

SPECIÁLNÍ NEUROLOGIE

-

vypracované otázky 2021

část I.

Obsah

1 – Etiologie a klasifikace epilepsie a epileptických záchvatů.....	3
2 – Vyšetření v epileptologii	8
3 – Diferenciální diagnostika záchvatového onemocnění	11
4 – Léčba epilepsