / \text{chronologický věk}) \times 100$$
- měří se s pomocí standardizovaných testů
- testování dětí do 5 let věku není spolehlivé
- odchylku od normálního vývoje označujeme:
 - a) opoždění
 - b) regres
- **globální opoždění** = významnou odchylku ve dvou a více oblastech
- cílem je identifikace dětí, které mohou mít opožděný vývoj. Pomocí vývojového screeningu určíme děti, které mají riziko rozvoje neurovývojového onemocnění + specifikovat neurovývojovou poruchu a určit, pokud lze, její etiologii

Neurovývojová onemocnění (neurodevelopmental disability - NDD)

- široká skupina chronických chorob, které začínají během procesu vývoje od koncepce až do věku kolem 22 let a trvají po celý život jedince
- podstatou je základní deficit ve vývoje mozku vlivem genetických, prenatálních, perinatálních, metabolických a dalších faktorů
- hlavní okruhy neurovývojových onemocnění:
 - a) poruchy intelektu;
 - b) poruchy učení;

- c) poruchy komunikace;
- d) choroby spektra autismu;
- e) poruchy neurobehaviorální;
- f) choroby neurogenetické;
- g) choroby neurometabolické;
- h) choroby neuromuskulární;
- i) dětská mozková obrna;
- j) sekundární poruchy neuromotorické;
- k) poruchy sensorické;
- l) disability při chronických chorobách;
- m) traumatické mozkové léze;
- n) úrazy míchy.

- péče o pacienty s neurovývojovým onemocněním je celoživotní; většina se dožívá dospělosti

WHO = Mezinárodní klasifikaci funkcí, disability a zdraví

- tvoří ji tři kategorie: tělesná funkce a struktura, aktivita a participace.
- představuje kostru pro hodnocení disability
- jedná se o klasifikaci funkce
- disabilita = definovaná snížením funkčních schopností na úrovni těla, jedince nebo společnosti, která vzniká, když občan se svým zdravotním stavem (zdravotní kondicí) setkává s bariérami prostředí.
- diferenciální diagnosa vylučuje ADHD (attention deficit/hyperactivity disorder), sensorické poruchy, dyspraxii (developmental coordination disorder - DCD), mentální retardaci a hraniční funkčnost intelektu. Je třeba vyloučit poruchy zraku a sluchu

Retardace vývoje psychicky a motoriky

- mají raný začátek, chronický průběh a postihují kognitivní, hybné, řečové a sociální schopnosti s významným a trvalým vlivem na vývoj jedince

Diagnostika:

- vždy děláme s vědomím široké variability norem a vysoce individualizovaných vývojových trajektorií; stanovení diagnózy často vyžaduje určitý čas a nelze ji většinou udělat při prvním klinickém vyšetření
- správná diagnostika je hlavním předpokladem pro poskytnutí odpovídající léčby a péče

Mentální retardace:

- disabilita charakterizovaná omezením intelektuálních funkcí a adaptivního chování v oblasti koncepčních, sociálních, praktických a adaptivních dovedností
- projevuje se obtížemi v individuální schopnosti provádět (poruchou), v možnosti provádět (omezením aktivity) a v příležitosti k činnosti (omezením participace)
- definována významným opožděním ve dvou z těchto oblastí: hrubé a jemné hybnosti, v kognici, řeči, v osobních i sociálních činnostech a v aktivitách denního života.
- poměr výskytu chlapců a dívek je 1,4:1.
- pro hodnocení postupu intelektových a neurovývojových schopností i celkového chování slouží různé testy (např. stanovení intelektové úrovně standardizovaným intelektovým souborem WISC – III).

Klinická diagnostika:

- spočívá v kombinaci screeningových metod a specifických diagnostických testů indikovaných podle známek a příznaků pacienta
- začíná se podrobným klinickým vyšetřením
- při suspekci na určitou diagnosu se indikují cílené testy (zobrazení MR při asymetrickém nálezů, testy metylace u Angelmanova syndromu)
- pro druhé pacienty se používá diagnostická schémata (např. vyšetření karyotypu a chromozomálních změn při syndromech mikroleleci)
- při mírném postižení se vylučuje syndrom fragilního chromozomu X.
- u těžce postižených dívek se testuje Rettův syndrom
- dalším krokem je obsažený screening metabolických vad a následné testy podle zvažovaných specifických diagnos
- **MR-spektroskopie** (umožnila detekci rozmanitých malformací mozku)
- **zobrazení tenzorů difuze magnetickou rezonancí (diffusion tensor imaging – DTI)**
 - měří integritu bílé hmoty v souvislosti s detekcí změn difuzivity molekul vody v mozku
- **proteomika**
- mentální retardaci lze klasifikovat podle typu příčiny na:
 - prenatalní
 - perinatální
 - postnatální
 - neurčitelnou
 - genetické + chromozomálně (najrozsiahejšie)

Genetické příčiny:

Syndrom fragilního X-chromozomu (FRAXA, syndrom Martinův-Bellové)

- nejčastější příčiny mentální retardace
- výskyt zhruba 1 případu syndromu na 4000 chlapců
- způsobený inaktivací genu FMR1 v oblasti Xq27.2 =důsledkem je vznik fragilního místa (fragilitou) v subterminální části dlouhých ramen na pohlavním chromozomu X
- FMR1 protein se podílí na transportu mRNA a na regulaci tvorby proteinu PSD-95 s řadou funkcí při tvorbě synapsí na dendritech neuronů CNS
- typické dysmorfické rysy:
 - protaženou a úzkou tvář s prominující bradou
 - velké ušní boltce
 - makroorchidizmus
 - kloubní hyperextensibilita
 - 20 % má epilepsii (nejčastěji s komplexními parciálními záchvaty)

Syndrom fragilního X chromosomu s tremorem/ataxií (FXTAS)

- u dospělých
- progresivní onemocnění související s premutací ve FMR1-genu
- charakteristické příznaky:
 - tremor
 - ataktické chůze demence

- parkinsonizmus
- neuropatie
- autonomní dysfunkce

Dif.dg.memntální retardace:

- vyšetření dítěte začíná podrobnou anamnézou
- ptáme se mimo jiné na záchvaty, vomitus

Neurologické vyšetření

- zahájíme pečlivým pozorováním dítěte již při sestavování anamnézy
- vlastní vyšetření je většinou limitované schopnostmi dítěte (např. je zkrácená pozornost, omezené porozumění i spolupráce)
- zaměření na objektivní neurologický nálezn, zejména na ataxii a výskyt mimovolních pohybů
- věnujeme také pozornost očním, kožním a vlasovým abnormalitám, distribuci tuku, vzrůstu, odoru, poruchám sluchu a výskytu hepatosplenomegalie
- pomocná vyšetření detekují periferní neuropatii či neuronopatii, metabolickou acidózu.
- péče o pacienty s mentální retardací je multidisciplinární (fyziatři a fyzioterapeuti, ergoterapeuti, logopedové, foniatři, oftalmologové, psychologové)
- pro zlepšení kvality života se péče zaměřuje i na komorbiditu = psychiatrické poruchy, epilepsie, poruchy spánku, poruchy sluchu a zraku, poruchy nutriční

Regres kognitivních a hybných funkcí:

- ***progresivní encefalopatie (PE)*** = choroby s postupnou ztrátou funkcí kognice se také nazývají
 - řadíme k nim také infekční, zánětlivá, toxická či onkologická onemocnění centrálního nervového systému
 - průběh je subakutní až chronický
 - poměrně vzácná onemocnění
- ***dědičné metabolické poruchy nebo neurodegenerativní choroby*** = o genetické PE
 - rozdělujeme je do tří skupin:
 - a) symptomy jsou způsobeny akumulací látek před defektním enzymem – projevují se u kojenců a dětí;
 - b) symptomy souvisí s nedostatečnou tvorbou energie pro činnost mozku – jsou časté kongenitální dysgeneze mozku;
 - c) nedostatečný katabolismus komplexních molekul vede k jejich stěrádání – jsou i somatické změny; řadí se sem i poruchy metabolismu komplexních molekul (peroxisomy, glykosylace a cholesterol).
- ***progresivní atrofie bez specifických defektů*** řadíme k neurodegeneracím

Diagnostika PE:

- zahrnuje podrobnou anamnézu a neurologické i vývojové vyšetření
- suspekci na PE budí zejména:
 - a) postupná ztráta již získaných vývojových či intelektových schopností
 - b) rozvoj neurologických projevů a příznaků, které následují po období normálního růstu a vývoje
- pozdější začátek a rychlou

- stanovení specifické diagnózy je velmi důležité = umožňuje stanovit léčbu a prognózu, anticipovat a léčit komorbiditu, zahájit genetické poradenství se stanovením rizik a s možností prevence
- jako první je třeba identifikovat nebo vyloučit všech léčitelných příčin pacientových příznaků
- k pomocným metodám také patří zobrazovací vyšetření, elektrofyziologické testy i tkáňové biopsie

Léčba:

- specifická léčba dostupná jen u několika nemocí
- u více než poloviny případů ani nelze etiologickou diagnózu stanovit

Porucha pozornosti s hyperaktivitou (attention deficit/hyperactivity disorder – ADHD)

- nejčastějším neurovývojovým onemocněním
- vyskytuje se u 5-12 % dětí
- základní znaky:
 - impulzivita v chování
 - začíná v časném dětství, zvyrazňuje se ve školním věku
 - je přetrvávající; tj. s nejméně šesti měsíčním výskytem
 - u 40-60 % pacientů ADHD přechází do dospělosti
 - může se skrývat pod méně charakteristickými projevy: depresí, úzkostnou poruchou nebo poruchou osobnosti
- u neléčené ADHD je zvýšené riziko výskytu poruch chování, delikventního jednání a abúzu návykových látek
- pacientů s ADHD přibývá, ale pravděpodobně se jedná spíše o zlepšení diagnostiky než o skutečný nárůst této poruchy
- tři základní podtypy: (podle DSM-IV z r. 1994)
 - a) s převládající poruchou pozornosti
 - b) s převládající hyperaktivitou a impulzivitou
 - c) smíšený typ
- v ČR podle MKN-10 (10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí)
 - ADHD odpovídá diagnóze: „porucha aktivity a pozornosti“ nebo „hyperkinetická porucha chování“ s lehčími poruchami chování
- standard péče: pedopsychiatrické vyšetření a následná léčba
- neurologické vyšetření: zhodnocení elektroencefalografického (EEG) nálezu, vyloučení epilepsie, jiných neurologických onemocnění spojených s příznaky ADHD včetně poruch spánku jako možného podkladu nepozornosti a hyperaktivity
- je častější u chlapců (3-9 : 1)
- výskyt u dospělých je 1-4 % s poměrem obou pohlaví 1 : 1.

Etiologie ADHD:

- pravděpodobně multifaktoriální
- na vzniku se podílí genetická predispozice a vlivy vnějšího prostředí
- podkladem je odchylná maturace CNS
- tyto příčiny vedou k dysfunkci zejména prefrontálního laloku a bazálních ganglií (především frontální kůry a bazálních ganglií, spojené s narušenou rovnováhou některých neurotransmiterů (zejména dopaminu a noradrenalinu))

- **porucha ve fronto-striato-thalamo-kortikálním okruhu:** vede k postižení exekutivních (seberegulujících) funkcí a k základním klinickým projevům — nepozornosti, hyperaktivitě a impulzivitě

- důkazem katecholaminové hypotézy je zlepšení příznaků ADHD při léčbě stimulancií a druhými léky, které zvyšují dopaminergní a noradrenergní přenos (atomoxetin, tricyklická antidepresiva).

1. genetická predispozice (polygenní dědičnost)

- úloha dopaminu v patogenezi ADHD:

- dopaminový transporter DAT1 zabezpečuje zpětné vychytávání dopaminu ze synaptické štěrbiny

- dopaminový receptor D4 ovlivňuje postsynaptické působení dopaminu

2. vnější faktory

- expozice alkoholu a kouření během těhotenství

- nízká porodní hmotnost

- úrazy hlavy v časném postnatálním období

- okrajově i vliv toxinů prostředí (olovo, umělá barviva v potravinách, působení radioaktivity)

Klinické nálezy:

- dochází k narušení exekutivních seberegulujících kognitivních funkcí

- poruchu pozornosti lze chápat jako důsledek nedostatečné inhibice při lézi inhibičních mechanismu

- hyperaktivita
- poruchy pozornosti a impulzivita – jsou klinickým vyjádřením této léze
- nejsou schopni potlačit rušivé myšlenky a podněty, odložit akci a odměnu, podřizovat své chování vnitřní kontrole
- mají problémy s výběrem informací a s jejich dalším zpracováním.
- impulzivita, nízká frustrační tolerance, hledání nových podnětů
- hyperaktivita = neřízená, nadměrná, až bezúčelná pohybová aktivita, trvalý hlasový a pohybový neklid.

- často je patrná porucha pohybové koordinace a poruchy v oblasti percepční (ve vizuomotorické koordinaci, taktilní, sluchové a zrakové diskriminaci)

- příznaky impulzivity a hyperaktivity se většinou projevují nebo zhoršují v situacích, které postrádají dojem novosti a vyžadují soustředěnou pozornost či duševní úsilí

Klinické příznaky ADHD v závislosti na věku:

- klinické příznaky se mění během dětství a dospívání v návaznosti na postup vývoje mozku

- v kojeneckém období: dítě má poruchu základních biorytmů = špatně spí, má přehozený a narušený spánek

- potřeba jídla je častá a nepravidelná s ublinkáváním

- nápadná dráždivost, častý pláč

- psychomotorický vývoj bývá nerovnoměrný (například vynechá lezení, dříve se postaví, než posadí)

- v batolecím a předškolním věku: začíná se projevovat nadměrná pohybová aktivita

- děti jsou neklidné, střídají činností

- hůře se soustředí, nevydrží sedět na místě

- afektivní labilita se záchvaty vzteku a nepřízřusivost

- tendence k destruktivním hrám

- dlouho přetrvává období vzdoru
- problémy se sebeobsluhou
- méně obratné; potíže s usínáním; trvá noční pomočování
- ve školním věku: obraz ADHD krystalizuje do své charakteristické podoby
 - nevydrží sedět v lavici a být potichu, vyrušuje
 - není schopno dokončit úkol, naplánovat si činnosti
 - zapomínají pomůcky; neposlouchají instrukce, obtížně se zapojují do hry, která vyžaduje dodržování pravidel
 - společenské projevy jsou nepřiměřené věku, familiární, nevhodné situaci
 - jsou negativistické, nerespektují autority, mají problémy v navazování vztahů
 - dosahují horších školních výsledků, než by odpovídalo jejich intelektu (tzv. mimointelektové selhání)
 - vážné rozlišení pravé a levé strany, rozlišení mezi celkem a částí, rozlišení velikosti a vzdálenosti
 - **asi u poloviny dětí i dochází ke spontánnímu ústupu hyperaktivity před dosažením puberty, obvykle kolem 12. roku**
- v dospívání a dospělosti: ADHD přetrvává u 40-60 % pacientů, ale příznaky se mění
 - hyperaktivita ustupuje do pozadí anebo se projevuje jako pocit vnitřního neklidu
 - přetrvává nepozornost a impulzivita
 - jedinci zřídka dokončí vysokou školu (6-10 %) a zastávají nižší postavení v práci (70-80 %)
 - emoční nevyzrálость provází časté pocity nudy a rozlady
 - porucha sociální adaptace (až 50 %) = vzhledem k impulsivnímu chování
 - zvýšené riziko abúzu návykových látek (20-30%)
 - riziko rozvoje poruch chování s vyhledáváním různých rizikových „adrenalinových“ činností a aktivit s delikventním jednáním (60-75 %)
- rizikové faktory pro rozvoj perzistentní formy ADHD
 - výskyt agresivity a poruch chování v časném věku
 - nízký intelekt
 - vzdorovitost vůči dospělým
 - chudé vztahy s vrstevníky

Komorbidity:

- ADHD často se kombinují další onemocnění
- přítomnost komorbidit zhoršuje prognózu a představuje zvýšené riziko přetrvávání ADHD do dospělosti
- především druhé psychiatrické poruchy, vývojové poruchy učení a motoriky, tiky.
 - opoziční porucha chování
 - úzkostná porucha
 - vývojové poruchy učení a motoriky
 - depresivní porucha
 - bipolární a obsedantně-kompulzivní porucha
 - deprese (50 %)
 - poruchy osobnosti (25 %)
 - poruchy spánku (50-60 %) = mohou zhoršovat hyperaktivitu a nesoustředěnost

- ADHD je také nejčastější neurovývojovou komorbiditou u dětí s epilepsií = výskyt ADHD u epilepsie se uvádí 20-40 % - nejvíce se s ADHD pojí epilepsie frontálního laloku a benigní dětská epilepsie s rolandickými hroty; z generalizovaných epilepsií zejména dětské absence
- **antiepileptika** mohou zlepšovat příznaky ADHD, a naopak pacienti s epilepsií profitují z léčby ADHD.

Vyšetření a diagnostika ADHD:

- klinický behaviorální a vývojový syndrom
- diagnostika je proto pouze fenomenologická, nikoliv etiologická
- opírá se o klinický obraz a splnění kritérií DSM-IV nebo MKN-10
- diagnózu stanovuje dětský psychiatr na základě podrobného klinického vyšetření dítěte a pohovoru s rodičem
- lze využít dotazníků a škál, včetně doplnění údajů od učitele (např. škála Connersové pro rodiče a učitele
- psychologické vyšetření
- **Wechslerova inteligenční škála (WISC-III)** představuje základní nástroj diagnostiky ADHD.
- používají se speciální testy pro posouzení pozornosti (např. test cesty, číselný čtverec), hodnotí se sluchové a zrakové precepční schopnosti (zkouška sluchové analýzy nebo diferenciací, reverzní test), motorické a vizuomotorické schopnosti (obkreslování tvarů, kresba postavy). Pro vyšetření exekutivních funkcí, zejména paměti, slouží také např. Rey-Osterriethova komplexní figura nebo paměťový test verbálního učení

Neurologické vyšetření

- při vyšetření dítěte s příznaky ADHD
- posuzuje vývojové schopnosti, vylučuje epilepsii a jiná neurologická onemocnění, hodnotí EEG nálezy
- neurolog je často první odborný lékař, který dítě s ADHD vyšetřuje.
- řada dětí s ADHD navíc zůstává ve sledování dětského neurologa pro neurologické komorbidity (zejména pro epilepsii, poruchy spánku, bolesti hlavy). Neurolog představuje důležitou součást multidisciplinárního týmu pečujícího o pacienty s ADHD
- při neurologickém vyšetření mohou být patrné tzv. **drobné neurologické příznaky (soft signs)**:
 - poruchy okulomotoriky (neplynulé sledování, strabismus)
 - mozečkové příznaky (porucha jemné i hrubé motoriky — vážné koordinace prstů, souhyby při chůzi, poskoky).
 - neklidná statická inervace na končetinách (choreiformní dyskinézy ve výdrži)
 - asymetrie reflexů či pozitivní pyramidové jevy iritační

Nálezy na EEG

- u 30-90 % dětí jsou difúzní nespecifické abnormality: vzhledem k věku zpomalená základní aktivita nebo výskyt pomalých vln biokcipitálně.
- epileptiformní projevy má 6-30 % dětí s ADHD = zejména fokální; je častější výskyt rolandických hrotů.

Diferenciální diagnostika

- důležité je odlišení epileptických záchvatů typu absencí nebo temporálních záchvatů a frontální epilepsie
- příznaky ADHD někdy předcházejí rozvoji neurologické symptomatiky u vzácných neurometabolických chorob
- doprovázejí tuberózní sklerózu a neurofibromatózu I. typu a různé genetické syndromy

- vyskytují se jako součást poruchy sluchu a zraku nebo obrazu poruch funkce štítné žlázy.
- léky (např. antiepileptika a antihistaminika) ovlivňují kognitivní funkce a chování
- u starších dětí a adolescentů přichází v úvahu zneužívání návykových látek
- v diferenciální diagnostice je nutné vyloučit jiná psychiatrická onemocnění, která jsou navíc často komorbiditou ADHD
- největším problémem může být odlišení bipolární afektivní poruchy
- projevy ADHD mohou napodobovat primární poruchy spánku, především obstrukční spánkovou apnoei, syndrom neklidných nohou a periodické pohyby končetinami ve spánku
- příznaky hyperaktivity mohou být patrné také u pacientů s autismem a s mentální retardací

Léčba a péče o dítě s ADHD:

- potřeba časně diagnostiky i včasná léčba ADHD
 - komplexní
 - multidisciplinární
- zaměřuje se na pacienta, na rodinné i školní prostředí
- spočívá v kombinaci farmakoterapie, psychoterapie a s režimových opatření
- nutná je vždy edukace
- děti mají mít speciální vzdělávací program, odlišně strukturované prostředí, případně odlišný systém klasifikace.
- **psychoterapie**, která pomáhá z dlouhodobého hlediska modifikovat chování dítěte
- dobře se uplatňuje **kognitivně-behaviorální terapie** při rodinné psychoterapii
- **léčba spánkové poruchy** může odstranit nebo zmírnit příznaky ADHD.
- nejlepší výsledky jsou při kombinaci farmako- a psychoterapie (kombinace snižuje nezbytnou dávku léků, a tím omezuje nežádoucí účinky)

Farmakoterapie:

- **psychostimulancia** = léky první volby jsou
 - **metylfenidát** = selektivně se váže na dopaminový transportér. Zabraňuje zpětnému vychytávání dopaminu. Navíc má určitou afinitu k transportéru noradrenalinu. Příznivě ovlivňuje všechny základní příznaky ADHD. Úvodní dávka ve školním věku **je 5 mg 1-2 krát denně**. Po týdnu se zvyšuje o 5-10 mg s pečlivým vyhodnocováním efektu. Zlepšení se objevuje již během prvního týdne. Nedojde-li ke zlepšení do jednoho měsíce, doporučuje se léčbu ukončit. Léčivo je možné vynechávat během víkendů nebo prázdnin
 - **NÚ**: nespavost, bolest hlavy a břicha, nechutenství, úbytek na váze, někdy dráždivost a plačtivost
 - během léčby se doporučuje sledovat výšku a váhu.
 - dětem v předškolním věku se léčivo podává jen při výskytu závažných příznaků (dávka se pohybuje mezi 2,5-30 mg/den nebo 0,15-1 mg/kg s opatrným titrováním dávky)
 - po šesti měsících se vyhodnocuje účinek, neboť v této věkové skupině mohou příznaky vymizet

Methylfenidát je kontraindikován u dětí s kardiovaskulárním onemocněním (s poruchami rytmu, kardiomyopatií) a s výskytem náhlých úmrtí v rodinné anamnéze

- opatrnosti je potřeba u výrazné deprese a úzkosti, anorexie a lékové závislosti
 - **atomoxetin** (Strattera) = působí na noradrenergický systém; inhibuje presynaptický noradrenalinový transportér

- léčba se zahajuje dávkou **0,5 mg/kg/den** a postupně se zvyšuje na dávku 1-1,2 mg/kg/den. Plný účinek léčby se dostavuje až po 4. až 6. týdnu podávání.
- má kontinuální efekt 24 hodin, tj. i ve večerních hodinách s přetrváváním do rána dalšího dne
- prokázal účinnost také v případech ADHD s některými komorbiditami, které metylfenidát může i zhoršit
- má přednost při drogové závislosti nebo při anxietě, poruše opozičního vzoru a tikové chorobě
- osvědčuje se také při poruchách spánku, zkracuje délku usnutí
- **NÚ**: sucho v ústech, nespavost, nauzea, nechutenství, obstrukce
- **tricyklické antidepresiva**: inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo bupropionu
 - podávají se zejména při komorbidní úzkostné poruše, depresi nebo obsedantně-kompulzivní poruše
 - **NÚ**: na kardiovaskulární systém (arytmie, riziko náhlého úmrtí) = doporučují se vstupní a kontrolní elektrokardiografická vyšetření v průběhu léčby
 - **bupropion** – monocyklické antidepresivum
- **atypické neuroleptikum – risperidon** = pacientů s poruchami chování se osvědčilo
 - používá se nejčastěji jako přídatná léčba k metylfenidátu. Do hmotnosti 50 kg se počáteční dávka 0,25 mg/den postupně zvyšuje do 1-2 mg/den
- **modafinil** = vzhledem k riziku kožní hypersenzitivity a neuropsychiatrických poruch je v současnosti jeho jedinou indikací narkolepsie.

Vývojová dyspraxie („clumsy child syndrome“)

- označuje poruchu provádění naučených komplexních pohybových činností
- není přítomná jiná porucha motoriky (neuromuskulární ani intelektuální), která by vysvětlila nízkou kvalitu provedení dané činnosti
- jde o vývojový problém = dítě nemá k dispozici mechanismy nutné pro správný vývoj praxe
- děti s takovou poruchou vypadají stejně jako jejich vrstevníci, avšak doma i ve škole mohou mít závažné problémy
- označuje se jako „skrytý handicap“.
- dítě s dyspraxií nevykazuje takovou zručnost, jakou bychom od něj v jeho věku očekávali
- mají signifikantní poruchu motorické koordinace
- prevalence kolem 5-6 % v populaci školních dětí (2 % postižena těžce)
- častější výskyt se udává u chlapců než děvčat (nejméně třikrát až čtyřikrát)
- rizikové skupiny: předčasně narozené děti a děti s extrémně nízkou porodní hmotností (až 16% výskyt)

Diagnostická kritéria:

Kritérium A	Motorická koordinace je značně pod úrovní, než jakou bychom u dítěte očekávali vzhledem k jeho věku a relativním možnostem (inteligenci).
Kritérium B	Porucha koordinace významně a trvale narušuje každodenní aktivity.
Kritérium C	Priznaky se objevují v raném vývojovém období.
Kritérium D	Hybné deficity, které nejsou lépe vysvětleny postižením intelektu, zrakovým poškozením nebo jiným neurologickým onemocněním ovlivňujícím pohyb (např. mozková obrna, svalová dystrofie, degenerativní onemocnění).

-problémy s kontrolou pohybu se často kombinují s jinými ne-motorickými poruchami (komorbiditami) :

- porucha pozornosti
- hyperaktivita (samostatně nebo v kombinaci; ADHD, ADD)
- autismus
- specifické poruchy učení (zejména dyslexie)
- specifické poruchy řeči

- spojení je mezi DCD a ADHD = vzhledem k těsnému propojení těchto poruch a nejasnostem, kterou poruchu lze považovat za primární, vznikl v severských zemích koncept **DAMP** (Deficits in attention, motor control, and perception)

-spojuje projevy ADHD a DCD

Projevy:

- funkčně manifestuje ve všech aspektech denního života
- neobratnost postihuje běžné denní činnosti, práci ve škole, hru i sport
- problémy mohou být v řadě oblastí (např. v motorice, sebeobsluze, volnočasových aktivitách)
- dítě selhává v dosahování vývojových motorických „milníků“
- nácvik nových pohybových dovedností dítěti trvá neúměrně dlouho
- obecně lze motorický projev těchto dětí charakterizovat jako konzistentně pomalejší, méně precizní a více proměnlivý v porovnání s jejich vrstevníky = „**patologická nešikovnost**“ (stav se přirovnává k situaci, kdy se „pravák snaží používat levou ruku)
- klinické projevy se mohou lišit
- mají problémy zejména ve třech oblastech motoriky:
 - a) je chabá posturální kontrola;
 - b) jsou potíže v motorickém učení (učení se novým dovednostem, plánování pohybu, automatizace);
 - c) chabá senzo-motorická koordinace (timing, použití zpětné vazby, předvídání).
- motorický vývoj dítěte v prvním roce života bývá obvykle v normě
- problémy většinou nastávají až u činností, které jsou výsledkem učení a vyžadují motorické plánování
- mají problémy s rovnováhou
- porušená může být i jemná motorika (vkládání předmětů do otvorů, práce se stavebnicí, navlékání korálků, používání nástrojů)
- mají problém s plánováním a automatizací pohybů
- trvá jim dlouho, než si nějakou novou činnost osvojí natolik, aby jí mohly provádět spontánně a nemusely jí věnovat tolik pozornosti
- mají potíže aplikovat již naučené dovednosti v nové, nezvyklé situaci

- často spojená i s problémy v oblasti řeči (eč je hůře srozumitelná)
- potíže koordinovat mluvení a dýchání
- problémy se dítěte zvýrazní s nástupem do školy (v předškolním věku rozpozná asi 25 % dětí s DCD. Zbývajících 75 % se identifikuje až v průběhu prvních let školní docházky)

- neobratnost a poruchy pohybové koordinace mají na děti s DCD také psychologický dopad
- časté jsou u nich pocity méněcennosti, nepochopení, úzkosti, beznaděje.
- častěji jsou tyto děti samotářské a sociálně izolované. Je i zvýšená unavitelnost, emoční labilita, zhoršený spánek a psychosomatické obtíže (bolesti hlavy, břicha, únava, nevolnost)

- potíže mohou s věkem sice zmírnit, obvykle ale přetrvávají do adolescence a dospělosti

Etiologie:

- není dosud známá
- hypotézy předpokládají opoždění zrácích procesů, které se později samy upraví
- jiné uvádí, že příčina má patofyziologickou podstatu
- příčinou vývojové dyspraxie by mohlo být časné poškození mozku v oblastech, které bývají postižené při apraxii (levý frontální a parietální kortex)
- další skupina teorií považuje poruchu koordinace dětí s DCD za následek problému se sensorickým zpracováním info
 - rozděluje se na teorie:
 1. **multisenzorické** = následkem dysfunkce sensorické integrace (insenzorického vnímání)
 2. **unisenzorické** = předpokládají poruchu jednoho senz. systému (nejčastěji vestibulární sy, zrak, propiocepce, resp. kinestezie)
- klasifikace DCD rozeznává 2-5 typu dyspraxie:
 - **ideativní** = s abnormálním sensorickým zpracováním, kdy je porušena představa pohybového stereotypu, je problém pohyb naplánovat
 - **motorickou** (exekutivní) = problém činnost provést
 - **ideomotorická** = nejčastěji zmiešaná

Diagnostika:

- je nutné nejdříve zvažovat a vyloučit jiné příčiny pohybových obtíží dítěte
- pátrá se po příznacích poruch mozečku, nervosvalových onemocnění, poruch centrálního nervového systému, pojivových tkání
- součástí vyšetření je i zhodnocení zraku a sluchu.
- zakládá se na pečlivé anamnéze
- rodiče, učitelé a další pečovatelé mohou zaznamenat opoždění v dosahování motorických „milníků“ a v nabývání dovedností, které ostatní děti stejného věku zvládají bez námahy
- hodnotíme pohybový vývoj dítěte= jeho aktuální úroveň porovnáváme s obecně platnými vývojovými normami běžné populace
- nejpoužívanějším testem pro identifikaci motorických poruch u dětí je v poslední době **Movement Assessment Battery for Children – MABC** (v současnosti druhá verze MABC-2 z roku 2007)

- od roku 2014 je navíc dostupný překlad do češtiny: **Testu motoriky pro děti MABC-2** (součástí je standardizovaný test a dotazník)

- zahrnuje celkem 8 testů = hodnotí jemnou motoriku, hrubou motoriku, koordinaci oko – ruka, statickou a dynamickou rovnováhu; podle dosaženého skóre se určí přítomnost či nepřítomnost poruchy motorické koordinace
- samotná hodnota skóre neurčuje diagnózu DCD, ale výsledek testu je vždy nutné interpretovat v kontextu dalších vyšetření.

Možnosti terapie a péč:

- každé dítě vyžaduje odpovídající intervenci pro zlepšení funkční výkonnosti a prevenci sekundárních a terciárních problémů
- neexistuje ani specifický terapeutický přístup, který by byl zaměřený na ovlivnění podstaty problému
- čím dříve se začne s dítětem pracovat, tím větší je na děje na úspěch

- prvořadým úkolem by mělo být naučit dítě žít, v běžných životních podmínkách; zajistit mu takové prostředí, které mu umožňuje maximálně využít dosažených dovedností a schopností a zároveň mu dává možnost rozvíjet nové dovednosti a strategie
- terapeutické programy by měly směřovat k rozvoji hrubé i jemné motoriky, grafomotoriky, motoriky artikulačních orgánů, tělesného schématu, zrakové a sluchové percepce, pravo – levé orientace, prostorové orientace, senzorické integrace atd
- při terapii se uplatňují:
 - přístupy orientované na proces
 - přístupy orientované na úkol – zlepšení
- vhodná je spolupráce multidisciplinárního týmu zahrnujícího kromě lékaře také fyzioterapeuta, ergoterapeuta, logopeda, psychologa, neméně důležitá je spolupráce rodiny a školy.
- ideálně by terapie měla vypadat jako hra = doporučuje se začlenit pohybové aktivity jako součást denního života (školní tělesná výchova, jóga pro děti, turistika, plavání apod.)
- třeba aby terapie měla potřebné vlastnosti:
 - nevýkonová (cílem není výkon, ale proces sebepoznání)
 - nehodnotící
 - nesoutěživá
 - nedirektivní
- nevhodné jsou sporty kladoucí vysoké nároky na koordinaci pohybů a pozornost
- usnadnit dítěti ty činnosti běžného života, které jsou pro něj obzvláště obtížné a mohou ho stresovat (použití suchých zipů místo tkaniček, volnější oblečení, které se snáze obléká i svléká, zadávání kratších úkolů)
- psychologická podpora dítěte
- při syndromu ADD se můžeme setkat naopak s hypoaktivitou

Vývojové poruchy řeči

Verbální dyspraxie

- specifická vývojová odchylka s narušeným tvořením celých slov
- vážné plánování, programování a realizace slov
- v určitém období vývoje řeči se každého u dítěte přechodně vyskytne taková odchylka
- pokud však přetrvává, je obvykle jedním ze symptomů vývojové dysfázie

Vývojová dysfázie

- druhá nejčastější řečová vývojová porucha u dětí
- příčiny: organické poškození mozku během prenatálního, perinatálního nebo postnatálního období do 1. roku věku dítěte
- na začátku je vždy opožděný vývoj řeči
- Tří- či čtyř-leté dítě se vyjadřuje onomatopoie a jeho slovní zásoba tvoří cca do 30 slov, verbální komunikaci nahrazuje nadměrnou neverbální, dorozumívá se ukazováním a gesty.
- starší dítě, které má slovní zásobu bohatší, tvoří věty s častými agramatizmy
- dělíme:
 - **dysfázia expresivního typu** = vážné srozumitelnost řeči, dotyčné dítě má tendenci zkracovat slova vynecháváním slabik nebo hlásek, tíhne k telegrafickému 1–2slovnému vyjadřování, rozumění řeči není narušeno

- **dysfázia receptivního (percepčního) typu** = je výrazně narušeno rozumění, často i u základních pokynů, verbální projev je srozumitelný
 - **oba typy současně** = nejčastěji se vyskytují, přičemž jeden převažuje
- u smíšeného typu bývají nedostatky komunikace
- bývají ve čtyřech oblastech:
- **foneticko-fonologické** (artikulace, fonematický sluch)
 - **morfologicko-syntaktické** (uplatnění správných gramatických pravidel v mluvním projevu, např. slovosled, gramatické tvary slov, užívání rodu, čísla, pádu)
 - **lexikálně-sémantické** (aktivní a pasivní slovní zásoba, pojmenování, úroveň nadřazených pojmů)
 - **pragmatické** (schopnost vyjádřit svůj komunikační záměr, např. vést dialog, vyprávět, vyjádřit přání).
- tři roky jsou ideálním věkem k zahájení odborné péče u klinického logopeda
- na počátku je nutné vyloučit sluchovou poruchu nebo jinou organickou příčinu opožděného vývoje řeči (foniatrickým, neurologickým vyšetřením)
- terapie: je dlouhodobá, individuální a cílená
- děti mají odklad školní docházky
- častěji se u nich vyskytují specifické poruchy učení

Opožděný vývoj řeči

- diagnostikujeme u 3letého dítěte, jehož stav verbální komunikace nedosáhl úrovně odpovídající příslušnému věku
- klinický logoped hodnotí úroveň: expresivní řeči (vyjadřovací schopnosti), **percepci řeči** (rozumění), **sociální komunikaci a poznávací schopnosti**
- v RA je důležitá případná hereditární zátěž pro OVR
- před terapií je nutné vyloučit sluchovou poruchu
- správný čas pro zahájení logopedické terapie jsou 3 roky
- rozdelení:
- **opožděný vývoj prostý** = pomohou dobře nastavené přístupy k dítěti; stanoví se pravidla komunikace s dítětem, aby se jeho řečový vývoj dobře nastartoval
 - **OVŘ jako symptom** = nutné odhalit příčinu a tu léčit
 - mezi nejčastější příčiny: porucha sluchu, autismus, mentální retardace, neurologické onemocnění

Vývojová dysartrie

- zahrnuje poruchy vzniklé na počátku vývoje organismu na základě vrozené léze CNS
- nejčastěji v rámci syndromu DMO
- další příčiny: úrazy hlavy a mozku, mozkové nádory, degenerativní onemocnění CNS, infekční onemocnění mozku
- v různém rozsahu jsou postiženy modalitty podílející se na motorické realizaci řeči – respirace, fonace, rezonance a artikulace
- typy vývojové dysartrie:
- **spastický typ** (pyramidová dysartrie) – vzniká při poruše centrálního motorického neuronu a je součástí spastické formy DMO
 - řeč je tvořena křečovitě, pohyby mluvidel jsou hypertonické, patrná je zvýšená nosovost

- **atetoidní, hyperkinetický, hypokinetický typ** (extrapyramidová dysartrie) – příčinou je porucha striata a dalších jader podkorových oblastí, provázející dyskinetické formy DMO
 - artikulace je nedokonalá pro atetoidní pohyby jazyka, mohou se objevovat mimovolní pohyby mluvidel, narušeny jsou prozodické faktory řeči
- **ataktický typ** (cerebelární dysartrie) provází poškození mozečku a jeho drah
 - mluva je sakadovaná, zdůrazňující jednotlivé slabiky, zjevná je adiadochokinéza, ulpívání v jednotlivých artikulačních postaveních a zarážky v řečovém projevu
- **bulbární typ** – vzniká při poškození motorických jader prodloužené míchy a hlavových nervů inervujících řečové orgány. Vzniká spíše náhle po úrazech a operačních výkonech než vývojově. Při oboustranné poruše bývá porušeno žvýkání a polykání. Srozumitelnost řeči bývá snížena pro poruchu artikulace na bázi postižení hlavových nervů inervujících mluvidla
- **smíšený typ** – zahrnuje kombinace výše uvedených typů vývojové dysartrie.
 - pro úspěšnou terapii a maximální možný rozvoj komunikačních schopností dítěte je důležitá včasná a kvalitní diagnostika, mezioborová spolupráce a dobře instruovaná a informovaná jak rodina, tak dítě.
 - na klinickém logopedovi je dobře terapii nastavit, zacílit a využít v maximální míře všech prostředků vedoucích ke zkvalitnění dorozumívání dítěte.

Dyslexie

- nejznámější a nejvíce sledovaná ze skupiny tzv. specifických vývojových poruch učení (SVPU)

Vývojové formy poruch lexie:

- symptomy ve školním věku často vyskytují současně s odchylkami vývoje řeči
- popřípadě vznikají přímo na jejich bázi – hovoříme pak o tzv. **language based learning disorders** (jazykově podložených poruchách učení)
- symptomy dyslexie jsou poměrně zřetelně identifikovatelné
- diagnostika deficitu v oblasti čtení s porozuměním je ale složitější

Etiologie:

- zkoumání příčin dyslexie vychází ze tří hlavních základů:

- vývojové i získané formy za součást jednoho kontinua a upozorňuje na analogické deficitní oblasti mozku u obou fore
- druhá považuje za hlavní příčinu poruch lexie deficitní fonologické vědomí
- třetí hovoří o tzv. „disconnection syndromu“, při kterém jsou jednotlivé oblasti mozku zodpovědné za čtení intaktní, ale nedochází k jejich adekvátnímu funkčnímu propojení přes corpus callosum při opoždění jeho myelinizace
- teorie balančního modelu dyslexie založeného na tzv. L- a P- typech dyslexie
 - **L- (levohemisférový) typ** = klient čte poměrně rychle, ale nepřesně, část textu domýšlí či přeskakuje
 - **P- (pravoheemisférový) typ** = vázne na rozpoznávání jednotlivých písmen, čtení je pomalé a obtížné se posunuje na úroveň syntézy písmen do slabik a slov
 - **smíšený M typ** = s velmi pomalým a nepřesným čtením

- další etiologické souvislosti lze najít s ADHD (poruchy pozornosti s hyperaktivitou), s DCD (vývojovou poruchou koordinace - dyspraxií), s SLI (vývojovou dysfázií) a poruchami autistického spektra

Získané formy poruch lexie:

- alexie rozdelení: (dle typů paralexii (zvláštních deformací slov při hlasitém čtení))

- **periferní**
 - *alexii s neglectem* (opomíjením, popíráním) = může být vázána na generalizovaný neglect syndrom, ale v mnoha případech se vztahuje jen izolovaně k popírání poloviny slova
 - *alexie heminaoptická* (paralexie; unilaterální paralexie) = identická symptomatologie
 - *alexie s poruchou pozornosti* – vznikají kontaminace či transpozice písmen/slov ve slovních spojeních (např. noční služba – nožba služní; krásná kytka – kráska kytná), izolovaná slova čte klient lépe než slovní spojení
 - *alexie s hláskováním* (také uváděna jako tzv. čistá, pravá – pure alexia, letter-by-letter, Déjerinova, word-form dyslexia, agnostická alexie, čistá slovní slepota, alexie bez agrafie), kdy je klient schopen identifikovat slova jen prostřednictvím postupného vyhláskování.
- bývá komplikována mírnou dysnomií, celkově je čtení velice namáhavé, pomalé
- **centrální**
 - *asémantické čtení s projevy připomínající akustickou verbální dysgnózi* (čtení slov je zachováno, omezeno je porozumění jejich významu a jejich kategorizace, spojování do vztahových souvislostí, vnímání nadřazenosti a podřazenosti pojmů apod)
 - *povrchové alexii (surface alexia)* - klienti odhadují význam přečteného textu prostřednictvím hlasité artikulace jednotlivých slov, což však způsobuje obtíže u pseudohomofonních pseudoslov bez významu (síť-suť; chouba-houba)
 - *alexie fonologická* – kdy klient upřednostňuje tzv. globální čtení a není schopen číst neznámá či umělá pseudoslova. Konkrétní slova čte lépe než abstraktní, obtížně čte předložky, spojky a koncovky; vnímání a chápání syntaktických vazeb ve větě je však neporušeno
 - *hluboká alexie (deep alexia)* = bývá spojena s Brocovou afázií vznikající v důsledku levostranné kortikální léze s pravostrannou hemiparézou. Projevuje se narušením hlasitého sémantického čtení slov ve formě jejich substituce slovy nadřazenými, podřazenými, asociovanými apod. (kočka-zvíře; les-stromy; asi-proto)
 - *alexie s agrafií (též agrafická alexie) a bez agrafie*
- **hraniční forma mezi periferní a centrální alexií**
 - *alexie vizuální* = klient zaměňuje vizuálně podobná slova (hluk – kluk, lék – lák) a čtení abstraktních slov je horší než čtení slov s konkrétním významem
 - *alexie globální* = charakterizuje velmi pomalé a nepřesné pojmenování izolovaných písmen, popřípadě číslic

Hyperlexie

- specifická forma
- charakterizována deficitem čtení s porozuměním
- průměrné či nadprůměrné schopnosti identifikovat slova jak izolovaná, tak jejich sekvence
- obtíže při doplňování chybějící části textu dle kontextu nebo se sledováním a kontrolou textu

- jedná se o schopnost naučit se mechanicky číst při signifikantně opožděných jazykových dovednostech
- může být součástí syndromů (Savantova, Tourettova, Aspergerova, Rettova či druhých poruch autistického spektra)
- dvě subformy hyperlexie mají vztah k projevům autistického chování.
 - **jazyková hyperlektická porucha** = projevuje se expresivní poruchou jazykových dovedností s opožděním jeho vývoje a výraznou echolálií a/či perseverací. Deficitní porozumění všeobecnému významu přečtených slov je kompenzováno dobrou mechanickou pamětí, což může vést k nebezpečí počátečního přehlédnutí příznaků. U klientů se projevují autistické rysy, nutný je u nich delší čas pro zpracování čteného textu a logopedická péče
 - **vizuospeciální hyperlektická porucha** = připomíná rysy Aspergerova syndromu. Porozumění řeči je oslabeno při práci s vizuálně obtížnějšími čtenářskými materiály (obsahujícími netypické písmo, grafy, schémata, „komiksové“ zpracování textu), pracovními listy či při současné nutnosti přepisu textu z tištěné či psané předlohy z tabule či učebnice. Výraznější je pragmatická porucha jazyka a desinterpretace symbolů v rámci sociální komunikace (včetně neverbální), vyskytovat se může reverze písmen či slov, ale porozumění čteným slovům není příliš narušeno. Klient zapojuje verbální kompenzační strategie.

Diagnostika a intervence poruch čtení:

- vychází z interdisciplinární spolupráce logopedie, psychologie, neurologie, lingvistiky, speciální pedagogiky a dalších souvisejících oborů
- v interdisciplinárním přístupu dominuje speciální pedagogika, neboť hlavní těžiště obtíží souvisí s mechanismy edukace či reedukace procesu čtení
- v rámci podpory jejich edukace či klinické intervence se začali využívat **informační a komunikační technologie (ICT)** dokonce s dokládaným pozitivním efektem přechodného vymizení obtíží

Autismus

- tato skupina poruch se nyní souhrnně označuje jako porucha autistického spektra – **PAS, anglicky DSM**
- dětský autismus je závažná pervazivní vývojová porucha
- představuje postižení kognitivní, emoční a neurobehaviorální
- **klinické projevy** mají tři hlavní okruhy *kvalitativních* poruch:
 - deficit v sociální interakci
 - nedostatky ve verbální a neverbální komunikaci
 - omezené, opakující se schéma se stereotypními vzorci chování, zájmů a aktivit
- diagnostika DSM-5 charakterizuje ASD:
 - trvalými deficitem v sociální komunikaci a interakci
 - omezenými, opakujícími se vzorci chování, zájmů nebo činností
- hluboce ovlivňuje veškeré činnosti každodenního života = obtíže s komunikací a s adaptací na novou situaci; mírné změny v obvyklých činnostech vedou k extrémní zátěži a ke změně chování
- prevalence dětského autismu je 0,4 až 1,7 (ale udává se i 4,1) na 1000
- poměr postižených chlapců k dívkám se obvykle udává 3 až 5 : 1

Etiologie:

- stále neznámá
- autistický fenotyp je zřejmě determinován nepříznivou kombinací alel několika genů
- sekundární autismus má mnoho různých etiologií
- některé formy ASD mají vztah k GIT (intestinální mikrobiom – rozdíly v složení bakterií střev oproti normal populaci)
- z hlediska etiopatogeneze rozlišujeme:

- a) "**idiopatický (primární, ne-syndromový) autismus**" – jeho etiologie a často ani patogeneze zatím nejsou známy;
- b) „**autismus symptomatický, syndromový, sekundární**“ – často, ale ne pravidelně, spojený s mentální retardací
 - např. autismus při komplexu tuberosní sklerózy (TSC), u Angelmanova syndromu a syndromu Prader-Willi, u syndromu fragilního chromozomu X (FRAXA), velo-kardio-faciálního syndromu vznikajícího z delecce chromozomu 22q11.2, u syndromu 15q, mitopatií, Downova syndromu, syndromu Williams-Beuren, Itovy hypomelanózy, u vrozených vývojových vad mozku či po prodělané kongenitální rubeole

- charakteristický atypický vývoj mozku: akceleruje jeho růst, obvod hlavy je větší, vyšší hmotnost mozku, MR zobrazení zjišťuje nárůst objemu

Komorbidity:

- **mentální retardace** – nejčastějším současným projevem s dětským autismem bývá v 75 %
- **epilepsií** trpí 30 % autistických dětí
- **postižení sluchu** (až v 25 %)
- **gastrointestinální obtíže**
- **poruchy spánku** – abnormity spánkového cyklu, extrémně dlouhou spánkovou latencí a zkráceným spánkem
- **projevy autismu** – až 30 % dětí s centrální poruchou zraku (CVI)

Hlavní klinické projevy autismu, subtypy autismu a další pojmy:

Klinický náález:

- **kvalitativně narušena schopnost sociální interakce**
 - od útlého dětství chybí empatie a zájem o emoční kontakt s lidmi
 - chybí oční kontakt a odpověď dítěte na emoční výzvy okolí
 - dítě se nedokáže přizpůsobit sociálnímu kontextu situace
 - omezená sociální integrace a emoční integrace i komunikační chování
- **narušená komunikace** = dítě globálně selhává ve všech komunikačních modalitách
 - vývoj řeči dítěte je opožděný (u části se mluvená řeč nerozvine vůbec, u dalších neslouží ke komunikaci)
 - mimika i gesta bývají chudá
 - děti využívají předmětové komunikace
 - nejsou schopny řízené imitace
 - hra bývá manipulativní.
- **stereotypní chování**
 - restrikce zájmů a aktivit dítěte

- tvrdošíjně lpí na neměnném upořádání režimu dne
- lpí na dodržování neúčelných rituálů, na neměnnosti prostředí
- na jakoukoliv změnu dítě reaguje úzkostí, neklidem, odporem
- **pohybové rituály** – chození po špičkách, točení se do kolečka, třepání prsty
- **vystupňovaný neklid** – když se dítě přestává orientovat; může vést až k sebepoškozování
- **pica syndrom** – patologické požívání nepoživatelných látek (hlíny, prachu, exkrementu)

Klasifikace:

Dětský autismus (časný infantilní autismus, klasický autismus, Kannerův syndrom)

- obecně považován za „klasický“ typ („jadrový autismus“)
- projeví se před třetím rokem života
- mentální postižení různého stupně je až u 70 % dětí
- chování a projevy jsou kvantitativně stejně výrazné ve všech třech základních okruzích
- dítě je extrémně uzavřeno do sebe
- porucha je 3–4× častější u chlapců než u dívek

Aspergerův syndrom

- má mnohé příznaky obdobné s dětským autismem
- výrazná převaha postižených chlapců s poměrem 8 : 1.

Příznaky:

- IQ je normální a v některých složkách až nadnormální
- často je vynikající mechanická paměť
- řeč je normální, někdy dokonce nadměrná
- děti jsou předčasně vyspělé, konvenční, pedantické
- v oblibě mají povrchní konverzaci a mentorování
- vyskytují se poruchy výslovnosti, zvláštnosti dikce a zvláštní intonace řeči
- hlas může mít neobvyklé zabarvení (např. nízký, skřípavý)
- rutinní chování a rituály jsou celkově na vyšší úrovni a lépe propracované
- neobratnost jemné i hrubé motoriky
- zvláštní až neobvyklé zájmy a specifické dovednosti realizované často až s fanatickým zaujetím

Atypický autismus (v DSM-IV: pervazivní vývojová porucha nespecifikovaná)

- bývá diagnostikován až po třetím roce života
- skupina nejvíce diagnosticky problematická
- zařazujeme do ní děti bez těžkého a hlubokého mentálního postižení (IQ nad 35, avšak mající, vzhledem k intelektovým schopnostem, behaviorální problémy v základní triádě symptomů jednoznačně disproporčně rozložené nebo v jedné ze tří oblastí téměř chybějící
- problémy v behaviorální triádě však musí být v jednoznačné disproporci k celkové úrovni intelektu

Dětská disintegrační porucha (DD Disintegrative Disorder; CDD Childhood

Disintegrative Disorder) F 84.3 (Hellerova psychóza)

- vzácné onemocnění

- vývoj dítěte probíhá normálně zhruba do 2,5–4 (maximálně až do 6–10 let) a pak se objevuje regres řeči, chování autistického typu a rozpad kognitivních schopností jedince včetně objevení se enurézy a enkoprézy
- v některých vzácnějších případech se ztracené schopnosti mohou časem znovu objevit.
- disintegrativní porucha vzniká později než v obvyklých 18–38 měsících (na rozdíl od autismu s regresem)
 - objevuje se až mezi třetím a šestým rokem, nebo dokonce i později do 10 let věku
 - řeč se již vyvinula a dítě celkově působilo mentálně normálním dojmem = **dětskou disintegrativní poruchou (DD Disintegrative Disorder)**
- regres při DD nemá jinou specifickou příčinu než autistický regres
- rozdíl mezi autistickým regresem a DD je ve věku regrese a v její tíži
- DD je závažnější v kognitivní regresi a výsledek je celkově katastrofičtější než u početnějších dětí s časnější regresí, které jsou klasifikovány jako autistické
- tyto rozdíly jsou pravděpodobně důsledkem různého stadia maturace neuronálních mozkových sítí v různém věku.

Autismus s regresem

- asi u 22-35 % dětí s autismem lze v průběhu jejich raného dětství zjistit regres nebo stagnaci řeči, komunikace a hry po jejich původně zdánlivě normálním vývoji
- regres je časný, před třetím rokem věku, obvykle mezi 18. a 24. měsícem
- po tomto zvratu obvykle následuje různě dlouhé stabilizované období, které může trvat měsíce, ale i roky.
- pak následuje určité zlepšení, nikoliv však kompletní úprava
- v diagnostice vždy vylučujeme Rettův syndrom nebo vzácné neurometabolické poruchy
- velmi často rodiče této podskupiny autistických dětí kladou dotaz, zda regres nezpůsobila vakcinace nebo zahájení docházky do mateřské školky. Odpověď zní „nikoliv“, neboť **ide pouze o časovou koincidence!**

Diagnostika:

- rozhodující pro stanovení diagnózy je zjištění nedostatků ve třech základních okruzích, v tzv. **behaviorálně kognitivní triádě podle Wingové** (nejzásadnější a dominující jsou v poslední době považovány reciproční sociální deficity)

Tři základní okruhy problémů:

- 1. omezení recipročních sociálních interakcí**
- 2. omezení reciproční komunikace verbální a neverbální**
- 3. omezení imaginace (fantazie) s chudým a stereotypním repertoárem chování a zájmů.**

- alespoň v jedné oblasti musí být zřetelný nástup psychopatologie před dovršením třetího roku života dítěte
- nástup problémů však bývá zpravidla mnohem dřívejší

Vzhledem k vývoji a zrání mozku se však u dětského autismu doporučuje odložit definitivní stanovení diagnózy na věk kolem 3 let. (u atypického autismu to může být i o něco později a u Aspergerova syndromu je to možné zhruba až v 6 letech)

- nástup příznaků autismu je nejčastěji pozvolný a plíživý v průběhu prvního roku života
- zhruba 30–39 % případů napříč celým autistickým spektrem se ozřejmí tzv. autistickým regresem řeči a chování, tedy poměrně náhle.
- příznaky sociálního narušení se projevují již během prvních 6–12 měsíců života

- autističtí kojenci se často vyhýbají očnímu kontaktu a nejeví zájem o lidské hlasy a tváře, méně často reagují na oslovení jménem
- opožděný vývoj řeči bývá velmi často prvním signálem pro znepokojení rodičů i odborníků mezi prvním a třetím rokem života dítěte =typická je **okamžitá nebo opožděná echolalie**
- stereotypní a opakující se chování se obvykle nevyskytuje u dětí nejmenšího věku, ale projevuje se a zintenzivňuje mezi druhým a čtvrtým rokem věku
- opakující se pohyby jsou u autistů časté a pro okolí nápadné = krátké třepavé či kroutové pohyby rukou a prstů, třepání spojené s manipulací s předměty, nastavování rukou do zvláštních pozic, kývání trupem, poskakování, točení se kolem vlastní osy a další
 - objevují se často při emočním rozrušení – při radosti, v situacích nepohody, stresu nebo úzkosti
- již po prvním roce života bývá u autistických dětí odlišný způsob hry. Dítě se nezajímá o klasické hračky a neví, jak si s nimi hrát a používá je nefunkčním způsobem.

Nástroje screeningu, vyšetření a diagnostiky:

- diagnostice v České republice se věnují specializovaná zdravotnická i nezdravotnická pracoviště (lůžková i ambulantní)
- pro časnou detekci PAS se používají screeningové metody (mají velmi dobrou specifitu, ale nízkousenzitivitu pro PAS)
- v současné době se uplatňují dva modely časně detekce PAS:
 - **systematický celopopulační screening** (tzv. first-level screening), kdy se pro autismus specifický screeningový nástroj použije celoplošně v určitém věku dítěte (např. 14, 18 či 24 měsíců) v rámci pravidelné pediatrické prohlídky. Tento typ screeningu doporučuje American Academy of Pediatrics.
 - **aplikace dvoufázového screeningu**, kdy se pro autismus specifický screeningový nástroj použije pouze u dětí, které v rámci běžné prohlídky vykazují určité vývojové abnormality (tzv. second-level screening).
- diagnostická kritéria s podrobným popisem příznaků autismu, rozvádí:
 - 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10; MKN-11 se očekává v roce 2022)
 - Diagnostický a statistický manuál Americké psychiatrické asociace (DSM-IV a nově DSM-5 z roku 2013) Nezbytné doplnění tvoří dotazníkové a observační škály. Pro časnou detekci poruchy lze využít Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT).
- dotazníky mohou využívat i praktičtí dětské lékaři; slouží pouze k základní orientaci, zda by dítě mohlo být autistické – k definitivnímu stanovení diagnózy je nutné dítě poslat k psychologovi, psychiatrovi nebo dětskému neurologovi
- v klinické praxi se u dětí od 2 let věku využívá **škála CARS (Childhood Autism Rating Scale)**
 - = nejpoužívanější v běžné praxi psychologů
 - = poskytuje orientační informaci o závažnosti zjištěné poruchy
 - = stanovuje se vývojová úroveň dítěte, jeho mentální a další dílčí schopnosti – aktuální i potenciální
- podle zjištěné úrovně intelektu dítěte rozlišujeme autismus:
 - vysoce funkční
 - středně funkční
 - nízké funkční

Diferenciální diagnostika:

- důležitá je zkušenost a praxe vyšetřujícího a diagnostikujícího psychologa nebo lékaře
 - nutné rozpoznat jiné psychiatrické jednotky jako např. schizofrenii s časným počátkem, specifické poruchy řeči a jazyka, poruchy učení na základě poruchy řeči, mentální retardaci, elektivní mutismus, obsesivně-kompulsivní poruchu, poruchu sociální komunikace a sociálně úzkostnou poruchu v dětství
 - dětský neurolog cíleně pátrá po škále neurogenetických syndromů, jako je Angelmanův, Rettův, Downův, fragilního X chromozomu, komplexu tuberózní sklerózy, a po řadě dědičných poruch metabolismu, kde autismus může být pouze jedním z projevů (viz výše „autismus symptomatický, syndromový, sekundární“)
 - velmi časté jsou poruchy zraku nebo sluchu = kromě neurologického, psychiatrického a psychologického vyšetření vždy doplňujeme vyšetření ORL, foniatrické a logopedické vyšetření se zhodnocením sluchu a řeči, elektrofyziologická vyšetření, nejlépe včetně video EEG a spánkového záznamu, MR zobrazení mozku, screening na dědičné vady metabolismu a genetiku.
- V diagnostice pomáhají genetické metody = vyšetření karyotypu a molekulárně genetické testy

Rettův syndrom:

- geneticky heterogenní syndrom s incidencí 1 : 10 000
- známý pouze u dívek
- v 75–85 % případů byl abnormální gen rozpoznán na distálním dlouhém raménku X chromozomu (
- charakteristický obdobím normálního či téměř normálního vývoje do 7–24 měsíců, pak se objevuje regres a dochází ke ztrátě manuálních a verbálních dovedností

Príznaky:

- je zpomalen růst hlavy, objevují se stereotypní pohyby rukama typicky připomínající „mytí“ a dívka není schopna ruce účelně používat
- ochuzují se sociální zájmy a schopnosti
- vyskytují se epizody hyperventilace
- problém se žvýkáním potravy
- vyvíjí ataxie trupu a skolióza či kyfoskolióza; u některých spastická dystonie
- často bývá přidružena epilepsie

Terapeutické možnosti:

- hlavními metodami účinného zmírnění symptomů jsou nadále:
 - časně výchovné intervence
 - speciálně-pedagogické vedení autistických dětí
 - behaviorální a edukační terapie
 - programy, které učí rodiče, jak s těmito problematickými dětmi správně jednat.

Farmakoterapie

- symptomatická léčba a zůstává pouze léčbou doplňkovou
 - neuroleptika
 - některé antidepresiva
 - psychostimulancií
 - agonisty alfa 2-adrenergických receptorů (clonidin)

- selektivními serotoninreuptake inhibitory
- = může být účinná na různé komplikující a doprovodné behaviorální problémy, jako jsou afektivní labilita, iritabilita, hyperaktivita, nepozornost, agrese, sebepoškozování, stereotypie a onanie.
- = většina autistických pacientů jejich nasazení vůbec nepotřebuje, protože i tyto léky mohou u některých druhotně nepříznivě působit na náladu a chování.
- péče o děti s dětským autismem je komplexní. Vyžaduje spolupráci řady specialistů – pediatra, speciálního pedagoga, psychologa, pedopsychiatra, neurologa, foniatra, logopeda. Základem komplexní péče o děti s dětským autismem je specifický výchovný, edukační a psychoterapeutický přístup.
 - využití edukačních programů založených na vizualizaci instrukcí umožňuje autistickému dítěti lépe porozumět sociálním situacím, učit se sociálním dovednostem, a tak zlepšit sociální adaptaci ve světě = programy **PORTAGE a TEACCH**.
 - při ovlivnění nežádoucích projevů v chování autistických dětí (neklidu, ale hlavně sebepoškozování) se z psychoterapeutických přístupů s úspěchem využívá kognitivně behaviorální terapie a speciálních behaviorálních programů.

Dětská mozková obrna

Poruchy hybnosti

- tvoří abnormality pohybu a postury
- spojené se změnou svalového napětí
- patří k nim například dyskinesy, dystonie, spasticita, ataxie i periferní paresy
- nejčtenější poruchou hybnosti v dětském věku je dětská mozková obrna (DMO)

DMO

- je následek prenatální, postnatální nebo raně postnatální léze vyvíjejícího se mozku (definice vylučuje progresivní a degenerativní onemocnění)
- není stav progresivní, ale není neměnný
- k poruše hybnosti se mnohdy se připojuje: **epilepsie (33 %), poruchy citlivosti, smyslů a vnímání, poruchy učení (40 %), kognice, komunikace, chování nebo mentální retardace, těžké zrakové postižení** je u 19 % dětí

- faktory podílející se na vzniku DMO:

- Prematurita (menej jako 28 t. gestačního věku)
- nízká porodní hmotnost (menej jako 1500 g)
- predispoziční patolog. procesy (onemocnění placenty)
- neonatální komplikace (periventrikulární leukomacie)
- mnohočetná těhotenství
- perinatální patologie placenty (abrupce, porodní asfyxie, chorioamnionitída)

- strategie prevence DMO:

- prevence předčasného porodu a preeklampsie
- akutní terapie magnezium sulfátem a kortikoidy
- následná léčba porodní asfyxie řízenou hypotermií

- tradičně se klasifikuje podle anatomické topografie postižení:

- mono-
- hemi-
- di-
- kvadraparetická forma)

- podle patofyziologického typu hybné poruchy:
 - spastické formy
 - nespastické formy: s dyskinesami, dystoniemi, hypotonií
- typ poškození většinou odpovídá období vzniku léze
 - v prvním a druhém trimestru vznikají poruchy vývoje
 - na začátku třetího trimestru to je periventrikulární leukomalácie (PVL) a intraventrikulární hemoragie (IVH)
 - ke konci třetího trimestru vznikají léze kortikální, subkortikální a léze hluboké mozkové šedi
 - hybnou poruchu při dětské mozkové obrně způsobuje postižení supraspinálních hybných center, kortikospinálních traktů, segmentálních spinálních okruhů a muskuloskeletárního systému.
- v závěru nálezu objektivního vyšetření hodnotíme:
 1. formu (**spastická, dyskinetická nebo ataktická**)
 2. distribuci (**bilaterální – diparesa, kvardu-, unilaterální – hemi-**)
 3. míru postižení (GMFCS I - V)
 4. komorbiditu (epilepsii, mentální retardaci, smyslové poruchy)
- u pacientů často pozorujeme postupný vývoj formy DMO (rozvoj spastické diparesy z původního stadia hypotonie či rozvoj jasného obrazu dyskinetické formy)
- úplného nálezu dítě dosáhne až ve věku dvou či čtyř roků.
- projevuje se: **globální mentální či hybnou dysfunkcí nebo izolovanou poruchou chůze, kognice, růstu či vnímání**
- komplikace DMO: spasticita, kontraktury, obtíže s jídlem, sialorhoe, obtíže při komunikaci, osteopenie, osteoporóza, fraktury, bolest a funkční gastrointestinální abnormality, obstipace a zvracení
- Diagnostika:**
- řada neurometabolických a neurogenetických chorob má fenotyp DMO – třeba v diagnostice odlišit:
 - glutarovou acidurii typu 1
 - deficit syntetázy holokarboxyláz, arginázy, glukózo-6-fosfát dehydrogenázy, pyruvát dehydrogenázy
 - o Zellwegerův syndrom,
 - adrenoleukodystrofii..... (dalších xy vecí)
- hodnotící škály:
 - **Mezinárodní klasifikaci funkcí, disability a zdraví (ICF/WHO)** = hodnotí tělesnou strukturu, tělesné funkce, aktivitu a participaci, faktory osobnosti i faktory prostředí
 - **Ashworth, Tardieu a rozsah pohybu** = hodnotí pouze efekt na úrovni tělové struktury a funkce
 - **GMFCS (Gross Motor Function Classification System) a MACS (test manuálních schopností – The Manual Ability Classification System), PEDI (Pediatric Evaluation of Disability Inventory), Functional Independence Measure (FIM)** pro dospělé a **WeeFIM** pro děti = kvantifikují a monitorují vývojové mezníky, hodnotí základní funkce i dovednost a kvalitu života

- údaje z analýzy chůze (Gait Analysis) poskytují důležité informace pro stanovení problému dítěte s DMO
- **GMFCS**: funkční test pro hodnocení míry a následných změn v hrubé motorice pomocí standardních volných pohybů (volní hybnost, chůze a sed)
- používá se mezi 1-18 rokem věku v různých kategoriích pacientů v závislosti na funkčních schopnostech a limitacích – dělí postižení na pět stupňů
- široce akceptována a lze jí používat i v primární péči
- doporučuje se jí dítě klasifikovat během každé kontroly; zejména, pokud je dítě mladší 4 let
- také pomáhá anticipovat komorbiditu ve vztahu k míře postižení
- srozumitelně popisuje postižení a definuje indikace pro intervence v jednotlivých věkových skupinách (lze tuto klasifikaci také použít pro rozhodování, plánování vhodných léčebných postupů a pro hodnocení jejich výsledků)
- vhodný prostředek programu sledování stavu kyčlí

Léčba dětské mozkové obrny:

- cílem léčby DMO je zvětšit funkčnost, zlepšit schopnosti a udržovat zdraví ve smyslu lokomoce, kognitivního vývoje, sociální integrace a nezávislosti
- úspěch terapie závisí na její včasnosti a intenzitě

Léčba spasticity:

- 80 % dětí s DMO má spasticitu
- u ostatních dominují dyskinesy, dystonie, hypotonie, ataxie
- léčba spastických poruch hybnosti při DMO je multimodální = vyžaduje multidisciplinární týmový přístup (pediatr, fyzioterapeut a ergoterapeut, ortoped, protetik, dětský neurolog a rehabilitační lékař, logoped, dále psycholog, sociální pracovník a pedagog)
- použitý typ léčby závisí na pacientových symptomech

Modality léčby:

- **rehabilitace** = zaměřuje se na svalový tonus, abnormální hybné vzory, kontrolu postury, čítí, percepce a paměti.
- cílem rehabilitace, ergoterapie, logopedie a psychoterapie je také zlepšovat interakce pacienta a pečovatele i poskytnout podporu rodinám
- **Vojtův princip** = synonymem pro rehabilitaci se u nás
 1. **Orální medikace:**
 - indikace k redukci svalového tonu je individuální
 - léčba je časově omezená a uplatňuje se u vyšší stupňů GMFCS IV – V (vzácně III)
 - **benzodiazepin** – klonazepam tlumí extrapyramidové projevy
 - **orální baclofen** (je-li ITB kontraindikován) = snižuje svalový tonus především na dolních končetinách
 - zlepšuje funkce a usnadňuje péči
 - cílem je redukce svalového tonu, tj. zmírnit bolesti, usnadnit polohování a péči; překlenovací léčba v akutní situaci
 - **tizanidin**
 - **kanabinoidy** – sativex s kanabinoidy THC a CBD redukuje spasticitu u části pacientů
 - k jeho nežádoucím účinkům však patří zvýraznění axiální i cervikální hypotonie a spavost.

- redukce spasticity nastává vlivem GABAergního působení
- orální medikace vhodná jen pro krátkodobou a středně-dobou léčbu s limitací dávek
- **NÚ**: negativní účinky na kognici, somnolence, hypotonie, cefalea, nauzea, vomitus/sedace, habituace

2. Ortézy a pomůcky:

- indikace ortéz a pomůcek závisí na zvyklostech
- cíl spočívá ve zlepšení funkce a participace v denních aktivitách, v prevenci a/nebo redukci nadměrné svalové kontrakce (s tvorbou kontraktur a deformit kostí), prevenci abnormálních pohybů v kloubech, prevenci strukturálních deformit k redukci potřeby operace
- používají se společně s rehabilitací, aplikací Btx, podáváním baclofenu, s neurochirurgickými a ortopedickými výkony

3. Injekce BTX-A

- možnost léčebného snížení nadměrného svalového napětí u dětí s dětskou mozkovou obrnou
- Btx působí přechodně = oslabí nadměrnou svalovou aktivitu; sníží aferentní aktivitu svalových vřeten; známý účinek na CNS
- tím se zabraňuje vzniku biomechanických změn při spasticitě: zkrácení šlachosvalové jednotky a zvětšení poměru šlacha:sval
- zlepší se funkce vlivem:
 - a) redukce spastických ko-kontrakcí;
 - b) redukce spastické dystonie;
 - c) prodloužení zkrácených svalů,
 - d) korekce slabosti antagonistů.
- indikovaný pro **všechny stupně GMFCS**
- indikace časně léčby:
 - a) intervence usnadní dosáhnout vývojového cíle, který odpovídá věku dítěte;
 - b) asociované intervence (např. dlahy) nepřeruší další vývoj;
 - c) muskuloskeletární patologie nepokročila k fixním kontrakturám a deformitám kostí
- indikace pozdní léčby:
 - a) usnadnění péče;
 - b) zmírnění bolesti;
 - c) udržení funkce;
 - d) pooperační péče
- **cíl léčby**: korekce dynamické kontraktury svalu u jednoho nebo více kloubů (multitázová)
- je třeba stanovit předem a vztáhnout je k GMFCS nebo MACS (Manual Ability Classification System)
- klinické cíle léčby u dětí lze rozdělit do 5 oblastí:
 - a) zlepšení funkce,
 - b) prevence či léčba muskuloskeletálních komplikací,
 - c) zlepšení komfortu,
 - d) usnadnění péče a e) zlepšení postury

- dosažení cíle podpoří léčebný program kombinovaný s protahováním, použitím ortéz a funkčním cvičením. U většiny případů je třeba považovat léčbu Btx jako přidavnou terapii, a ne terapii nahrazující.
- pro stanovení cíle léčby a hodnocení terapeutického výsledku dosaženého za standardních podmínek se používá **GAS (Goal Attainment Scale)**

-2	Žádná změna v původním stavu dítěte.
-1	Mírné zlepšení, které ale nedosahuje definovaného cíle léčby.
0	Dosažení definovaného cíle léčby.
+1	Zlepšení mírně přesáhlo definovaný cíl léčby.
+2	Zlepšení jasně přesáhlo definovaný cíl léčby.

Dávkování a modifikace dávek:

- pro každé léčivo je třeba vypočítat individuální dávky
- výpočet dávky každého léčiva se zakládá na:
 - 1) celkové dávce při jedné aplikaci;
 - 2) celkové dávce na kilogram hmotnosti při jedné aplikaci,
 - 3) na dávce pro jednotlivý sval,
 - 4) dávce na jedno místo injekce,
 - 5) dávce na kilogram hmotnosti pro jeden sval
- při určení aplikované dávky je třeba:
 - a) nezvyšovat dávku pro jednotlivý sval;
 - b) nepřekročit dávku pro jednotlivé místo aplikace;
 - c) počet cílových svalů řídit klinickou potřebou;
 - d) vyvarovat se nedostatečných dávek;
 - e) pečlivě určit celkovou dávku vzhledem k modifikujícím faktorům.
- faktory modifikující dávky BTX-A: tíže DMO podle GMFM, přidružené diagnózy (dysfágie), dominující typ hybného postižení, aktivita indikovaného svalu, velikost svalu, stav nutrice....
- snížení nadměrného svalového napětí vlivem BTX začíná do 14. dne po aplikaci, obvyklé trvání účinku je od 1 do 6 (až 9 i více) měsíců
- injekční léčby se cykly opakují, přičemž interval mezi aplikacemi nemá být kratší než 12 týdnů
- pro opakování léčby botulotoxinem jsou rozhodující:
 - a) zlepšení funkce;
 - b) zlepšení rovnováhy a postury;
 - c) zmírnění bolesti a zlepšení komfortu.
- **tři typy NÚ BTX-A:**
 - **fokální:** místní oslabení přesahující terapeutický cíl (nebyla respektována velikost svalu, dávkování, ředění nebo byla zvolena neodpovídající lokalizace)
 - distální nežádoucí účinky (dysfunkce močového měchýře při nedodržení dávek a ředění nebo při odchylné lokalizaci aplikace)
 - **generalizované:** při postupech non-lege artis (dávkování a ředění)
 - **metodické:** hematoma (vzácný při použití jehel 27 - 30)
 - není zaznamenána lokální infekce, jsou známy komplikace při použité algosedaci i při celkové anestézii
- botulotoxinovou léčbu je třeba kombinovat s dalšími modalitami léčby: s fyzioterapií, ergoterapií, logopedickou péčí, s ortézami, s přístroji (roboty) asistovanou léčbou, s druhou farmakoterapií, případně s chirurgickými intervencemi
- léčba je vysoce účinná

4. Ortopedie.
 - včasné zahájení kontrol, pravidelné konzultace a multioborové hodnocení s frekvencí v závislosti na míře postižení.
 - indikace ortopedické korekce je pro všechny stupně GMFCS, časnější výkony při vyšších stupních GMFCS
 - cílem je optimalizace motorického vývoje, korekce spasticitou vyvolaných strukturálních změn u jednoho nebo více kloubů (více etážové) k prevenci sekundárních kostních deformit
- svalová nerovnováha vyvolaná spasticitou může způsobit neurogenní luxaci kyčlí
5. Kointervence aplikací botulotoxinu (Btx-A) a ortopedických korekcí
 - adaptivní přístup při léčbě
 - při spasticitě se během růstu postupně vyvíjejí fixní muskuloskeletární deformity
 - poskytují četné výhody: děti jsou při první korekci starší; snižuje se potřeba re-korekcí; korekce jsou méně radikální a při správném použití Btx více úspěšné; aplikace Btx simulovat účinek korekce
6. ITB – intratekální aplikace baclofenu programovatelnou pumpou
 - Btx je neúčinný jako izolovaná léčba při těžké generalizované spasticitě
 - u těchto pacientů je indikované kontinuální intratekální podávání baclofenu pomocí implantované pumpy
 - indikovaný je u vyšších stupňů GMFCS (vzácně III) IV – V
 - redukce spasticity a zlepšení kvality života
 - Intratekální podání programovatelnou pumpou přes spinální katétr umožní účinnou léčbu 100 – 1000x menšími dávkami než per os.
 - limitace: je riziko technických komplikací, infekce; je možný negativní vliv na skoliózu a zvýraznění axiální i cervikální hypotonie
7. Selektivní zadní rhizotomie
 - minimalizuje nebo eliminuje spasticitu
 - selektivně se přetíná část svazečků zadních kořenů v rozsahu segmentů L2 - S1
 - pooperační komplikací může být dysfunkce kontinence, porucha čítí, výrazná hypotonie, přetrvávající dorzalgie, deformity páteře, luxace kyčlí
 - kvylučujícím kritériem SDR patří athetosa, ataxie, dystonie, rigidita; hypotonie trupového svalstva; asymetrie nálezu; snížená svalová síla na dolních končetinách, těžké deformity a kontraktury končetin. Velmi významné je riziko luxace kyčle a rozvoje skoliósy.
8. Lázeňská léčba
9. WalkAid
 - používá se k posilování antagonistů
10. CI-terapie (CIMT – constraint induced movement therapy = pohybová terapie vyvolaná omezením)
 - dominantní končetina se fixuje a procvičuje se paretická paže. Následně je však potřeba doplnit i cvičení s bimanuální aktivitou. Často se používá rehabilitační přístroj MOTomed – trenažer určený pro pasivní i aktivní trénink svalů dolních a horních končetin.

11. Dynamické lykové ortézy = mají formu: šortek „V poslední době se přidávají další léčebné postupy. Patří k nim buněčná „nervový systém-posilující“ (neuro-restorative) léčba používající kmenové buňky. Embryonální kmenové buňky/ progenitor (unipotentní) se cílí do corona radiata obou frontálních laloků a dále lumbální punkcí intratekálně. Za dva týdny se podávají pupečnickové mezenchymální kmenové buňky intravenózně transfuzí. Léčbu lze za 6 až 12 měsíců opakovat. Studie účinku však neprokázaly žádné zlepšení kvality života.
12. Hluboká mozková stimulace (DBS – deep brain stimulation) = při těžkých dyskinetických formách má významně pozitivní léčebný účinek s elektrodami zavedenými oboustranně do oblasti pallida. Zlepšuje zejména polykání a zmírňuje cervikální i axiální dystonie.

Poruchy hybnosti vývojového benigního charakteru

- skupina abnormalit pohybu, které se objevují u novorozenců, kojenců i u dětí.
- typická je nepřítomnost další neurologických projevů a příznivá prognosa
- **benigní "jitterness"** = u novorozenců do dvou týdnů věku "
 - přetrvává jeden až dva měsíce, ale vzácně i jeden rok
 - projevuje se paroxysmálním, stimulem vyvolaným tremorem brady a končetin
 - sekundárně se objevuje při abstinčním syndromu novorozenců, po vysazení léčiv, hypokalcemii, hypoglykemií, nízkém magneziu, hyperthyroidismu, při hypoxické nebo metabolické encefalopatii
 - diagnostika: video, běžné laboratorní testy, EEG, případně iktální video-EEG
- **benigní spánkový myoklonus** = u novorozenců od dvou týdnů do věku šesti měsíců
 - sekundárně se také objevuje při abstinčním syndromu novorozenců
 - paroxysmální myoklony jsou bilaterální, difúzní, rytmické, synchronní a opakující se na končetinách
 - objevují se pouze ve spánku a končí s probuzením.
 - diagnostika: pomáhá domácí video a EEG (vylučujeme epilepsii)
- **benigní myoklonus raného kojeneckého věku** = patrný ve věku od 6 měsíců do 2 let; ale i od 1 roku až do 3 let
 - při paroxysmálních, krátkých nebo déle trvajících kontrakcích končetin lze zjistit spouštěcí faktor
 - diagnostika: požádáme o domácí video; indikujeme interiktální a iktální EEG, MR zobrazení mozku
 - vylučujeme epilepsii
- **rytmické pohyby při spánku** mají začátek od 3 měsíců. Mnohdy přetrvávají do dospělosti. Patří k nim rytmické stereotypní pohyby velkých svalových skupin během usínání. Sekundárně se objevují při psychiatrických onemocněních. Diagnosu usnadní domácí video. Při pochybnostech indikujeme video-polysomnografii. Rodiče ujistíme o příznivé prognose.
- **spasmus nutans** = lze pozorovat ve věku od 4-18 měsíců; ale i od 18 měsíců až od 3 let
 - končí zpravidla do jednoho až dvou let po začátku. Je paroxysmální kývání hlavy, asymetrický nystagmus a úklon hlavy
 - diagnosa vyžaduje podrobné neurologické a oční vyšetření s video-záznamem, MR zobrazením mozku, zrakovými evokovanými potenciály a elektroretinografií. Po

vyloučení početných spasmus nutans-like stavů pacienta pravidelně kontrolně vyšetřujeme.

- **paroxysmální tonické deviace pohledu vzhůru** (okulogyrické krize, "stropky") začínají kolem 5 měsíců věku;
 - končí obvykle do věku 4 let. Lze pozorovat konjugovanou deviaci pohledu vzhůru s flexí krku, bez změny vědomí
 - sekundárně se objevují při mozkových tumorech, leukodystrofiích, malformacích mozku, choromozomálních anomáliích
 - po podrobném neurologickém a oftalmologickém vyšetření volíme pomocná vyšetření: video-záznam, iktální EEG, zobrazení MR mozku, oční vyšetření, evokované potenciály a elektroretinografii. Z léčiv se podává L-dopa. Pacient má pravidelná kontrolní vyšetření. Je možná prognosa poruch učení.
- **benigní paroxysmální torticollis** =začátek od 3 měsíců věku; ale také širokým rozsahem od 1 do 30 měsíců
 - končí také obvykle do věku 4 let
 - charakterizují ji rekurentní paroxysmální abnormální postury hlavy. Mohou se připojit další projevy: dráždivost, nausea, vomitus, bledost a ataxie. Stavů dokumentuje domácí video-záznam. Oční vyšetření a EEG následuje zobrazení MR mozku a krku včetně míchy. Rodičům vysvětlíme prognosu. Mnohdy je v rodinné anamnése pozitivní údaj o výskytu migrény; může se jednat o věkově-vázanou manifestaci komplexu chorob souvisejících s migrénou.
- **ransientní dystonii kojenců** lze pozorovat od 3 až 10 měsíců věku, s přetrváváním do 5 měsíců až 5 let věku. Objevují se záchvatově abnormální postury jedné končetiny, ukončené pohybem. Rodiče požádáme o domácí video. Provedeme MR zobrazení mozku.
- **"shuddering attacks"** se hlava a ramena paroxysmálně zachvějí, zatřesou. Začátek je do 1 roku věku a před 4. rokem záchvaty končí. Diagnostice pomůže domácí video. Natáčí se EEG. Po vyloučení epilepsie ujistíme rodiče o benigní prognose. Dítě pak pravidelně kontrolně vyšetřujeme.
- **infantilní masturbace (gratification behavior)** je u malých dětí poměrně častá. Začíná mezi 2 měsícem až 6 rokem věku. Maximum je kolem 4. roku. Má své typické projevy s překřížováním dolních končetin, rytmickými pohyby pánve, tichým zvukovým doprovodem, zrudnutím a pocením. Protože nedochází k přímé manipulaci s oblastí genitálií, mohou být masturbační projevy mylně hodnoceny jako epileptické záchvaty, paroxysmální dyskineze nebo abdominální bolesti (koliky). Rozlišení usnadní domácí video, případně video-EEG. Správné rozpoznání příznaků může dítě ušetřit náročného vyšetřování a neindikované léčby (např. antiepileptiky). Při diagnóze infantilní masturbace je nutné vyloučit sexuální zneužívání, dráždění perinea zánětem při vulvovaginitidě, infekci močových cest nebo dermatitidě. Rodičům vysvětlíme podstatu. Důležité je nenásilný přesun pozornosti k jiné činnosti.
- **stereotypní pohyby** u dětí se začínají objevovat od 3. roku věku. Končí většinou v dětství, ale mohou přetrvávat až do adolescence. Tvoří je záchvatové repetitivní strukturované neúčelné pohyby. Často mají spouštěcí faktor a možnost potlačit je odvedením pozorností. V diferenciální diagnostice je třeba vyloučit jednotky autistického spektra a spektra mentálních retardací. Pohyby dokumentuje domácí video, video-EEG nález. Rodičům poskytneme informované vysvětlení. Je třeba brát v

úvahu možnost persistence do dospělosti i možné riziko budoucího rozvoje psychiatrické komorbidity.

- **zrcadlové pohyby** (mirror movements) s počátkem mezi 3. a 4. rokem se vyskytují do 7. roku věku. Znamenají simultánní kontralaterální pohyby, které zrcadlí volní pohyb druhé ruky. Sekundární se nachází při Kallmannově syndromu, syndromu Klippel-Feilově nebo při kongenitální hemiplegii. Video dokumentace je významná. Pacienty sleduje pravidelným kontrolním vyšetřením a potvrdíme konec do 7 let věku. Perzistující zrcadlové pohyby jsou geneticky heterogenní. Mohou také být fenotypem genetické formy s mutací genu DCC (deleted in colorectal carcinoma) na chromosomu 18q21.2. Gen kóduje receptor pro nectrin-1.
- **Sandiferův syndrom** se manifestuje mezi 3. týdnem až 14. rokem věku. Přetrvává, pokud není léčen. Charakteristickým příznakem je cervikální dystonie s časovou vazbou na příjem stravy. Součástí syndromu je gastroesofageální reflux a hiátová hernie. Diagnosu určí sonografické vyšetření a pH-metrie. Léčba spočívá v antirefluxovém režimu a v chirurgické korekci.

PANDAS (pediatrická autoimunní neuropsychiatrická porucha spojená (disorder associated) se streptokokovou infekcí)

- PANDAS patří do skupiny autoimunních chorob vyvolaných A b-hemolytickými streptokoky (ABHS)

- stanovení diagnózy vyžaduje výskyt pěti specifických kritérií:

- (1) prepubertální začátek, obvykle mezi 3 až 12 rokem věku;
- (2) obcesivně-kompulsivní poruchy (OCD) nebo tikové choroby či obou;
- (3) náhlý "explosivní" začátek příznaků a průběh s opakovanými náhlými exacerbacemi a remisemi;
- (4) časová závislost exacerbace na infekci ABHS;
- (5) nález neurologických projevů během periody exacerbace příznaků (tiky, hyperaktivita, choreiformní pohyby).

- tiky jsou výrazné = postihují hlavu, končetiny nebo celé tělo

- OCD se projevuje mytím a očištěním rukou

- časté jsou psychiatrické komorbidity: emoční labilita, anxieta, noční děsy, opoziční chování, hyperaktivita a zhoršení školní výkonnosti

- mohou způsobit i další infekční agens: **Borrelia burgdorferi, virus herpes simplex a varicella zoster, Mycoplasma pneumoniae, chřipka či human immunodeficiency virus.**

Diagnostika:

- spočívá se stanovení titru anti-streptokokových protilátek (antistreptolysin O - ASLO) a antiDNase-B

- opakované vyšetření a kombinace obou metod je nejprůkaznější

- zvýšené ASLO je totiž i při infekcích streptokoky A, C, G a může být zvýšené i u nosičů ABHS

- titr ASLO nemusí být pozitivní; důležitý je také údaj o výskytu ABHS infekcí v rodině

Léčba:

- zakládá na specifické diagnóze.

- pokud jsou symptomy zátěží a způsobují funkční disabilitu indikuje se symptomatická léčba

- pro OCD se podávají **inhibitory selektivního vychytávání serotoninu**
- při ADHD to jsou **stimulancia**;
- pro choreu **antagonisté dopaminového receptoru, valproát nebo tetrabenazine** (tiapridal);

- pro tiky antagonisté dopaminového receptoru, guanfacin, clonidin
- = rutinní použití antibiotik nebo imunitu modulující terapie (kortikosteroidy, intravenosní imunoglobuliny, plasmaferéza) se nedoporučuje!

80. NEUROKUTÁNNÍ ONEMOCNENÍ

- skupina chorob, které postihují především kůži a nervový systém
- mohou se objevit změny také v dalších systémech organismu = **multisystémová onemocnění**
- řadí se k neurovývojovým abnormalitám, k neurogenetickým a heredo-familiárním chorobám
- manifestují se od porodu do dospělosti a mají často velmi variabilní klinický projev s možností častějšího výskytu nádorů kůže, nervového systému a ostatních orgánů
- patří sem:
 - neurofibromatosis (NF)
 - tuberózní sklerosa (TSC)
 - syndrom Sturge-Weber (SWS)
 - nemoc von Hippel-Lindau, ataxia-telangiectasia (AT)
 - hypomelanosus Ito (HI)
- společné rysy: vrozený charakter na základě poruchy diferenciacie zárodečných listů – především neuroektodermu; výrazná variabilita klinického obrazu s často věkově vázanou manifestací klinických příznaků
- mají převážně autozomálně dominantní charakter dědičnosti
- všechny neurokutánní syndromy se považují za poruchy vývoje neurální lišty
- dominuje postižení neuro-ektodermu, ale mohou být postiženy všechny tři zárodečné listy
- geny, které ovlivňují utváření neurální lišty, migraci nebo závěrečnou diferenciaci, mají zároveň charakter tumor-suppressor genů (např. při NF1, TSC1 nebo TSC2) a fungují jako negativní regulátory růstu a proliferace určitých tkání (s tím souvisí vysoká incidence benigních nádorů, tak častější výskyt maligních neoplazmat u těchto nemocí)
- rozdělujeme na:
 1. **skupinu častých:** neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1 (NF1), typ 2 (NF2), tuberózní skleróza typ 1 a typ 2 (TSC1, TSC2), Sturge-Weber syndrom (SWS) a nemoc von Hippel-Lindau (VHL).
 2. **na skupinu vzácných a raritních onemocnění**

Neurofibromatosis (nemoc von Recklinghausenova)

- rozdělení:
 - typ 1 – **NF1**
 - typ 2- **NF2**
 - **schwannomatosa**
 - **spinální neurofibromatosa** = nádor míchy s pozdější manifestací
 - **autozomálně dominantní výskyt skvrn café au lait**

- obě jednotky mají odlišný další klinický obraz a rozdílný věk manifestace + rozdílný genetický podklad
- typ 1 (NF1) na 17. chromosomu (17q11.2) a genu pro typ 2 (NF2) na chromosomu 22 (22q12.2)

Neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1

NF1 charakterizují:

- mnohočetnými nádory centrálního i periferního nervového systému
- zvýrazněná kožní pigmentací
- léze cév a vnitřních orgánů
- sklon k maligní transformaci
- autosomálně dominantní (AD) dědičnost, s variabilní expresivitou, ale prakticky úplnou penetrancí do dospělého věku
- nejběžnější monogenní onemocnění postihující nervový
- přibližně polovina případů má sporadický výskyt (za jednu z možných příčin je například považován vyšší věk otce v době početí (přes 40 let, resp. 35 let věku))
- jedna z nejvyšších mutačních rychlostí; 93 % nových mutací je na paternálních chromosomech
- první příznaky se většinou manifestují v časném věku
- výrazná variabilita projevů NF1; dokonce i v jedné rodině
- další diagnostické příznaky jsou věkově vázané a s věkem jejich výskyt
- NF1 heterogenní
- produktem genu NF1 je cytoplasmatický protein **neurofibromin**
 - neurofibromin inaktivuje tumor-gen p21ras podporou funkce GTPasy – mění tak aktivní formu p21ras na formu inaktivní
 - aktivní forma p21ras je specifický růstový regulátor astrocytů.
 - NF1 gen má funkci negativního růstového regulátoru a tumor-suppressor genu
 - v mozku se nalézá také ve spojení s cytoplasmatickými mikrotubuly= zapojení do pochodů v CNS
- mutace způsobují vznik zkráceného a nefunkčního neurofibrominu
 - ztráta neurofibrominu ve Schwannově buňce jako následek ztráty funkce NF1 genu vede ke zvýšení hladiny aktivované GTP-Ras
 - dochází k urychlení růstu a proliferaci

Patologie:

- změny nacházíme všude tam, kde jsou cílové tkáně pro působení neurofibrominu jako negativního růstového regulátoru
- dochází k změnám Schwannových buněk, fibroblastu (neurofibrom, plexiformní či difusní neurofibrom), glií (gliom), osteoblastu (kostní změny), intimy cévní stěny (fibromuskulární dysplazie)
- **neurofibrom** = nejčastějším typem nádoru u NF1

- neurofibromy postihují pouze periferní nervový systém a mohou být lokalizované kdekoli v jeho průběhu
- běžně mají benigní povahu, může u nich dojít k maligní přeměně, např. u *plexiformního neurofibromu* (celoživotní riziko maligní transformace na neurofibrosarkom)!
- **gliom** = nejčastějším nádorem centrálního nervového systému – převážně **pilocytární astrocytom grade I**
 - nízkého gradu: lokalizovány především v průběhu zrakové dráhy (postiženy jsou především optické nervy a chiasma), ale mohou být i mimo ni v oblasti mozkového kmene a v dalších oblastech mozku, mozečku, oblongaty a také míchy
 - vysokého gradu (do 1.5 %)
- **neoplastické procesy**, které se u NF1 vyskytují častěji než v běžné populaci: leukemie, Wilmsův tumor, neuroblastom a pheochromocytom, syndrom mnohočetných endokrinních neoplasí, charakterizovaný oboustranným pheochromocytomem, medulárním karcinomem štítné žlázy, mnohočetnými neurofibromy a skvrnami café au lait

Stanovení diagnózy NF1:

- stále výrazně závislá na hodnocení klinického obrazu a diagnostických kritérií
- pro stanovení diagnózy NF1 je nutná přítomnost 2 nebo více z následujících příznaků:
 - 1) skvrny barvy bílé kávy na kůži (skvrny café au lait) v počtu 6 a více – do puberty o průměru rovném nebo větším než 5 mm; po pubertě o průměru rovném nebo větším než 15 mm.
 - 2) dva a více neurofibromů nebo jeden či více plexiformních neurofibromů.
 - 3) mnohočetný axilární nebo inguinální freckling (Crowe příznak)
 - 4) typické kostní léze (dysplázie křídla kosti sfenoidální nebo ztenčení kortikální části dlouhých kostí s nebo bez pseudoartrózy).
 - 5) gliom optického nervu
 - 6) 2 nebo více Lischovy noduly (hamartomy duhovky) oboustranně
 - 7) příbuzný 1. stupně (rodič, sourozenec nebo potomek) s prokázanou diagnózou NF1 dle uvedených kritérií.
- **nález hypersignálního ložiska na MRI mozku/míchy v T2 vážených obrazech** – nazývané FASI, UBO nebo hamartom, protože dle současných představ signifikantně nezlepšuje sensitivitu diagnostických kritérií
- variabilita klinického obrazu:
 - v novorozeneckém věku – skvrny café au lait, vzácně také plexiformní neurofibromy.
 - se
 - v předškolním a časném školním období – freckling manifestuje nejčastěji
 - do 6 resp. 10 let věku – gliomy optiku
 - před pubertou a v jejím průběhu neurofibromy (u žen bývá progrese neurofibromů ještě v období těhotenství)
 - v dospělosti – výskyt Lischových nodulů (hamartomy iris)

- významnou pomocí pro časně stanovení diagnózy NF1 do 3 let věku je rodinný výskyt NF1 u příbuzného 1. stupně (oba rodiče by měli být vyšetřeni z hlediska výskytu skvrn café au lait, podkožních neurofibromů a Lischových nodulů)

- **Legius syndrom** – podobný NF1

- nález skvrn café au lait a freckling na kůži, ale nejsou přítomny žádné nádorové procesy

- **Watsonův syndrom** – charakterizovaný dominantně dědičnou pulmonální stenózou, skvrnami café au lait na kůži, možnou přítomností mentální retardace

- v současnosti se rozvíjí přímá DNA diagnostika

Klinické projevy:

- mají nádorový i nenádorový charakter

- progresivně se chovající onemocnění

- **skvrny café au lait** (barvy bílé kávy) = vícečetné světle hnědé okrsky kůže, nejčastěji lokalizované na trupu (ale také na končetinách, na obličeji); hladké, jasně ohraničené a s pravidelnou pigmentací; prakticky u všech pacientů s NF1

- vznikají nahromaděním pigmentovaných melanoblastů (z neurální lišty) na basální vrstvě epidermis

- objevují se již u novorozenců a jejich počet přibývá do období

- **freckling** = méně časté; různý počet drobných okrouhlých makul se zvýrazněnou pigmentací a podobného charakteru jako u CAL

- nacházejí se v podpaží a v tříslech a objevují se mezi 3. a 5. rokem věku

- **hyperpigmentace** = lokalizována na krku, kolem úst

- **neurofibrom** = může se objevit kdekoliv v průběhu periferního nervu; benigní nádor vycházející z nadměrně rostoucích Schwannových buněk

- manifestují v době před začátkem puberty či během ní – ojediněle nebo ve skupinách v průběhu periferních nervů

- obvykle se po celý život pomalu zvětšují

- nejtypičtější jsou pendulující mollusca fibrosa a podkožní neurofibromy

- nejsou tedy pro NF1 specifické, ale v počtu větším než 2 představují jedno z diagnostických

kriterií

- *plexiformní neurofibrom* = může se objevit na všech částech těla, kde jsou periferní nervy

- někdy na povrchu hyperpigmentace a/nebo hypertrichosu a mohou být poměrně rozsáhlé

- infiltrativní; riziko transformace benigního nádoru na maligní tumor

- **schwannomy, juvenilní xantogranulomy, lipomy** = mohou se objevit

- **hamartomy duhovky** = mnohočetné noduly na duhovce

- oftalmolog je detekuje na duhovce *při vyšetření s pomocí štěrbinové lampy*

- nezpůsobují poruchu zraku, jsou ale velmi užitečným diagnostickým kritériem

- **malý vzrůst + makrocefalie**
- **anomálie skeletu** = kongenitální dysplasii dlouhých kostí nalézt v tibii; skoliózy; zhoršení kvality kostní struktury (patologické fraktury); pseudoarthroza tibie.
- **bolest hlavy** = bez přítomnosti strukturální léze
- **systémová arteriální hypertenze** = nejčastější cévní anomálie u NF1 na podkladě fibromuskulární dysplasie
- **ložiska zvýšeného signálu v T2 vážených obrazech** = v oblasti basálních ganglií, globus pallidus, mozečku, v oblasti optické dráhy, thalamu, mozkového kmene a subkortikálně v temporální oblasti – nesyť se po podání kontrastní látky; nelze je zobrazit CT vyšetřením
- od low-grade gliomů se odlišují nepřítomností mass efektu a většinou absencí syčení po podání kontrastu

Neurologické projevy NF1:

- pět hlavních kategorií
- **kognitivní poruchy** = mentální retardace; poruchy vývoje řeči, poruchy učení a chování, abnormální zrakově-prostorové funkce
- **nádory intrakraniální** = gliom (hlavne v oblasti zrakové dráhy; polovica asymptomatická + v oblasti mozg. kmeňa), ependymom, meningiom, maligný schwannom
(neurofibrom se v CNS nevyskytuje a benigní schwannom mozkových nervů je převážně u NF2)
- **nádory periferních nervů** = mohou postihnout každý z větších nervů; mohou také vycházet z oblasti autonomního nervstva inervujícího různé vnitřní orgány
- **intraspinální nádory** = manifestují se pomaleji než nádory nitrolební; asymptomatické se nalézají jen při MR zobrazení
- **cévní mozkové příhody** = způsobí náhlý rozvoj neurologických příznak; na podkladě cerebrovaskulárního onemocnění s postupným uzávěrem cév; nejčastěji postihují supraclinoidní část arteria carotis interna nebo jednu z jejích větších větví

Neurofibromatosis von Recklinghausen typ 2

- geneticky a klinicky liší od NF1.
- méně
- rozvoj mnohočetných benigních nádorů převážně centrálního nervového systému (CNS) = typický je **oboustranný vestibulární schwannom**
- (AD) dědičnost
- gen lokalizován na dlouhém raménku chromosomu 22q11
- genovým produktem je **schwannomin** – synonymum Merlin
 - protein buněčné membrány a předpokládá se, že zajišťuje spojení buněčného skeletu a membrány; má úlohu v regulaci mezibuněčné adheze; slouží tak jako tumor
 - při NF2 téměř chybí ve všech schwannomech a v mnoha meningeomech či ependymomech

Stanovení diagnózy NF2:

- založena na klinickém základě
- 1) Ke stanovení diagnosy NF2 je třeba splnit jedno z následujících kritérií:
 - 1) oboustranný vestibulární schwannom diagnostikovaný pomocí MR zobrazením mozku s podáním kontrastní látky;
 - 2) příbuzný 1. stupně (rodič, sourozenec nebo potomek) s potvrzenou diagnosou NF2 a nález jedné z následujících možností u pacienta
 - a) pomocí CT nebo MRI mozku diagnostikovaný jednostranný tumor VIII. hlavového nervu;
 - b) plexiformní neurofibrom
 - c) neurofibrom a/ nebo schwannom (dva nebo více)
 - d) gliomy (dva nebo více)
 - e) juvenilní zadní subkapsulární katarakta (oboustranně)
 - f) meningeom (dva nebo více)
 - g) intrakraniální nebo míšní tumor diagnostikovaný zobrazovací metodou
 - h) od roku 1999 navíc „doplňkové kritérium“: kalcifikace mozkové tkáně

Klinická manifestace:

- NF2 je progresivní onemocnění (mortalita v průměru do 15 let od stanovení diagnosy)
- věk při začátku NF2 a její klinické projevy jsou u členů rodiny podobné (rozdiel od NF1)
 - **oboustranný vestibulární schwannom** (u více než 95 % pacientů)
 - prvním příznakem bývá tinitus, porucha sluchu nebo ataky vertiga
 - začínají být symptomatické převážně v pubertě nebo v období po ní
 - mohou vzniknout mnohdy současně, na ostatních mozkových a periferních nervech
 - projevují se expansivním procesem v mostomozečkovém koutu nebo rozšířením ganglion Gasseri. Surditas je u 44 % pacientů
 - **skvrny café au lait** – počet jen vzácně vyšší než šest
 - **Chybí freckling**
 - **intradermální i jinde lokalizované neurofibromy** (u 20 % jedinců s NF2)
 - **na duhovce nejsou přítomny Lischovy noduly**
 - **katarakta čočky v dětském věku**
 - **retinální hamartomy bývají**
 - **křeče**
 - **nádory periferních nervů** (schwannomy, neurofibromy)
- při stanovení diagnosy NF2 je nutný podrobný rozhovor s rodinou

Léčba NF2:

- symptomatická
- řešení vestibulárních schwannomů je především chirurgické
- schwannom se mikrochirurgicky odstraňuje
- implantace ABI – auditory brainstem implant = slouží k zachování sluchového kontaktu; zavádí se při oboustranném výskytu současně po mikrochirurgické extirpaci schwannomu

- ostatní nádory jsou řešeny neurochirurgem nebo chirurgem dle lokalizace a klinické potřeby
- symptomatické komprese míchy se řeší bezodkladně

Schwannomatosis

- přítomnost mnohočetných schwannomů (benigní nádory, rizika malignizace zatím nejsou uváděna)
- od NF2 klinicky odlišuje nepřítomnost vestibulárních schwannomů
- může mít až u 1/3 případů segmentální charakter (schwannomy lokalizovány na jedné části těla – končetiny, trup paravertebrálně)
- (AD) dědičné
- gen lokalizován také na 22. chromosomu (22q), nesouvisí s genem pro NF2, ale je v jeho těsné blízkosti

Stanovení diagnózy:

- 1) jedinec starší než 30 let věku;
 - 2) s nálezem dvou nebo více schwannomů (kromě intradermálních schwannomů – ty nejsou diagnostické), kdy:
 - a) alespoň jeden je histologicky potvrzený;
 - b) současně u pacienta není MRI vyšetřením prokázán vestibulární schwannom;
 - c) současně u pacienta není prokázána mutace NF2 genu; nebo jedinec s jedním histologicky prokázaným schwannomem (nesmí se jednat o vestibulární schwannom) a s příbuzným prvního stupně, který má výše uvedená kritéria (kritéria odpovídající schwannomatose).
- segmentální schwannomatosa se diagnostikuje při splnění výše uvedených kritérií na jedné z končetin nebo paravertebrálně v oblasti 5 a méně na sebe navazujících obratlů páteře

Klinické projevy:

- chronická bolest některé části těla (navazuje na přítomnost schwannomu)

Terapie: chirurgická, resp. symptomatická dle potřeb pacienta

Tuberózní skleróza

- velmi variabilní multisystémové onemocnění
- projevuje se:
 - mentální retardací
 - epilepsií
 - kožními lézemi
 - postižením různých orgánů
- má AD dědičnost (přibližně jedna třetina případů je hereditární, zbytek na podklade nových mutací)
- produktem genu pro TSC1 je **hamartin** + TSC2 **tuberin** (úlohou komplexu je regulovat buněčný růst a proliferaci)

Patologie:

- abnormality mohou být v různých systémech – v mozku, na oku, kůži, ledvinách, srdci a plicích.

- mozog:

- **kortiko-subkortikální tubery** = najviac charakteristické; vícečetná tuhá ložiska glioticky změněné tkáně různé velikosti, které představují vývojovou – dysplastickou změnu mozkové kůry a přilehlé části podkoří; lokalizovány v závitech kterékoliv části mozkových hemisfér (nejčastěji ve frontálních lalocích)
- **subependymální noduly (SEN)** = mnohočetné malé uzlíky nádorového charakteru, které se nalézají ve stěně postranních komor až do oblasti foramen Monroi ; běžný nález kalcifikací
- **subependymální obrovskobuněčné astrocytomy (SEGA)** = vznikají ze subependymálních nodulů zejména v prostoru okolí foramen Monroi;
- **patologické změny myelinizace** = v oblastech gliosy a v okolí kortikálních tuberů

Diagnostika

- stanovena dle nálezu diagnostických kritérií/příznaků

- rozděleny do dvou skupin:

1. na příznaky hlavní (11)
2. na příznaky vedlejší (9)

- za jistou diagnosu TSC se považuje nález alespoň dvou hlavních nebo jednoho hlavního a dvou vedlejších příznaků

- pravděpodobná diagnosa TSC se zvažuje při přítomnosti jednoho hlavního a jednoho vedlejšího příznaku.

- možná diagnosa TSC zahrnuje jedno hlavní nebo jedno vedlejší diagnostické kritérium

- neurologický obraz ale zahrnuje (mimo diagnostická kritéria) také epileptické záchvaty, autismus nebo pervazivní vývojové poruchy, mentální retardaci a různé vývojové poruchy učení a chování

- MRI vyšetření je nejsnadnější cesta k potvrzení diagnosy TSC

- **kortikální tubery** (u 95 až 100 % pacientů s TSC) = zesílení šedé hmoty kůry; hyperintensní v T2 vážených obrazech

- **subependymální noduly (SEN)** = hypointensní na T1 vážených obrazech

- vyšetření s podáním kontrastní látky – gadolinia může být nápomocné pro odlišení SEGA od SEN, protože SEGA po podání kontrastu enhancuje, SEN nikoliv

- CT vyšetření zobrazuje rozptýlená mnohočetná ložiska kalcifikací o velikosti až do několika centimetrů.

- EEG a vyšetření likvoru mají malý jen diagnostický význam

- diagnosu lze potvrdit až dle závěru genetických testů (molekulárně genetická vyšetření mutací genu TSC1 a TSC2)

Klinické nálezy:

- mohou se značně lišit s ohledem na věk při začátku projevů onemocnění, s ohledem na závažnost průběhu onemocnění a rychlost jeho progresu
- často objevují až v dospělosti
- nejčastějšími příčinami úmrtí je u TSC epileptický status, onemocnění ledvin, nádory mozku a plicní lymphangiomyomatosa

- hlavní klinické projevy:

- **mentální retardace**
- **křeče**
- **kožní léze**
- **nádory různých orgánů, včetně mozku**
- **epileptické záchvaty** =nejčastěji se vyskytující obtíží
- **autismus nebo pervasivní vývojové poruchy**
- **hypomelanotické makuly** (depigmentované névy, podobající se vitiligu), tvoří ložiska oválného tvaru s nepravidelnými okraji; především na trupu a na končetinách
- **angiofibrom** =červené papuly na nose, bradě, tvářích, v lícních oblastech
- **fibrosní plaka**= ploché fibromy; většinou lokalizována frontálně, ale také v oblasti očních víček, podél hranice vlasů nebo obočí a/nebo ve vlasaté části hlavy
- **šagrénová kůže** = nestejně silná nerovná kůže, šedozelené nebo světle hnědé barvy. Vyskytuje se nejčastěji v ohraničených oblastech lumbosakrálně na zádech a má charakter epidermálního névu.
- **fibromy** =kolem nehtů a/nebo v nehtovém lůžku
- **skvrny café au lait** (7 až 16 % jedinců) – nepatří mezi diagnostická kritéria TSC
- **intrakraniální nádory** – v porovnání s neurofibromatosou méně časté
- **renální postižení** – dva typy:
 - polycystické ledviny
 - renální cysty ve spojení s angiomyolipomy
- **onemocnění srdce** – postihuje 50 % všech jedinců s TSC

Léčba a prognóza:

- **rapamycinu** = na kinasu m-TOR
- **analogy rapamycinu** (např. sirolimus, everolimus) -mají proti původnímu léku méně nežádoucích účinků, se nyní začínají užívat k ovlivnění angiomyolipomů (AML) ledvin, SEGAs a je zvažován jejich efekt na angiofibromy, ale dokonce také na poruchy chování a epilepsii.
- **antiepileptiky** – vigabatrin (Sabril tbl). Tento lék je lékem volby také u dětí s infantilními spasmy – při TSC nebo bez této diagnózy
- neurochirurgické terapie s resekcí jednotlivých kortikálních epileptogenních tuberů. Přístup je otevřenou kraniotomií

Sturge-Weberův syndrom (encefalotrigeminální angiomatosa)

- sporadické onemocnění

Diagnostika:

- se stanovuje na základě přítomnosti nebo absence kožních, očních nebo neurologických obtíží
- SWS charakterizuje vaskulární/kapilární névus barvy portského vína (v horní části obličeje v místě výstupu 1. a často také 2. větve trigeminu)
- koincidence nálezů cévního névu v obličeji s epileptickými záchvaty
- **MRI** mozku (u kojenců může být MRI vyšetření bez podání kontrastu normální)
- **CT** vyšetření – může lokalizovat intrakraniální kalcifikace různé velikosti. (skôr v staršom veku)
 - ukládají se charakteristicky v paralelních liniích („railroad tracks“ – „železniční koleje“) nebo se vlní a stáčejí
 - nejvýraznější v okcipitálně a parieto-okcipitálně na straně výskytu kožních změn
- **Glaukom** se může objevit v novorozeneckém věku nebo se rozvíjí v průběhu let
- charakteristický je také současný výskyt nitrolební cévní anomálie – **leptomeningeální angiomas** – lokalizované ipsilaterálně k névus flammeus

Patogenesa a patologie:

- důsledkem vývojových změn embryonálního cévního plexu
- následkem lokální poruchy vývoje cévního zásobení v období 5. až 8. týdne gestace pak dochází k postižení obličeje, oka, leptomening a mozku
- model angiomas s malým průtokem v oblasti leptomening: angiomasu provází chudá žilní drenáž povrchového kortexu; proto v mozkové tkáni vzniká alternativní cesta přes lokálně rozšířené transmedulární žíly; ipsilaterální choroidální plexus se přeplyňuje, až k známým městnáním. Tím kortex, tak i okolní bílá hmota, trpí chronickou hypoxií. Nakonec dystrofické změny a ztráta tkáně vedou ke vzniku kalcifikací
- cévní změny vysvětlují neurologické příznaky a možnost vývojového postižení
- opakované trombózy a poruchy mikrocirkulace v oblasti leptomeningeální angiomas způsobují postupné zhoršování neurologického nálezu.
- základní makroskopický patologický nálezn při vyšetření mozku: je **leptomeningeální angiomas** (především okcipitálně a parieto-okcipitálně)

Klinický obraz:

- névus flammeus je na kůži = patrný již při narození
- fokální nebo generalizované epileptické záchvaty = obvykle jsou prvním neurologickým příznakem
- křeče
- mentální postižení (většinou spolu s křečmi, pacoši bez křečů sú mentálne normal)
- hemiparesy a hemiatrofie = v důsledku chronické hypoxie
- bolesti hlavy cévní etiologie
- vývojové opoždění
- mentální retardace

- glaukom
- hemianopsie

Terapie:

- třeba trvale sledovat vzhledem k rizikům rozvoje glaukomu, křečí, bolestí hlavy a stroke-like episod

Nemoc von Hippel-Lindau-ova, angiomatosis retinae et cerebelli

- společný výskyt cerebellárního hemangioblastomu s míšní angiomasou, mnohočetnými vrozenými cystami pankreatu a ledvin a karcinomu ledvin
- AD s neúplnou penetrancí
- manifestuje až ve druhé a třetí dekádě života
- příznaky: náhlé nitrooční krvácení nebo syndrom zadní jámy lebni s příznaky syndromu nitrolební hypertenze nebo s mozečkovými příznaky
 - retinální hemangiomasu
 - hemangioblastom CNS: miecha, v mozg. kmeni
 - neoplasma v mozečku – nejčastější

Terapie:

- interferonem a thalidomidem zaměřená proti novotvorbě cév se nyní testuje u progresivních hemangioblastomů CNS
- spolu s lézí retiny a mozečku se objevují početná postižení dalších oblastí: cysty pankreatu, renální cysty, juvenilní renální karcinomy, cysty jater a epididymální cystoadenomy
- VHL se v dospělosti také manifestuje renálním karcinomem a pheochromocytomem
- hyperproteinorhachie – u většiny nemocných

Ataxia-telangiectasia (AT)

- onemocnění charakterizované pomalu progredující mozečkovou ataxií, okulomotorickou apraxií, choreoathetosou, telangiektasiemi na kůži a očních spojivkách, zvýšenou vnímavostí pro sinobronchopulmonální infekty, lymforetikulární neoplasií, jinými malignitami a citlivostí k ionizačnímu záření

Patologie a patogenese:

- základní porucha spočívá ve výrazném vzestupu citlivosti buněk k ionizačnímu záření
- další základní charakteristikou AT je rozmanitost imunologických změn (nízké hodnoty plasmatického i sekrečního IgA + téměř konstantně snížená nebo hraniční hodnota IgG2 a IgG4; IgE je snížené nebo chybí u 80 až 90 % pacientů) = **humorálního deficitu** (nedostatek protilátek proti různým bakteriím a virům)
- úbytek buněk = nejlépe patrný v oblasti kůry mozečku, kde jsou ztráty jak Purkyňových buněk, tak buněk vnitřní granulóvní vrstvy.
- starší pacienti mají demyelinizace zadních provazců a zadních spinocerebellárních traktů a v některých případech může také buněk předních rohů míšních

Klinické projevy:

- tumory zadní jámy lební počítáme
- progresivní ataxie u dětí mladších než 10 let věku (mozečkové příznaky již v kojeneckém a časném dětském věku; obvykle po začátku chůze)
- telangiektasie – bulbární spojivce, očním víčkem, kořeni nosu, tváří, na ušním boltci, krku a v kubitách. Stávají se citlivé na sluneční světlo.
- choreoatetosa – může být prvním příznakem
- hypotonie, snížení reflexů.
- mozečkovou atrofií
- psychické schopnosti se obvykle s progresí nemoci postupně zhoršují
- opakovanými sinopulmonálními infekcemi.
- Nádorové procesy jsou běžné = Nejčastějšími nádory, se kterými se můžeme u heterozygotů pro AT setkat, jsou nádory prsu.
- neobvyklá forma diabetu: hyperglykemie, jen vzácně s glykosurií, není přítomna ketóza, hypersekrece insulinu ani periferní resistance na účinek insulinu.

Obecně se klinický obraz postupně zhoršuje, třebaže zhoršování neurologického nálezu se po období adolescence zpomaluje. Pacienti umírají na bronchopulmonální infekce nebo na malignity.

Diagnostika:

- K potvrzení diagnózy se používá několik laboratorních testů
- Klinicky stanovenou diagnózu lze potvrdit testem radiosensitivity („colony survival assay“), pomocí imunoblotingu a nálezem mutace (Zvýšené hodnoty hladiny alfa-fetoproteinu jsou u více než 95 % pacientů)

Incontinentia pigmenti (IP), syndrom Bloch-Sulzbergerův

- je X-vázané (dominantně dědičné) onemocnění (XD) s letálním průběhem u mužů
- charakterizuje je volný přestup melaninu z melanocytů v basální vrstvě epidermis do povrchové dermis
- kožní léze mají v novorozeneckém období podobu papulosních a bulosních změn a erytému
- později jsou kryty tvrdou krustou se zbytkovou pigmentací
- kožní léze vedou podél průběhu dermatomů (Lischkeho linie)
- časté jsou oční a zubní defekty
- neurologické příznaky jsou: neprogresivní; epileptické záchvaty kompenzovatelné léčbou, spasticitu při hemiparese nebo diparese, mikrocefalii a mentální retardaci.

Hypomelanosis of Ito (HI)

- onemocnění charakterizované hypopigmentovanými vinutými lézemi na trupu, hlavě nebo končetinách, s distribucí v průběhu dermatomů neboli Blaschkových linií
- typické: mentální retardace a epileptické záchvaty, makrocefalie, hemihypertrofie, autismus (10 %), různé oftalmologické abnormality.
- čtvrtý nejčastější neurokutánní syndrom, jedná se o vzácné onemocnění
- Terapie – symptomatická

Legius syndrom

- výskyt skvrn café-au-lait (CAL) na kůži spolu s axiálním nebo inkuinálním frecklingem (nález drobných okrouhlých hyperpigmentovaných makul na kůži), které mají obdobnou distribuci jako při neurofibromatose typu 1 (NF1)
- další příznaky: makrocefalie, urychlení růstu obvodu hlavy, relativně časté kožní lipomy, Noonan-like dysmorfie obličeje, projevy ADHD, poruchy učení nebo poruchy vývoje řeči

Proteus syndrom

- charakterizuje jej mozaikový nadměrný růst četných tkání, kdy přerůstání je nepravidelné, progresivní a často asymetrické
- nejčastěji postihuje končetinu, ale může být i v jiné části těla
- na kůži jsou lineární epidermální névy
- specifické jsou cerebriformní névy pojivové tkáně – na ploskách, vzácně i na rukou nebo na jiných místech těla.

Diagnóza:

- vyžaduje přítomnost všech tří obecných kritérií: a) mozaikovou distribuci lézí; b) sporadický výskyt; c) progresivní průběh.

Komplikace:

- především ortopedické důsledkem přerůstu končetiny s těžkými funkčními a kosmetickými následky
- omezená hybnost, cévní malformace a operační výkony jsou riziky s predispozicí k hluboké žilní trombóze a plicní embolizaci

PHACE(S)

- neznáme etiologie
- charakterizují je: malformace zadní jámy lební (P), faciální hemangiomy (H), arteriální a cerebro-vaskulární abnormality (A), kardiovaskulární abnormality (C) a abnormality očí. Často se přidává písmeno S u pacientů, kteří mají ventrální kongenitální defekty (rozštěp sternu nebo supraumbilikální raphe
- predominanci u děvčat

Syndrom Wyburn-Mason-ův (VMS)

- kongenitální neurokutánní syndrom s telangietasiemi, s varikosními nitrolebními aneurysmaty středního mozku, s cévní anomálií postihující zrakový systém (často racemosní angiomy retiny nebo orbitální AVM) a s névus flammeus v obličeji
- průměrný věk v době diagnózy je 23 let pro muže a 16 roků pro dívky
- mnozí pacienti jsou asymptomatictí
- nejčastějším prvním příznakem jsou bolesti hlavy, retroorbitální bolest a hemiparéza
- pacienti mohou také mít opožděný psychomotorický vývoj, iritabilitu, mozečkové dysfunkce nebo Parinaudův syndrom, epileptické záchvaty

Syndrom Klippel-Trenaunay (KTS)

- kongenitální syndrom charakterizovaný kožními névy, žilními varixy a hemihypertrofií dlouhých kostí a měkkých tkání
- obvykle postihuje jednu z končetin.
- na končetině je patrný lymfedém.

Syndrom blue rubber bleb névu (BRBN)

- vzácný syndrom asociace kožních cévních névů a gastrointestinálního krvácení
- vaskulární léze mohou být také v jiných orgánech: v plicích, na pleuře, perikardiu, na srdci, v játrech, slezině, na peritoneu, jazyku, kostních svalech, urogenitálním systému, očích a na orofaryngu
- kožní léze jsou malformace žil a kapilár cyanotického vzhledu s elevací v centru
- gastrointestinální malformace postihují tenké střevo
- krvácení vyvolává hypochromní anémii
- postižení CNS se projevuje křečemi, opožděním psychomotorického vývoje a ložiskovým neurologickým nálezem

Hereditární hemoragické teleangiektázie (HHT) (Rendu-Osler-Weber syndrom)

- AD dědičnou chorobou charakterizovanou AVM četných orgánů a teleangiektáziemi na sliznicích a na kůži. - nejčastějším prvním příznakem je **epistaxe**
- gastrointestinální krvácení je druhým nejčastějším příznakem HHT
- kožní teleangiektázie (až v pozdějším věku), teleangiektázie mohou být v ústech, na nosní sliznici, na jazyku, rtech, nosu, na konečcích prstů, na trupu, pažích, v nehtovém lůžku nebo spojivce.
- **AVM centrálního nervového systému, plic, jater, horního gastrointestinálního traktu** se může projevit v jakémkoliv věku
- **plicní AVM** – únava při namáhavé pohybové aktivitě, cyanózou a plicním krvácením
- 30-40 % AVM se projevuje trombotickými nebo embolickými cévními mozkovými příhodami, tranzitorní ischemickou atakou nebo abscesem.
- **jaterní AVM** se mohou projevit srdečním selháním, portální hypertenzí, ikterem, nebo hepatální encefalopatií.
- pro diagnózu se používá klinické vyšetření a molekulárně genetické testy.

Klinickými kritérii pro HHT jsou:

- 1) spontánní a opakované epistaxe, zejména noční;
- 2) mukokutánní teleangiektázie na jazyku, rtech, dutině ústní, prstech nebo nose;
- 3) orgánové AVM, nejčastěji plicní, mozkové, spinální, hepatální, nebo gastrointestinální;
- 4) přímí příbuzný s HHT (téměř všichni pacienti mají pozitivní rodinnou anamnézu).

Tři z těchto kritérií jsou potřebná pro diagnózu HHT

- pacient s diagnózou HHT má mít multisystémová vyšetření
- MRI mozku s gadoliniem odhalí větší AVM
- malá AVM lze indikovat konvenční angiografií

Cutis marmorata teleangiectatica congenita (CMTC)

- sporadická benigní kongenitální cévní anomálie
- modro-fialové zabarvení kůže má retikulární charakter, občas s teleangiektaziemi a ulceracemi
- léze jsou obvykle na trupu nebo na končetinách
- mohou být lokalizované nebo generalisované
- často jsou unilaterální a nepřestupují střední čáru
- na kůži zvýrazněné kapiláry a žíly mají mramorovaný, skvrnitě namodralý vzhled často s teleangiektaziemi a liniemi erytému – s věkem se objevují atrofické změny dermis kolem cévních anomálií a výše zmíněné ulcerace
- na rozdíl od cutis marmorata normálních dětí v chladném prostředí, cévní vzor nezmizí
- benigní afekce; léze se časem zmírňují. ulcerace se hojí rychle
- komplikace: fokální atrofie; névus flameus (port-vine stain), hypoplazie nebo hyperplazie končetiny, kostní abnormality (asymetrie lbi, micrognathie, dystrofické zuby, spina bifida), aplasia cutis congenita, makrocefalie a neonatální ascites, generalizovaná fibromatóza, porencefalie, hemiatrofie.

Cutaneo-meningo-spinální angiomatosa, dermato-spinální hemagiom (Cobb-ův syndrom)

- cévní kožní névus je patrný již v novorozeneckém věku
- charakter névu barvy portského vína nebo angiokeratomu
- míšní angiomy a hemangiomy páteřního kanálu jsou v nejčastěji v úseku krční a horní hrudní páteře
- neurologické příznaky se objevují v dětském věku, ale někdy až později v dospívání a časně dospělosti, s rizikem útlaku míchy a míšní léze
- léčba spočívá v neurochirurgickém řešení, endovaskulárních výkonech a rehabilitaci

LEOPARD syndrome

- AD
- se překrývá se syndromem Noonanové (NS)
- zkratka názvů hlavních příznaků: Lentigines, Ekg převodní poruchy, Oční hypertelorismu, Pulmonální stenosis, Abnormity genitálií, Retardace růstu a senso-neuralní hluchota (Deafness)
- má věkově závislý fenotyp
- krk je krátký, ale bez kožní řasy

- četné lentigines jsou ploché, černo-hnědé makuly na obličeji, krku, horní polovině trupu; nejsou na sliznicích
- Skvrny café-au-lait
- polovina pacientů má srdeční vady (převodní poruchy patrné na EKG a hypertrofická kardiomyopatie)

Costello syndrome (CS)

- prenatalní makrosomie, následovaná neprospíváním, hrubou faciální stigmatizací, mentální retardací, malou postavou, srdečními vadami (nejčastěji hypertrofickou kardiomyopatií, defekty septa, ztlušením nebo dysplasií chlopní a arytmiemi), muskuloskeletálními a kožními abnormitami. U dětí a v časně dospělosti je riziko malignit (rhabdomyosarkom u 15 %, meduloblastom). Perinasálně nebo perianálně se vyskytují benigní kožní papillomata. CS je způsobená germinální missense mutací genu HRAS.

Phacomatosis pigmentovascularis

Je osobitou kombinací kožních hemangiomů s významnými okulokutánními pigmentacemi melanocytárních névů. Hemanigomem je rozsáhlý névus barvy portského vína.

Melanocytárním projevem může být aberantní mongolská skvrna, névus Ota a névus Ito.

Névus Ota je trvalé nehomogenní světle šedé, černé nebo hnědé zabarvení kůže obličeje v oblasti inervace horní a střední větve n. trigeminus, často ve spojitosti s ipsilaterální pigmentací oka. Bývají také neurologické abnormity.

Další skupinu neurokutánních syndromů charakterizuje porucha keratinizace.

Neuroichthyosis (kongenitální ichthyosa se spastickou paraparesou a mentální retardací)

- neprogresivní onemocnění
- AR
- neurologické příznaky
- má červenou, zesílenou, lomivou kůži s hyperkeratózou na dlaních a ploskách a zejména nad flexory
- **keratosis palmoplantaris** – variata s extensivním zrohovatěním, tvorbou otlaků a bradavčitými výrůstky na dlaních a ploskách
- spojuje se s mentální retardací a neprogresivní epilepsií
- **Refsumova choroba** (ataxia hereditaria polyneuropathica) mívá generalizovanou ichthyózu s pomalu

81. DĚTSKÁ MOZGOVÁ OBRNA

Definice:

- *termín popisující skupinu onemocnění postihující vývoj hybnosti a držení těla a jsou tak příčinou omezení pohybových schopností*
- *příčinou je neprogresivní poškození vyvíjejícího se mozku plodu nebo dítěte*
- *porucha hybnosti je často doprovázena poruchami v oblasti senzorického vnímání, kognice, komunikace, percepce, chování a případně i epileptickým onemocněním*
- pre stanovení diagnózy DMO je vždy zásadní přítomnost hybné poruchy (**OBRNA**), příčina je vždy v poškození funkcí mozkových struktur (pod tento termín tedy není možno zařadit následky poruchy struktur jiných (mícha, nervy, svaly atp.). (**MOZKOVÁ**)
- k poškození musí dojít v období raného vývoje, přičemž není jednoznačně stanovena horní hranice, kdy ještě hovoříme o DMO – uvádí se novorozenecké období, věk 3-12 měsíců. (**DĚTSKÁ**)
- příčiny poškození CNS mohou být u DMO různé, ale vždy neprogresivní

Epidemiologie: udávaná incidence DMO se pohybuje mezi 1-3 na 1000 živě narozených dětí, kolísání je dáno mimo jiné i růzností používaných definic a klasifikačních schémat.

Etiologie a patogeneze: může způsobit jakýkoliv patofyziologický proces, který poškodí v raném vývojovém období některou z oblastí mozku, která se podílí na řízení lidské motoriky

Diagnostika:

- zjištění anamnestických údajů a klinickém vyšetření pacienta + specializované vyšetřovací metody
- základní vyšetření: UZ, CT, nejlépe MRI mozku; různě extenzivní diferenciativně diagnostické pátrání – zejména v oblasti metabolického a genetického vyšetření.
- i diagnostika asociovaných problémů: doplnění objektivního vyšetření sluchu (OTOAE, BERA), event. zraku (funkční vyšetření zraku, VEP)), s mentální retardací (vývojová psychologie), s epilepsií (EEG, videoEEG monitorace), ortopedické komplikace (RTG, ortopedie)

Prognóza:

- liší se dle konkrétní formy a její tíže a dále dle přítomnosti dalších asociovaných obtíží (senzorické, kognitivní poruchy atp)

Terapie:

- ve své rozvinuté formě je nevyléčitelná, to nás však nesmí v žádném případě vést k terapeutickému nihilismu – DMO není neléčitelná
- rehabilitační péče – fyzioterapie = Vojtova metoda (Vojtův princip, reflexní lokomoce) a metodika dle manželů Bobathových (Bobath koncept), u starších dětí i další metodiky či jejich kombinace
- aplikace botulotoxinu – botulotoxin způsobuje po aplikaci do svalu lokálním ovlivněním nervosvalových plotének přechodnou (měsíce trvající) chabou svalovou obrnu v místě aplikace.

- k ovlivnění svalové nerovnováhy
- problémem je správná indikace, vhodně zvolená dávka a místo aplikace
- jde o symptomatickou terapii, při které měníme spastickou obrnu v místě aplikace na obrnu chabou
- perorální podávání myorelaxancií – v této indikaci se většinou používá **baclofen** – derivát GABA s myorelaxačními účinky. Jeho efekt je ovšem necílený a účinek omezený. Většinou nemá výrazný funkční efekt, jde opět o symptomatickou terapii.
- Baclofenová pumpa – u závažných stavů spojených s těžkou spasticitou možno podávat baclofen intratekálně, kontinuálně infúzní pumpou
- používá u DMO poměrně zřídka a je doménou specializovaných pracovišť
- (selektivní) dorzální rhizotomie – neurochirurgická technika, při které jsou částečně přerušeny některé zadní míšní kořeny – naruší se tak základní reflexní oblouk a dojde ke snížení spasticity v příslušných segmentech. Uvádí se spíše mírný pozitivní efekt u některých pacientů se spastickou diparézi, druhou eventuální indikací je opět snížení extrémní spasticity a usnadnění ošetřování u nejtěžších stavů.
- prevence a léčba ortopedických komplikací
- zajištění adekvátními pomůckami (část je možno zajistit v rámci zdravotního pojištění)
 - polohovací zařízení, zdravotní kočár, invalidní vozík)
- zajištění adekvátního vzdělávacího programu, na kterém se podílí příslušný speciální pedagog
 - zajištění sociálních potřeb pacienta a jeho rodiny (sociální pracovníci, raná péče)

Jednotlivé formy DMO:

Spastická

- **unilaterální (spastická hemiparéza)**
- projevuje se postižením stejnostranných končetin
- horní končetina významněji zasažena ve srovnání s končetinou dolní
- klinický obraz se rozvíjí postupně, v novorozeneckém a časném kojeneckém věku pod obrazem asymetrie hybnosti a eventuálně predilekčním držením hlavičky a používáním končetin
- postupně dochází ve druhé polovině roku ke zvýraznění poruchy, která se stává nápadnou
- motorický vývoj dítěte a dosažení milníků vývoje (lokomoce, vzpřimování) bývají zpožděny (zpoždění bývá lehčí nebo střední závažnosti)
- většina dětí dosáhne relativně dobře použitelné samostatné chůze, často již v průběhu 2. roku života
- **hemiparetická chůze**, delší setrvání na zdravé končetině, cirkumdukce končetiny na postižené straně, stejnostranná horní končetina bývá ve flexi a pronaci – v lokti a zápěstí (toto držení se obvykle zvýrazňuje při zátěži – běh atd.)
- častá je asociace s epilepsií (50 % případů)
- častou příčinou této formy DMO je porucha vývoje CNS, prenatální nebo postnatální ischemie či krvácení v povodí velkých mozkových cév

- můžeme předpokládat významný asymetrický nález při zobrazení CNS a v indikovaných případech vyloučit přítomnost koagulačních poruch

- **bilaterální (spastická diparéza, spastická kvadraparéza)**

- nejčastější formou DMO

- relativně mírné funkční důsledky – tedy chodící pacienti s normálním intelektem bez sensorických deficitů a jiných komplikací, tak nejtěžší stavy – ležící pacienti se sporným kontaktem s okolím a plnou závislostí

- spastická diparéza = definována jako oboustranná spastická porucha s významnějším postižením dolních končetin (však patrný alespoň minimální klinický nález i na končetinách horních)

- spastická kvadraparéza = definována jako stav s výraznějším nálezem na končetinách horních než na

- k diferenciaci mezi diparézou a kvadraparézou uvádí schopnost volního úchopu na horní končetině (u diparézy

- klinický rozvoj postupný (čím dřívejší a nápadnější je symptomatologie, tím těžší stav můžeme očekávat)

- lehčí bilaterální spastické formy (spastická diparéza) = charakteristické obvyklými zpožděním dosahování vývojových milníků v druhém půlroce věku s abnormní výbavností primitivních reflexů, s postupným rozvojem spasticity

- k pozitivním prognostickým známkám směrem k dosažení použitelné bipedální lokomoce je dosažení samostatného lezení do 2. (event. 3.) roku věku

- samostatná chůze bývá dosažena v různém věku

- charakteristická je u části pacientů chůze po přednoží nebo na špičkách, případně s poklesnutím v kolenou s těžkými planoalgotitami nohou

- kognitivní poruchy nebývají přítomny nebo jsou mírné

- u třetiny pacientů se může vyskytnout epilepsie.

- nejtěžší bilaterální spastické formy (spastická kvadraparéza) = projevují se ve vývoji záhy – děti zůstávají svými schopnostmi a dovednostmi na úrovni novorozence nebo malého kojence, poměrně brzy se rozvíjí spastický syndrom

- pravidlem bývá významná mentální retardace

- **abnormní držení končetin** – pro všechny bilaterální spastické formy je typické

- na horních končetinách je to držení ve flexi v lokti, pronaci předloktí a flexi v zápěstí, ruka může být sevřena v pěst

- na dolních končetinách je to držení kyčle ve vnitřní rotaci a equinovarovsní či planoalgotní držení v oblasti hlezna

- charakteristický je také rozvoj typických ortopedických komplikací a kontraktur – na dolních končetinách bývá častá tendence k subluxaci či luxaci kyčlí, rozvíjí se kontraktury adduktorů kyčle, hamstringů a zkrácení v oblasti Achillovy šlachy

- nejčastější příčinou spastických bilaterálních DMO u

- předčasně narozených dětí = postižení CNS cystickými periventrikulárními leukomalaciemi (CPVL) a následkem vyšších stupňů peri-intrakraniálního krvácení (IVH/PVH)

- u donošených novorozenců =následkem perinatální asfyxie, prenatálních infekcí nebo vrozených vývojových vad

Dyskinetické

- poměrně vzácné
- charakteristické výrazně měnlivým tonem se střídáním rigidity a hypotonie, často v závislosti na emočním stavu pacienta a dále výskytem mimovolních dyskinéz, které mívají charakter pohybů choreiformních nebo atetotických
- podle převahy příznaků se odlišují dvě podskupiny
- neschopnost pacienta zaujmout stabilní polohu, což významným způsobem narušuje jeho hybné schopnosti, které jsou navíc rušeny mimovolní motorikou, která má i výrazně negativní „kosmetický“efekt
- porucha orofaciální motoriky s poruchou příjmu potravy a tekutin a řečových
- jen vzácně se rozvíjejí kontraktury a další ortopedické komplikace

Príčiny:

- vzácnou příčinou je jádrový ikterus
- častěji se vyskytuje jako následek těžké porodní asfyxie, i když převážně s určitou příměsí spasticity

Ataktické

- rozvíjí se z počáteční hypotonie a je spojena s harmonickým opožděním psychomotorického vývoje
- postupně se objevují známky trupové instability, ataxie a poruch rovnováhy
- vyskytuje se spolu s významnou mentální retardací
- hybná porucha zde obvykle nebývá kardinálním problémem, většina dětí zvládne poměrně kvalitní bipedální lokomoci, problémem bývá spíše závažná mentální retardace.

Neklasifikovatelné a smíšené formy

- formy u kterých nacházíme kombinace příznaků z různých forem – dystonie se spasticitou, spasticita s hyperkinezami, spasticita s ataxií atd.

82. SEXUÁLNÍ DYSFUNKCE U NEUROLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

- sexuální dysfunkce zahrnují různé stavy, kdy se jedinec nemůže podílet na sexuálním vztahu tak, jak by si přál
- **sexuální reaktivita** = chápána jako psychosomatický proces, ve kterém se na vzniku jejích poruch podílejí jak psychologické, tak somatické děje
- existuje rozdíl ve vnímání sexuality z pohledu muže a z pohledu ženy
- muž bývá často považován za dobytce, za vůdce, pána rodiny, ochranitele apod
- to znamená, že je v kteroukoli chvíli schopen pohlavního styku, předání svých dominantních genů jedné či více partnerek, tudíž kdykoli dosáhne erekce a ejakulace
- ženy, na rozdíl od mužů (dle četných odborných i laických údajů) kladou v sexuálním životě větší důraz na harmonický vztah, porozumění, mazlení, něhu a dokonale ztopořený mužský úd u nich nehraje zdaleka nejdůležitější roli

ZÁKLADY ANATOMIE A FYZIOLOGIE:

- pohlavní orgány jsou inervovány třemi typy nervových vláken:
 - **sakrálními parasympatickými nervy z míšních segmentů S2-4**, která jsou cestou nn. pelvici do plexus pelvici a odtud do corpus cavernosus = označovány jako kavernózní nervy
 - **sympatickými nervy z míšních segmentů Th11-12** cestou nn. hypogastrici, částečně i nn. pelvici a nn. pudendi
 - **somatická inervace začíná v míšních segmentech S2-4** a cestou nn. pudendi a n. dorsalis penis inervuje glans a kůži penisu.
- erekci zajišťuje jednak sakrální segmentální dráha, která je zodpovědná za reflexní erekci a jednak spinální a supraspinální struktury zodpovědné za psychogenní erekci
- regulace erekce penisu je zprostředkována i vzájemným působením neurotransmiterů
- ejakulace je složitý děj, který zahrnuje jednak sekreci semene zprostředkovanou sympatickými nervy a jednak kontrakce svalů a ejakulaci, které jsou pod kontrolou somatické inervace.
- u žen se předpokládají podobné neurální mechanismy
- parasympatikus odpovídá za vaginální sekreci a zduření clitoris a orgasmus je doprovázen kontrakcí cirkumvaginálních svalů
- k správnému fungování sexuálních funkcí je nutná neporušenost centrálního i periferního nervového systému, dále adekvátní hladiny a metabolismus hypotalamických a hypofyzárních hormonů a intaktní pohlavní žlázy

KLASIFIKACE

1. Sexuální dysfunkce u mužů

Poruchy erekce

- chybějící, nedostatečné nebo nespolehlivé ztopoření mužského pohlavního údu, který znemožňuje nebo znesnadňuje uskutečnění soulože
- jedná se o nejvíce zkoumanou a léčenou SD u mužů.
- narůstá četnost poruch erekce s věkem (ve věku kolem 40 let se uvádí výskyt střední či těžší poruchy erekce u 22 % mužů, ve věku 60 let stoupá procento těchto poruch na 40 % a ve věku 70 let až k 50 %)

Předčasná ejakulace

- jedná se o neschopnost muže prodloužit soulož na dobu delší, než je jedna minuta. Relativní předčasná ejakulace nastává tehdy, když soulož trvá kratší dobu, než je doba potřebná k dosažení uspokojení mužovy partnerky (:D :D :D :D :D) Předčasná či relativně předčasná ejakulace se vyskytuje až u jedné třetiny mužů a na rozdíl od poruch erekce se tyto potíže ve vyšším věku vyskytují méně často

Retardovaná a chybějící ejakulace

- představuje situaci, kdy má muž přiměřenou erekci, je schopen uskutečnit pohlavní styk, ale ejakulace se opoždí nebo se nedostaví vůbec. Tyto poruchy jsou v klinické praxi řídké.

Poruchy mužské sexuální apetence

- nedostatek sexuální touhy
- hypersexualita je podle některých autorů řazena k závislostem, jako např. alkoholismus, jiní ji charakterizují jako kompulzivní či impulzivní sexuální chování, kdy tato vyplývá z potřeby zbavit se úzkosti, deprese či napětí, či neschopnosti odporovat impulzům vykonat určité jednání. Dle jiných autorů však není hypersexualita poruchou. Je to jen jednání vybočující z obecných společenských zvyklostí určité kultury.

2. Sexuální dysfunkce u žen

Anorgasmie

- jedná se o chybění orgasmu při sexuální stimulaci. Jako sexuální poruchu ji diagnostikujeme tehdy, když se žena při sexuální stimulaci vzrušuje, ale nikdy nedosáhne nebo jen zřídka dosáhne orgasmu

Frigidita

- je chybění sexuální touhy a sexuální vzrušivosti.

Sexuální averze

- je odpor k sexuální aktivitě.

Vaginismus

- je reflexní křečovitě stažení svalstva poševního vchodu a dalších svalů pánevního dna, které znemožňuje proniknutí penisu do pochvy. Tento projev má charakter obranného reflexu.

Dyspareunie

- jsou nepříjemné nebo bolestivé pocity při souloži, ale bez projevů vaginismu.

ETIOLOGIE

- asi 52 % mužů mezi 40 a 70 roky trpí určitým stupněm sexuální dysfunkce, z toho asi 80 % je zapříčiněno určitou organickou poruchou.
- u žen je dle výzkumů z 90. let minulého století uváděno chybění sexuální apetence až v 55%
- posledních let převažuje u mužů organická složka nad psychogenní poměru 80 : 20
- jako nejčastější organická příčina SD u mužů i žen jsou udávány **ateroskleróza** a **DM**, které jsou zodpovědné až za 50 % případů SD

V etiologii SD je třeba zohlednit následující faktory:

1. **Obecná sexuální apetence** – některým párům vyhovuje sex jednou za půl roku, jiným je nedostatečný pohlavní styk dvakrát denně.
2. **Sexuální partner** – zda vůbec existuje. Při jeho absenci se lze těžko vyjádřit k eventuální SD.
3. **Vliv vlastního onemocnění** – lokalizace a stupeň postižení.
4. **Doprovodná depresivní symptomatika** – ta má bezesporu velmi významný (mnohdy i hlavní) podíl na potížích.
5. **Nežádoucí účinky užívané medikace** – jako možný důvod SD je uváděna řada léčiv: různá antihypertenziva, antiarytmika, kardiotonika, antiulcerosa, antiglaukomatika, hypolipidemika, neuroleptika, thymoleptika, inhibitory MAO a jiná antidepressiva především z řady SSRI.
6. **Efekt léčby na metabolismus hormonů**

SEXUÁLNÍ DYSFUNKCE U NEUROLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

Cévní onemocnění mozku a míchy

- zodpovídají za 40 % neurologicky podmíněných SD u mužů nad 50 let
- SD může být časným markerem rozvíjejících se cévních onemocnění
- nejčastějším projevem u mužů je porucha erekce, u žen porucha sexuální apetence

Sclerosis multiplex (SM)

- sexuální dysfunkce se vyskytují u 50 % žen a 75 % mužů se SM
- u mužů jsou nejčastěji poruchy erekce, poruchy ejakulace, snížení libida
- u žen nejčastěji poruchy libida, poruchy dosažení orgasmu, poruchy vaginální lubrikace a změna vaginální senzitivity

Neurodegenerativní onemocnění

Parkinsonova choroba – SD se objevují u 50-70 % mužů a žen

- u mužů jsou to především poruchy erekce, ztráta sexuální apetence, snížení libida
- u žen porucha vaginální lubrikace, snížení sexuální apetence, snížení libida

Vertebrogenní onemocnění a onemocnění míchy (úrazy, nádory, syringomyelie, degenerativní vertebrogenní onemocnění)

- SD se vyskytuje u 20-90 % těchto onemocnění v závislosti na lokalizaci léze a míře destrukce nervového systému

Epilepsie

- SD je přítomna u 30-60 % mužů a žen, více u ložiskových epilepsií, u žen více při užívání fenytoinu, u mužů pak více při užívání fenobarbitalu a primidonu

DIAGNOSTIKA SEXUÁLNÍ DYSFUNKCE:

- především různými formami dotazníků
- v první fázi to jsou zkrácené formy a v druhé fázi úplné verze mezinárodně uznávaných dotazníků sexuálního zdraví jedince
- pro muže je nejčastěji užíván „Mezinárodní dotazník pro hodnocení erektile funkce (IIEF)“ a pro ženy „Index sexuálních funkcí ženy (FSFI)“
- užívají se i objektivní mechanická či elektronická vyšetření

- napr. u mužů s poruchami erekce se využívá falopletysmografie, která zjišťuje objemové změny penisu při erotických podnětech, nebo se vyšetřují noční sexuální penilní tumescence

TERAPIE SEXUÁLNÍ DYSFUNKCE U NEUROLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ:

- odvíjí se od převažující příčiny obtíží
- je též v řadě případů odlišná u mužů a u žen
- u mužů je v současné době k dispozici řada farmakoterapeutických možností ovlivnění obtíží, u žen se musíme většinou spolehnout na určité psychoterapeutické postupy

Psychoterapie

- racionální psychoterapie, dynamická psychoterapie, hypnoterapie, tréninková psychoterapie.

Farmakoterapie

- androgeny, yohimbin, sildenafil, tadalafil, (vardenafil), apomorfin, sedativa, antidepressiva. V současné praxi léčby SD u mužů se jeví jako velmi přínosné užívání sildenafilu a tadalafilu vzhledem k udávaným údajům úspěšnosti léčby až u 70% pacientů se SD způsobených různými funkčními či organickými příčinami. U předčasné ejakulace a u ženských SD se s částečným efektem setkávají sedativa a antidepressiva (ovšem s přihlédnutím k jejich možnému nežádoucímu účinku k vyvolání SD).

Nefarmakologické způsoby léčby

- intrakavernózní injekce, podtlakové erektory, chirurgické léčení – cévní operace, penilní endoprotézy

83. PRIONOVÁ ONEMOCNĚNÍ

- **prionová onemocnění (transmisivní spongiformní encefalopatie – TSE)** = vzácná skupina neurodegenerativních nemocí postihující zvířata a lidi

- vyznačují se přítomností patologicky konformovaného proteinu – prionového proteinu (PrP)

Prionový protein (PrP)

- fyziologicky je prionový protein (PrP^c) exprimován u mnoha buněčných populací, nejvíce však na buněčné membráně neuronů

- úloha normálního fyziologického prionového proteinu v organismu stále není objasněna, i když se jedná o evolučně vysoce konzervovaný protein

- PrP se účastní dějů spojených s metabolismem mědi, synaptickým přenosem a má úlohu v signální kaskádě apoptózy

- **prion** = patologicky změněný („infekční“) prionový protein (**PrP^{Sc}**), (Sc – scrapie – prionové onemocnění ovčí zvané klusavka)

- schopný se sám replikovat i v nepřítomnosti nukleových kyselin

- podkladem patologické konformace PrP je změna jeho terciární struktury do podoby tzv. beta-skládaného listu

- PrP^{Sc}, který je podkladem TSE, se od PrP^c liší pouze svou prostorovou konformací

- PrP^c má vyšší podíl α -helikální šroubovice (kolem 40 %) a je snadno degradovatelný

- naproti tomu PrP^{Sc}, složený z 45 % vláken β -skládaného listu a pouze 30 % α -šroubovice

- výsledkem přeměny molekuly je silně hydrofobní varianta PrP s tendencí k agregaci, kdy vznikají oligomery PrP^{Sc}, které dále polymerují až do tzv. **amyloidových plak** = agregáty PrP^{Sc} jsou velmi odolné vůči fyzikálním a chemickým vlivům a v organismu jsou běžnými tkáňovými enzymy v podstatě nerozložitelné

- jsou odolné k proteázám i k působení tepla a záření, na rozdíl od většiny bílkovin nejsou tyto molekuly denaturovány při teplotě 100 °C, jsou také neobyčejně rezistentní vůči dezinfekci a sterilizaci běžnými metodami

- příčina změny konformace PrP v PrP^{Sc} je stále neznámá

- patologický proces proměny je v současné době považován za hlavní příčinu neurotoxicity

- postupně dochází k „spongiformní dystrofii“:

- **otok neuritů** (vakuolizace, spongióza)
- **zánik neuronů**
- **reaktivní zmnožení astrocytů – glióze.**

- gen pro prionový protein u člověka (PRNP) = kódován na krátkém raménku 20. chromozomu

Typy prionových onemocnění:

- postihují kromě lidí celou řadu zvířecích druhů

• **zvířecí:**

➤ **scrapie** – nejstarším známým prionovým onemocněním

○ popsána u ovčí a koz

➤ **bovinní spongiformní encefalopatie (BSE)** - nejznámějším prionovým onemocněním u zvířat – nemoc šílených krav = způsobila obrovskou epidemii zejména ve Velké Británii a je spojena s přenosem na lidi ve formě specifického

prionového onemocnění zvaného **nová varianta Creutzfeldtova-Jakobovy nemoci (vCJD)**

- **lidské**

- **Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (CJN)**-nejčastějším lidským prionovým onemocněním

- vyskytuje ve třech formách: sporadická, genetická (familiární)-velmi vzácné, iatrogenní (spojena s invazivními neurochirurgickými výkony, transplantací rohovky a užíváním hormonů (gonadotropin, růstový hormon) izolovaných z lidských hypofýz)

- nejčastěji se vyskytuje sporadická forma

- klinický obraz = rychle progredující demence s přidružením nejméně dvou ze čtyř následujících projevů: **myoklonus** (zpočátku vyvolaný úlekem nebo prudším poklepem na svalstvo hrudníku či končetin, později bývá přítomen spontánně); **mozečkové a zrakově prostorové dysfunkce**; **pyramidové a extrapyramidové (parkinsonské) projevy**; **akinetický mutismus** (pacient je nepohyblivý, rigidní, neschopen souvislé řeči)

- probíhá nejčastěji několik měsíců, většinou méně než jeden rok

- diagnóza:

- EEG =nález generalizovaný trifázických komplexů s periodicitou kolem 1 sec
- pozitivita proteinu 14-3-3 a vysoká hladina h-tau v mozkomíšním moku;
- MRI obraz hyperintenzních signálů v putamen, caudatu a korových proužcích v difúzním vážení a/nebo na FLAIR sekvencích

- definitivní diagnózu určuje pouze morfologické – autoptické (vzácně bioptické) vyšetření mozku pacienta s neuropatologickým průkazem PrP^{Sc} v mozkové tkáni imunohistochemickými metodami

- metoda western blot

- *Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom (GSS)* – hereditární (familiární) CJN

- velice vzácné dědičné onemocnění

- dominuje mozečková symptomatologie a průběh onemocnění je výrazně delší (roky, obvykle kolem pěti let)

- aj v ČR

- *fatální familiární insomnie (FFI)*

- o extrémně vzácné onemocnění

- klinicky je charakterizované insomnií, poruchami autonomních funkcí, pyramidovou symptomatologií a demencí

- v ČR se nevyskytuje

- **Nová varianta Creutzfeldtova-Jakobovy nemoci** – v České republice se však dosud nevyskytla

- alimentárním přenosem při konzumaci hovězího masa z dobytka nakaženého bovinní spongiformní encefalopatií (BSE)

- klinické projevy: časně psychiatrickými projevy, mozečková symptomatologie, velmi bolestivé dysestázie; demence je až pozdní manifestací

- typický je nález na MRI– hyperintenzita pulvinaru thalamu na FLAIR sekvencích (tzv. pulvinar sign)

- specifická je biopsie patrové mandle s imunohistochemickým průkazem PrP^{Sc} v lymfatické tkáni tonsily umožňující stanovení definitivní diagnózy za života pacienta bez nutnosti mozkové biopsie u nové varianty CJN

- **Kuru** – vyskytovalo na Nové Guinei

- endemické onemocnění přenášené rituálním kanibalismem
- přenos alimentární cestou požíváním mozků a vnitřností považovaných v rámci rituálů

Terapie:

- v současné době nejsou terapeuticky ovlivnitelná
- v popředí je léčba symptomatická, analgetika a podpůrná opatření
- v pokročilé a terminální fázi je plně indikována komplexní paliativní péče.

Neuropatologie prionových onemocnění:

- **histomorfologický obraz:** postižení mozku při prionovém onemocnění je charakterizován výraznou numerickou atrofií (úbytkem) neuronů v mozkové kůře a podkorové šedi doprovázenou reaktivní astrogliózou a specifickým obrazem spongiformní dystrofie – přítomností drobných opticky prázdných vakuol v neuropilu šedé hmoty
- v některých případech jsou přítomné i plaky prionového proteinu patrné i v běžném barvení

Při vlastním průkazu PrP^{Sc} je nejprve vyšetřovaná tkáň vystavena účinku nespecifických proteináz (proteináza K), které degradují fyziologický, „zdravý“, PrP. Následně monoklonální protilátky namířené proti PrP rozpoznají zachované molekuly PrP^{Sc}, které odolaly působení proteinázy K. Standardně lze užít metod nepřímé imunohistochemie nebo western blotu. Imunohistochemický přístup umožní určit distribuci PrP^{Sc} v různých částech mozku a morfologii imunoreaktivit – PrP^{Sc} se může vyskytovat v podobě difúzních synaptických depozit nebo může vytvářet shluky (agregáty) až vzhledu plak (tzv. plaque-like struktury) či depozita charakteru tzv. floridních plak u vCJN (obr 3). Western blot je oproti imunohistochemickým metodám citlivější a také rychlejší. Doba fixace celého mozku probíhá asi 4 týdny, poté se provádí odběr vzorků, zpracování tkáňových bloků a vlastní neuropatologické vyšetření.

Doba od pitvy až po definitivní diagnózu, včetně vyloučení dalších možných neurodegenerativních onemocnění, je proto kolem 6 týdnů, může však nezřídka trvat i déle. Western blot umožňuje prokázat přítomnost PrP^{Sc}, již do druhého dne po provedení pitvy těla pacienta. Podle kritérií WHO stačí k definitivnímu potvrzení diagnózy prionového onemocnění jedna z výše uvedených metod, ideální je však kombinace obou.

Po potvrzení prionového onemocnění ještě rutinně probíhá molekulárně-genetické vyšetření, cílené na detekci polymorfismů na 129. kodonu a možných mutací PRNP v rámci familiárního výskytu těchto onemocnění. Asi 25 % prionových onemocnění má dědičný podklad, u mnoha rodin i v nepřítomnosti relevantní rodinné anamnézy (!).

Definitivní diagnóza prionového onemocnění má tedy tři části, neuropatologickou, imunologickou (metoda western blot) a molekulárně-genetickou. Pouze kombinací těchto přístupů lze diagnózu uzavřít jako definitivní sporadickou nebo familiární formu daného prionového onemocnění.

Velmi častý je současný výskyt několika různých primárních neurodegenerativních onemocnění, kdy přítomnost např. Alzheimerovy nemoci nevylučuje možnost prionového onemocnění. K tomuto se pak často přidává různě vyjádřená patologie vaskulární (nejčastěji při postižení penetrujících arterií a arteriol), která může dosahovat až podoby tzv. vaskulární demence.

Z výše uvedeného je patrné, že ač je neuropatologická diagnóza izolovaného prionového onemocnění relativně přímočará, je potřeba dále dovyšetřit další možné patologie v mozku, které mohly modifikovat klinické, biochemické a morfologické projevy pozorované ante mortem, zcela zásadní je pak vliv takovýchto modifikujících faktorů na profil biomarkerů v mozkomíšním moku.

25.4. Prionová onemocnění v ČR

Autoptická verifikace všech podezření na prionová onemocnění je v ČR povinná a podléhá hygienicko-epidemiologické surveillance. Vyšetření zajišťuje Národní referenční laboratoř (NRL) pro lidská prionová onemocnění při Oddělení patologie a molekulární medicíny v Thomayerově nemocnici v Praze a ročně je v ČR potvrzeno 15-22 případů.

V ČR probíhá od 1. 1. 2007 na základě doplňku transplantačního zákona povinné testování mozkové tkáně všech dárců rohovek na přítomnost PrP^{Sc} metodou western blot. Vyšetření zajišťuje imunologická laboratoř při NRL a spolupracuje se všemi očními bankami v ČR. Vyšetřeno bylo již přes 3000 vzorků s negativním výsledkem.

84. Smrt mozku

- Ireverzibilní vymizení všech mozkových funkcí včetně mozkového kmene bez ohledu na přetrvávající funkce kardiovaskulárního systému, kdy jsou funkce dýchání a krevního oběhu udržovány uměle
- Princip mozkové smrti vychází za předpokladu, že při smrti mozku dochází k nárůstu mozkového edému s následným vzestupem nitrolebního tlaku, který nakonec převyší systolický tlak (kritický uzavírací tlak) a postupně dojde k zástavě mozkové cirkulace
- Hlavním kritériem diagnostiky smrti mozku je absence elektrické aktivity a nepřítomnost perfúze mozku jako důsledek maligního otoku mozku

Legislativa:

- V ČR je uplatňován princip tzv. předpokládaného souhlasu dárce s odnětím orgánů a tkání po jeho smrti
- Na základě tohoto principu je vyloučen odběr tkání a orgánů od zemřelého, pokud za svého života vyslovil nesouhlas s posmrtným odběrem tkání a orgánů v tzv. *Národním registru osob nesouhlasících s posmrtným darováním tkání a orgánů*

Příčiny mozkové smrti

- Kraniocerebrální traumata (mozkové kontuze, krvácení aj.)
- CMP (zejména spontánní subarachnoideální krvácení)
- Mozková hypoxie a anoxie (po KPR pro srdeční zástavu, popřípadě pro tonutí, úrazy elektrickým proudem, oběšení aj.)
- Mozkové nádory
- Zánětlivá onemocnění mozku (meningitidy, encefalitidy)
- Intoxikace – metanolem, opioidy, oxidem uhelnatým, kyanidy a řadou dalších
- Metabolické příčiny – hypoglykémie, Reyeův syndrom

Monitoring a ošetrovatelská péče u pacientů se smrtí mozku

Kardiovaskulární systém

- Cíl: zajistit a udržet dostatečnou orgánovou perfúzi
 - o Monitorace hemodynamických parametrů
 - o Podávání naordinovaných léčiv k úpravě hypotenze, hypovolemie, srdečních arytmií
 - o Echo srdce
 - o Udržet MAP nad 70 mmHg, sysTK nad 100 mmHg, CVP 6-10 mmHg

Dýchací systém

- Cíl: udržet oxygenační schopnosti a průchodnosti DC, předcházení vzniku komplikací jako je snížení SpO₂, aspirace nebo vznik pneumonie
 - o Pacient v semi-Fowlerově poloze (30-40°)
 - o Zastavení výživy, odsátí žaludečního obsahu na spád jako prevence aspirace
 - o Odsávání z DC i z dutiny ústní

Ledvinné funkce

- Cíl: sledovat, zaznamenávat hodinovou bilanci tekutin
 - o Hodinová diuréza by se měla pohybovat v rozmezí 0,5-2,5 ml/kg/h
 - o Hodnotit charakter a příměsi vylučované moči
 - o Při polyurii podání ADH
- Dále by se mělo dbát o oči dárce – prevence vysychání rohovky a předcházení vzniku oční infekce (pokud je rohovka neporušená, může oko být transplantabilní tkání)
- Hladina glykemie by měla být udržována v rozmezí 4-9 mmol/l
- Mělo by se předcházet hypotermii

Odběry biologického materiálu

- Krevní skupina
- Biochemické vyšetření krve – urea, kreatinin, celková bílkovina, albumin, ionty (Na, K, Cl), osmolalita séra, jaterní enzymy, bilirubin, glykémie, kreatinkináza, troponin, myoglobin, CRP, ASTRUP
- Biochemické vyšetření moči – vyšetření sedimentu a kreatininové clearance, minimálně za 4 hodiny, nejlépe za 24 hodin
- Serologické vyšetření a virologické vyšetření – HIV, hepatitida typu B, C, CMV, EBV
- Mikrobiologické vyšetření – výtěr z DÚ, z DN, tracheální aspirát, moč

Vyšetřovací metody v prokazování smrti mozku

- Angiografie
- Mozková perfúzní scintigrafie
- Transkraniální dopplerovská ultrasonografie (od r. 2013)
- Vyšetření sluchových evokovaných potenciálů (pokud nedošlo ke ztrátě sluchu a destruktivními poranění sluchového aparátu)

Projevy mozkové smrti

- Mozková smrt nastane, dojde-li k úplné ireverzibilní ztrátě všech mozkových funkcí
 - o Žádné spontánní dýchání
 - o Vyhasíná fotoreakce
 - o Mizí reakce na nociceptivní podněty
 - o Areflexie nad C1
 - o Atonie
 - o Rozvoj hypotermie
- Hluboké areaktivní koma (GCS 3)
- Afunkce mozkových hemisfér – ztráta hybnosti, ztráta motorických a vokálních reakcí na zrakové, sluchové a algické podněty v inervační oblasti n. trigeminus
- Afunkce mozkového kmene – vyhasnutí všech kmenových reflexů, zástava spontánního dýchání, chybění posturálních reakcí na algický podnět, chybění

spontánních očních pohybů, nález středně širokých nebo mydriatických zornic 3-8 mm

Neurologické vyšetření

- Provádí se 2x, 1. je možné prvosést 6 hodin po vysazení tlumení pacienta, součástí není apnoický test, 2. se provádí 4 hodiny po prvním, provádí se i apnoický test

Pupilární reakce na osvit

- Provádí se v šeru ostrým bodovým světlem
- U mozkově mrtvých jsou zornice zpravidla dilatovány (výjimečně jsou miotické, však bez reakce na osvit)

Korneální reflex

- Provádí se rohem sterilního tamponu, k oku se přibližujeme mimo oblast zorného pole
- U mozkově mrtvých je reflex vždy nevýbavný

Vestibulookulární reflex

- Po ověření průchodnosti zevního zvukovodu instiluje během 10-15 s 20 ml ledové vody a po dobu 1 min se ověřuje absence pohybů bulbů k testované straně
- Druhostarnný test se provádí nejdříve za 5 minut

Okulocefalický reflex

- Otáčíme pacientovi hlavou
- U mozkové smrti nedochází k pohybu bulbů, oční bulby zůstávají fixovány ve stejném postavení v orbitě

Kašlací reflex

- Při odsávání z trachey u mozkově mrtvých nedochází k žádné reakci na odsávání

Faryngeální reflex

- Při dráždění orofaryngu dochází k dávení, u mozkově mrtvých není žádná reakce

Reakce na bolest

- U mozkově mrtvých není přítomná žádná motorická reakce na algický podnět

Klinické neurologické testy

Apnoický test

- Podmínky: teplota jadra $\geq 36,5$ °C, sysTK ≥ 90 mmHg, + bilance tekutin před 6 h
- Vyšetření: preoxygenace (10 min, 100 % O₂), odpojení od ventilátoru, katetr s O₂ do průdušnice k bifurkaci, monitorace vitálních funkcí
- Potvrzení apnoického testu – bez záznamu o dýchacích pohybech
 - o paCO₂ ≥ 60 mmHg nebo elevace paCO₂ o více než 20 mmHg

Atropinový test

- Atropin působí vagolyticky centrálním mechanismem
- V případě mozkové smrti nezpůsobí podání atropinu tachykardii

- Není nezbytnou součástí diagnózy mozkové smrti

EEG

- Záznam je prováděn 60 min
- Snímaná aktivita nesmí převýšit 2-4 *mikroV*
- V ČR není EEG vyšetření součástí mozkové smrti

Angiografie

- Nepřítomnost mozkové cirkulace jednoznačně potvrzuje mozkovou smrt
- Principem je podání kontrastní látky do aortálního oblouku nebo selektivně do karotid a do jedné a. vertebralis
- V případě mozkové smrti není na sekvenčních snímcích hlavy patrna sebemenší mozková perfúze

Dárce orgánů – protokol

- Podepisují lékaři, kteří zjistili mozkovou smrt
- Protokol obsahuje posouzení stavu, na jehož základě lze uvažovat o diagnóze, potvrzení klinických známek smrti mozku, vyšetření potvrzující nezvratnost smrti mozku
- Lékaři nesmí být ošetřujícími lékaři příjemce, nesmí se účastnit odběru orgánů od zemřelého dárce a nesmí se účastnit transplantace
- Účastní se: neurolog, lékař v oboru anesteziologie a resuscitace nebo neurochirurg

Kontraindikace

- Prokazatelný nesouhlas
- Nemoc či stav dárce, jenž by mohl ohrozit příjemce
- Nelze identifikovat pacienta se smrtí mozku
- Přenosné infekční choroby – AIDS, aktivní TBC, aktivní hepatitida B, C, septický stav
- Maligní onemocnění, kromě izolovaného tumoru mozku, izolovaného karcinomu kůže, karcinom hrdla děložního
- Podezření na nedostatečnou funkci odebraného orgánu (př. Srdce po AIM)

85. Klinický obraz, diagnostika a léčba vertebrogenních syndromů v oblasti krční a hrudní páteře

Úvod a epidemiologie

- Vertebrogenní onemocnění definujeme jako choroby, jejichž příčinou je postižení páteře a okolních struktur
- Jsou mimořádně častá a ze socioekonomického hlediska představují závažný zdravotní problém
- Druhé nejčastější onemocnění, hned po nachlazení
- Postihuje všechny věkové skupiny, včetně adolescentů
- Nejčastější potíže vycházejí z bederní oblasti, následované oblastí krční a hrudní, a to přibližně v poměru 4:2:1
- Nejčastější příčinou vertebrogenní onemocnění jsou funkční a nespecifické degenerativní změny páteře

Klasifikace vertebrogenních onemocnění

- Z časového hlediska je můžeme dělit na *akutní* – trvají méně než 3 měsíce a na *chronické* – přetrvávají čtvrt roku
- Z hlediska etiologie a závažnosti vertebrogenní nemoci můžeme dělit na tři skupiny:
 - o Prosté nespecifické bolesti páteře
 - o Spondylogenní kompresivní neurologické syndromy, které jsou způsobené kompresí nervových struktur v důsledku degenerativních změn páteře
 - o Onemocnění páteře specifické nedegenerativní povahy, která jsou vyvolána závažným organickým onemocněním páteře (zánět, tumor, trauma)

Prosté nespecifické bolesti páteře

- Nejběžnější skupina (80-85 %) všech bolestí páteře
- Příčinou bývá svalová dysbalance či vadné statické a dynamické stereotypy, které vedou k bolesti, přetěžování a odchýlené funkci jednotlivých pohybových segmentů a páteře jako celku
- Svalové spasmy postihují hlavně přetížené hypertonické svaly páteře
- Méně časté příčiny: degenerativní změny (hernie disku, degenerativní změny intervertebrálních kloubů) či vývojové změny páteře (skolióza)
- V rámci prostých nespecifických bolestí páteře lze definovat dva klinické syndromy – facetový a diskogenní
 - o Bolest u facetového syndromu je způsobena postižením facetových (intervertebrálních) kloubů páteře
 - o Bolest u diskogenního syndromu lokalizujeme v oblasti disku

Spondylogenní kompresivní syndromy

- Způsobuje komprese nervových struktur v důsledku degenerativních změn páteře
- Může se jednat o diskogenní kompresi při hernii meziobratlové ploténky, o nediskogenní kompresi na podkladě osteoproduktivních a fibroproduktivních změn zužujících páteřní kanál nebo o kombinaci obou kompresí

- Patří zde myelopatie, radikulopatie, ale i syndrom kaudy a syndrom neurogeních klaudikací

Onemocnění páteře specifické nedegenerativní povahy

- Vyvoláno nedegenerativními poruchami – zánět, nádor, trauma, osteoporóza
 - Méně časté, 5-15 % všech případů bolesti páteře
 - Projevuje se intenzivní lokální bolestí, která je „atypická“, klidová, progreduje a nereaguje na analgetika
 - Bolesti mohou ohrožovat pacienta i na životě (spondylodyscitida) – vyžaduje léčbu
-
- Dále můžeme klasifikovat vertebrogenní syndromy na základě klinické manifestace:
- 1. Segmentové syndromy**
 - Vyznačují se poruchou funkce v jedné oblasti, poruchou držení páteře (hyperkyfóza), lokalizovanou bolestí a reflexními změnami (spasmy)
 - Palpačně bolestivá je řada bodů – úpony vazů a šlach na kostěných strukturách páteře a okolních kloubech
 - 2. Pseudoradikulární syndromy**
 - Vyznačují se přítomností tzv. přenesné bolesti, kdy dochází k vyzařování bolesti (z krční bolesti do HKK, z hrudní páteře do oblasti žeber a z beder do DKK)
 - Nepozorujeme jasné známky poškození míšního kořene
 - Častými příčinami je poškození meziobratlových kloubů – facetový syndrom
 - 3. Kompresivní neurologické syndromy**
 - Myelopatie (známky míšní léze) a radikulopatie (poškození nervového kořene) včetně syndromu kaudy a syndrom neurogeních klaudikací
 - Bolest dle dermatomů, doprovází ji další senzitivní či motorické kořenové příznaky – poruchy citlivosti v daném dermatomu

Patofyziologie vertebrogenních onemocnění

- Na bolesti se podílejí tyto struktury: nervové kořeny, facetové klouby, meziobratlové vazy, svaly, fascie, obratlový periost
 - o Poškození těchto struktur označujeme jako *spondylózu v širším slova smyslu*
- V případě poškození obratlových těl (spondylóza v užším SS), tvoří se osteofyty
- Spondylartróza – změny facetových neboli intervertebrálních kloubů
- V krční oblasti se můžeme setkat s unkovertebrální artrózou, změny unkovertébrálních skloubení
- Změny meziobratlové ploténky nazýváme diskopatie
 - o Ta se skládá z kolagenního *anulus fibrosus* obklopujícího želatinový *nukleus pulposus*, styčnou plochu tvoří styčná destička
 - o Během procesu stárnutí dochází k úbytku vody v ploténce, změnám proteoglykanů a struktury kolagenních fibril – ploténka ztrácí funkci mechanického nárazníku, je náchylná k prasklinám a hrozí ji vyhrěznutí
 - o S degenerací meziobratlové ploténky jsou asociovány degenerativní změny obratlových těl, zejména krycích plotének a kostní dřeně, označované jako *Modicovy změny*
- Dále ovlivňuje klinickou manifestaci spondylotických změn a vede k rozvoji bolesti páteře vrozená menší šíře páteřního kanálu či deformity páteře (skolióza)

- Bolest u vertebrogenních onemocnění je tzv. smíšená, u které se kombinuje podíl nociceptivní a neuropatické komponenty
 - o Centrální neuropatická bolest – při postižení míchy
 - o Periferní neuropatická bolest – typickým představitelem je radikulární bolest
 - Radikulární bolest – mechanická složka (komprese nervového kořene výhřezem disku či osteofyty), zánětlivá složka – mediátory
- V případě trvalé bolestivé stimulace se může rozvinout chronická bolest
 - o Pak dochází ke změně neurogenních mechanismů, což znamená, že zde vždy bude podíl bolesti neuropatické
- Neuropatická bolest převažuje u spondylogenních kompresivní syndromů – tedy u radikulopatie či myelopatie; dále se může vyskytnout i u pacientů s bolestí pseudoradikulární

Klinické syndromy v oblasti krční páteře

Segmentový syndrom

- Akutní – blokáda krční páteře
- Provokováno prochlazením, mimořádnou zátěží, nekontrolovatelný pohyb hlavy či nevhodná poloha při spánku

Pseudoradikulární cervikální syndromy

- Velmi časté, bolesti se šíří do ramen a do HKK, chybějí známky kořenového postižení
- Nejčastější příčinou je postižení meziobratlových kloubů

Krční kořenové syndromy (cervikální radikulopatie)

- Způsobeny kompresí kořene výhřezem meziobratlové ploténky či stenózou páteřního kanálu v důsledku kořenových změn
- Nejčastěji jsou postiženy C6 a C7 – nejčastější hernie jsou mezi C5-C6 a C6-C7
- Radikulopatie C6 – šíří se přes rameno, zevní okraj paže a předloktí až k I. a II. prstu
- Radikulopatie C7 – bolest + senzitivní deficit na dorzální straně paže, předloktí, ruky a II. – IV. prstu, snížený je tricipitový reflex

Spondylogenní cervikální myelopatie

- Projevuje se porušením funkce krční míchy, které je způsobeno kompresí míchy degenerativními změnami páteřních struktur
- V klinickém obraze se to projevuje nejčastěji postižením horního motorneuronu pro DKK (centrální paréza) a horního/dolního motoneuronu pro HKK (centrální/periferní/smíšená paréza), poruchy čítí (hlavně HK), poruchy sfinkterových funkcí
- Symptomy: spastická chůze, neobratnost rukou při provádění jemných pohybů

Cervikogenní cefalea

- Bolest hlavy způsobená vertebrogenními syndromy v krční oblasti
- Způsobeno především poruchou funkce krční páteře v oblasti cervikokraniální junkce
- Postižení krční páteře se nezdá považovat i za příčinu závratí – nemá však podobu rotačního vertiga, ale má charakter nespecifické nestability při chůzi
- Bolest při úrazech krční páteře – např. *whiplash injury* (prásknutí bičem)
 - o Náhlý neadekvátní akceleračně-decelerační pohyb hlavy spolu s flexí a extenzí krční páteře (především u autonehod)

- Dochází k distorzi měkkých paravertebrálních tkání a postižení kloubních pouzder facetových kloubů krční páteře – bolest v této oblasti

Klinické syndromy v oblasti hrudní páteře

Segmentový algický syndrom

- Celkem častý syndrom, typicky se projeví postavením hrudní páteře do hyperkyfózy
- Příčinou bývá blokáda meziobratlových kloubů a kostotransverzálních spojů

Pseudoradikulární a pravé kořenové syndrom

- Méně časté, bolest vyzařuje podél žeber směrem k hrudní kosti
- Interkostální neuralgie je obvykle podmíněná blokádou v hrudním úseku
- Reflexní změny i na ventrální ploše hrudníku

Hrudní spondylogenní myelopatie

- Je způsobená kompresí míchy na podkladě hernie či jiných neurodegenerativních změn hrudní páteře
- Horní a střední úsek hrudní páteře je málo pohyblivý – hernie zde vznikají méně často
- Projevuje se spastickou (centrální) paraparézou dolních končetin a poruchou sfinkterových funkcí

Diagnostika vertebrogenních onemocnění

- Prostou bolestí páteře se zabývá praktický lékař
- Důležitá je anamnéza, ptáme se na vlastnosti bolesti, můžeme využít VAS (vizuální analogovou škálu) či numerickou škálu intenzity bolesti (0 – bez bolesti)
 - Za klinicky významné se považuje změna o 2 body nebo o 30 % na této škále
- Neuropatická bolest – je bolest pálivá, charakteru pocitů chladu či elektrických výbojů, lancinující (ostrá řezavá nebo bodavá), paroxysmální
 - Bolest může být provázena paresteziemi či dysesteziemi, nebo taky alodynii
- Klinické vyšetření
 - Zaměřuje se na zhodnocení bolestivosti páteře, statiky a dynamiky páteře (skolióza, hyperkyfóza/lordóza, svalové spasmy či blokády) a dále na výskyt poruch nervového systému (tedy radikulopatie či myelopatie) – zhodnocením přítomnosti paréz
 - Dále pátráme po sfinkterových poruchách – známky myelopatie či sy kaudy equiny
 - K ozřejmění radikulárních bolestí provádíme provokace (test cervikální komprese – tlak na hlavu v axiální rovině vede ke kořenové bolesti) a Spurlingův test
- Radiologické vyšetření se používá k upřesnění příčin bolestí zad
 - V prvních čtyřech týdnech bolesti se neprovádí – zbytečné, po 4-6 týdnech je vyšetření nutné
 - Nejčastěji se začíná prostým snímkem páteře – v předozadní a boční projekci
 - CT, MR nahrazují šikmou RTG projekci
 - Při vyšetření krční a bederní páteře se často provádí dynamické snímkování v předklonu a záklonu pro odhalení přítomnosti nestability páteře
 - MR pro dobré zobrazení nervových struktur, vždy lepší než CT
 - CT pro zobrazení kostních degenerativních změn – např. osteofytů
 - *Perimyelografie* – zobrazení míchy po aplikaci kontrastní látky intradurálně

- V případě podezření na metastatické či zánětlivé onemocnění páteře – scintigrafie skeletu
- Při diagnostice radikulopatie a myelopatie se uplatňuje elektrofyzilogické vyšetření – EMG u radikulopatie, MEP (motorické evokované potenciály) a SEP (somatosenzorické evokované potenciály) u myelopatie
- Při podezření na tumorózní či zánětlivé postižení páteře doplňujeme vyšetření zánětlivých markerů (CRP), krevního obrazu a biochemické vyšetření

Diferenciální diagnostika vertebrogenních onemocnění

- Vstupní triage – k odlišení pacientů s možnou závažnou příčinou bolestí nebo s možnými vážnými důsledky postižení od většiny pacientů s nezávažnými potížemi
- Zakládá se na anamnéze a klinickém vyšetření
 - Nejprve je nutné odlišit pacienty s extravertebrální příčinou bolesti, pak je dobré se zaměřit na rizikové faktory zvyšující pravděpodobnost závažného organického onem.
 - Mezi tyto tzv. „red flags“ patří:
 - Věk pacienta nad 50 či pod 20 (tumory), nad 70 (trauma)
 - Existence primárního extravertebrálního nádoru či chronického zánětu
 - Dlouhodobá léčba kortikoidy (trauma, infekce), jiná imunosuprese, i.v. drogy
 - Operace páteře či jiné invazivní výkony (lumbální punkce)
 - Úbytek váhy, nevysvětlitelné teploty
 - Trauma v anamnéze
 - Klidové bolesti – zejména noční, mimořádně velké bolesti, palpační bolest
 - Extravertebrální onemocnění – jsou nezávislé na postavení a pohybech páteře, chybí paravertebrální spasmy, při palpaci je páteř nebolestivá
 - Žluté vlajky – zahrnují psychosociální rizikové faktory pro přestup akutní bolesti do chronické
 - Intraspinální nádory nejčastěji postihují hrudní úsek páteře
 - Nádory dělíme na *intramedulární* a *extramedulární*, ty dělíme na intradurální a extradurální (55-60 % spinálních nádorů)
 - Metastázy, nejčastěji z prsu, plic a prostaty – MS tvoří 50 % extramedulárních nádorů
 - Spondylodiscitida je nejčastější v lumbální páteři (50 %), v hrudní je pak méně častá – 35 %
 - Fraktury pro traumatu – u osteoporotických nemusí ani vzniknout po traumatu
 - Nejčastěji torakolumbální oblast
 - Spinální epidurální hematom – vzácný, v lumbální a torakální oblasti
 - Rizikové faktory: hypokoagulační stavy, ateroskleróza, Valsalvův manévr
 - Projevuje se náhle vzniklou krutou bolestí s následným rozvojem neurologických příznaků z komprese míchy či míšních kořenů
 - Spondylolistéza – ventrální až ventrokaudální posun obratlového těla vzhledem ke kaudálnímu obratlovému tělu
 - Celá páteř, nejvíce však lumbální oblast
 - Typy spondylolistézy: dysplastická (*dysplazie S1, dětský věk*), istmická (*spondylóza v isthnu*), degenerativní (*na podkladě spondylartrózy či spondylózy*), traumatická či patologická (*doprovází syndromy, např. Marfanův*)
 - Spinální epidurální lipomatóza – patologické nahromadění tuku v epidurálním prostoru páteřního kanálu

- Hrudní úsek především (60 %), bederní (40 %)
- 4 skupiny: asociace s exogenním užíváním steroidů, asociace s obezitou, asociace s endokrinologickým onemocněním, idiopatická
- Spinální arteriovenózní malformace – svazek dilatovaných cév v páteřním kanálu, kde arteriální krev proudí přímo do odvodných vén
 - Nejčastěji v torakolumbální oblasti, projevuje se zakrvácením
- Myelitidy – nejčastější příčinou bývají AIO CNS – roztroušená skleróza
 - Zánětlivé poškození míchy se prokáže pomocí likvorového vyšetření
- Radikulitida – imituje kompresivní radikulopatii, jedná se však o serózní zánět
 - Např. boreliová radikulitida nebo autoimunitní polyradikulitida (*Guillan-Barré syndrom*)
 - U pacientů s DM se v torakoabdominální oblasti můžeme setkat s diabetickou radikulopatií
- Míšní ischémie – může napodobovat akutní apondylogenní míšní kompresi
 - Manifestuje se náhle vzniklou bolestí doprovázenou senzitivními příznaky
 - Nejčastěji postihuje *a. spinalis anterior* kvůli nepárovosti této arterie
- Amyotrofická laterální skleróza – závažné neurodegenerativní onemocnění imitující spondylogenní cervikální myelopatii nebo lumbální spinální stenózu
 - Pacienti s ALS nemají typicky bolesti a senzitivní příznaky, mají fascikulace a smíšené parézy (současné poškození horního i dolního motoneuronu); dysartrie, dysfágie, dechová slabost
- Extravertebrální onemocnění – u pacientů s akutními cervikalgiemi musíme myslet na subarachnoidální krvácení (SAK) – bolest jen v krční oblasti, v oblasti hlavy, rozvine se meningeální syndrom
 - Pro syndrom karpálního tunelu jsou typické senzitivní symptomy v distribuci n. medianus (I.-IV. prst), bolesti a parestezie jsou v klidu (v noci) – šíří se do celé končetiny
 - Léze n. ulnaris v oblasti lokte může napodobovat radikulopatii C8 – parestezie či hypestezie v ulnární části ruky, paréza postihuje jen ulnarisové svaly
- V oblasti hrudní páteře a hrudníku jsou časté přenesené bolesti z nitrohrudních orgánů (srdce, plíce) a z horní části břicha
- Ganglioradikulitida způsobená virem *varicella zoster* – pásový opar

Léčba vertebrogenních onemocnění

- Terapii lze rozlišit na konzervativní a operační

Konzervativní léčba – v dnešní době mnoho možností:

Medikamentózní systémová léčba

- Zaměřuje se na tlumení bolesti
- Využíváme neopioidní analgetika (*analgetika/antipyretika a nesteroidní antiflogistika*), při nedostatečném efektu pak slabé (*tramadol, kodein, dihydrokodein*) či silné opioidy (*morfin, fentanyl, oxykodon, buprenorfin, tapentadol*), popřípadě adjuvantní analgetika (*centrální myorelaxancia, antidepressiva*)
- Důležitým vodítkem při farmakoterapii bolesti je třístupňový analgetický žebříček (neopioidy → slabé opioidy → silné opioidy)
- U krátkodobých vertebrogenních bolestí mírné až střední intenzity se doporučuje užít NSA (při KI tramadol)

- Případně zvýšit dávku (při KI paracetomal s kodeinem/tramadolem), při neustupující bolesti morfin či oxykodon
- Využití adjuvančních analgetik – myorelaxancia – při akutních bolestech spojenými se spasmami (např. lumbago)

Režimová opatření a cvičení

- Intenzivní bolesti v akutním stadiu vyžadují klidový režim v úlevové poloze, max 4 dny
- Cvičení je velmi důležité a indikuje se po odeznění akutního algického stadia, ideálně pak i po kompletním odeznění bolesti
- Vhodná je chůze, plavání, jízda na kole; naopak nevhodné jsou cviky s rotacemi a velkými flexemi

Rehabilitační léčba

- Patří zde specifické léčebné metody – mobilizace, manipulace a trakce, první dvě zmíněné vedou k odstranění funkčních kloubních bloád
- Fyzikální léčba zahrnuje zejména lokální aplikaci tepla nebo chladu na bolestivé oblasti, elektroterapii a ultrazvuk – jedná se však pouze o doplňkovou terapii

Lokální aplikace anestetik a kortikosteroidů

- Obstřík bolestivých bodů páteře, infiltrace spastických svalů lokálním anestetikem, intradermální pupeny do algických zón, zejména na končetinách
- Kořenový obstřík (PRT – periradikulární terapie) se užívá u radikulopatií pod CT kontrolou

Neuromodulace

- V léčbě vertebrogenních bolestí se uplatňují 2 metody – implantabilní systémy pro intraspinální podávání léků (opioidy zejména) a neurostimulační postupy

Operační léčba

- 1-3 % pacientů s vertebrogenním onemocněním
- Prováděny při výhřezu disku a známky kořenového poškození v průběhu šesti až dvanácti týdnů (výjimkou je syndrom kaudy equiny, operace ideálně do 48 h)
- Dále se operační léčba provádí u pacientů se spondylogenní cervikální myelopatií (při neúspěšné konzervativní léčbě) nebo u nemocných s lumbální spinální stenózou
- Ne vždy se operace vyvede, může dojít k recidivám (*fail back surgery syndrome – FBSS*)

86. Klinický obraz, diagnostika a léčba vertebrogenních syndromů v oblasti bederní páteře

Úvod viz předchozí otázka

Klinické syndromy v oblasti bederní páteře

Segmentovaný algický syndrom = lumbago

- Velmi častý, typicky po fyzické námaze – po práci v předklonu nebo po zvedání břemen či po procházení
- Bolest je lokalizovaná v bedrech, přítomny jsou paravertebrální spasmy, palpační bolestivost obratlových trnů a okolních struktur páteře či pánve
- Bývá vyrovnána bederní lordóza, vážne dynamika bederní páteře

Pseudoradikulární bederní syndromy

- Bolest vyřazuje do hýždí nebo do stehna, chybí objektivní známky kořenového poškození, nejčastější příčinou je svalový lokální hypertonus
- Pod obrazem těchto dvou syndromů se v oblasti bederní páteře může manifestovat:
- Lumbální facetový syndrom – poškození facetových kloubů bederní páteře
 - o Predisponující faktory: vyšší věk, spondylóza, degenerativní poškození disku
 - o Tupá bolest v oblasti dolní části zad, může vystřelovat do hýždí či stehna
 - o Běžná aktivita snižuje bolest, při sezení/stání je bolest největší
- Lumbální diskogenní syndrom – diskogenní bolest, zhoršuje se při sezení/stání
 - o Příznakem je axiální nebo jednostranná bolest při flexi trupu (předklon)

Kořenové bederní syndromy

- Více u mužů (40-60 let), nejhojněji zasahuje L5 a S1 (= lumboischialgický syndrom)
- Při poškození L3 a L4 hovoříme o lumbofemorálním syndromu
- Nejčastější příčinou kořenových syndromů jsou hernie L4-L5 a L5-S1 a lumbální stenóza
- Radikulopatie L4 se vyskytuje při herniaci disku L3-L4 či foraminální hernii L4-L5
 - o Bolest + porucha citlivosti na přední ploše stehna, vnitřním bérce a vnitřním kotníku, dále je vymizelý patelární reflex a oslaben *m. quadriceps femoris*
- Radikulopatie L5 bývá přítomna u hernie disků L4-L5, případně foraminální hernii L5-S1
 - o Bolest + porucha citlivosti na zevním stehnu, na dorzu nohy směrem k I.-II. prstu, typicky je oslabena dorzální flexe nohy a zejména palce, taky abduktory kyčle
- Radikulopatie S1 se nejčastěji vyskytuje při laterální hernii L5-S1
 - o Bolest + senzitivní deficit na zadní straně DK, na zevním okraji nohy směrem k III.-V. prstu

Syndrom kaudy equiny

- Vyznačuje se současnou kompresí několika míšních kořenů v lumbosakrální oblasti
- Příčinou je velká mediální výhřez meziobratlové ploténky
- Projevuje se kořenovou bolestí vyřazující z oblasti bederní do obou končetin, jsou přítomny chabé parézy, dále pozorujeme poruchu citlivosti, sfinkterové potíže

- Vyžaduje urgentní diagnostické a operační řešení

Syndrom neurogenních klaudikací

- Tímto způsobem se manifestuje lumbální spinální stenóza (zúžení páteřního kanálu)
- Po určité době stání či chůze vznikají bolesti, parestezie a slabost v DKK
- U některých pacientů se můžou objevit i sfinkterové potíže a perianogenitální hypestezie či dysestezie
- Stav je zhoršován záklonem, naopak předklon, leh a sed přináší pacientům úlevu
- Větší potíže při chůzi z kopce; pacienti se rádi opřou v předklonu o různé pomůcky

Diagnostika vertebrogenních onemocnění

- U lumbosakrální radikulopatie lze kořenovou bolest vyprovokovat „napínacími manévry“ – *Laségueův test* (pasivní flexe v kyčli DK natažené v kolenu vede k bolesti), *Bragardův test* (při + předchozím snížení flexi o 5-10 % - úleva, následná dorzální flexe v kotníku vyvolá kořenovou bolest; *obrácený Laségueův test* (vleže na břicho se provádí pasivně flexe v kolenu při současné extenzi kyčle)
- L. test je pozitivní při kompresi kořene S1 a méně často při kompresi kořene L5, obrácený L. test je pozitivní při kompresi kořenů L2-L4

Diferenciální diagnostika vertebrogenních onemocnění

- O5 viz předchozí otázku
- Spondylidiscitida – infekce meziobratlového disku a sousedních obratlových těl
 - Život ohrožující onemocnění, způsobováno *Staphylococcus aureus*
 - Komplikováno tvorbou epidurálního abscesu – může se rozvinout radikulopatie či myelopatie
- Zde je nutné odlišit přenesené bolesti z GIT orgánů, gynekologické a urologické choroby i postižení aorty
- Bolest zde může tvořit i revmatologická onemocnění (m. Bechtěrev, revmatoidní artritida)
- Diferencovat musíme i sakroiliakální blokádu a afekci kyčelního kloubu
- Od syndromu kaudy equiny je nutné odlišit syndrom míšního konu, který většinou nebývá vertebrogení etiologie a u něhož nejsou přítomny porucha cití a paréza na DK

87. Syndrom epikonu míšního, syndrom konu míšního, syndrom kaudy equiny

Syndrom míšního epikonu (L4-S2)

- míšní oblast, která se nazývá epikonus, se nachází těsně nad zakončením míchy ve výši těla obratle L1 zahrnuje segmenty L4 – S2
- syndrom epikonu je velmi vzácný, vzniká buď v důsledku intraspinální expanze nebo traumaticky
- u syndromu epikonu nacházíme postižení v odpovídajících segmentech, oslabeny nebo změněny jsou zevní rotace a dorsální flexe v kyčli (L4-S1), dále flexe v kolenních kloubech (L4-S2)
- vyhasínají reflexy L5-S2, reflex patellární (L2-L4) zůstává zachován
- porucha cití je spíše dispersního charakteru v dermatomech L4 a L5
- vzniká částečná porucha funkce sfinkterů: nedochází k úplné inkontinenci moči a stolice, ale měchýř a ampula se vyprazdňují pouze reflexně
- co se sexuálních funkcí týče, obecně dochází k erektilní dysfunkci, ale paradoxně je někdy popisován priapismus bez schopnosti ejakulace
- porušena je inervace potních žláz a v postižené oblasti vlivem ztráty neurotrofního působení dochází k snadnému rozvoji kožních lézí a dekubitů

Syndrom míšního konu (S3 – C3)

- míšní konus je tvořen nejdistančnější částí míchy, těsně před přechodem míchy v cauda equina
- konus je prakticky celý skryt za dolní částí těla obratle L1 a meziobratlovou ploténkou L1/L2
- izolovaný syndrom míšního konu se projevuje především inkontinencí moče i stolice, tj. postižením sfinkterů močového měchýře a sfinkterů anu, spolu s absencí análního reflexu, a erektilní dysfunkcí a impotencí
- ostatní motorické poruchy jsou spíše nenápadné: postiženy jsou pouze krátké flexory prstů na nohou
- typická je porucha cití, nazývaná „sedlovitá“, neboli „reithosensyndrome“, tj. porucha cití pro všechny kvality v oblasti perinea, v distální části obou hýždí a v horní třetině vnitřní strany stehen
- kromě hyp- až anestézie se někdy mohou objevovat spontánní bolesti v oblasti perinea dolní části hýždí

Syndrom kaudy (caudae equinae, L3 – S5)

- syndrom kaudy je častější než syndrom epikonu či konu míšního
- je způsoben lézí nervových kořenů distální míchy, uspořádaných v durálním vaku do tvaru cauda equina (tedy „koňského ocasu“), a nejčastější příčinou bývají mediální

výhřezy bederních meziobratlových plotének, dalšími příčinami mohou být intraspinální expanze v této oblasti

- od syndromů epikonu a konu míšního se syndrom kaudy liší především tím, že bývá asymetrický
- hlavními příznaky bývají prudké, lancinující bolesti, které distribucí odpovídají lumbálním nebo sakrálním kořenům, jež jsou v kaudě postiženy
- dále je v daném dermatomu postiženo cití, a to cití pro všechny kvality
- poruchy motoriky jsou přítomny také vždy, a jsou postiženy svalové skupiny inervované vlákny postižených kořenů
- porucha motoriky je doprovázena vyhasnutím příslušných reflexů šlachových a okosticových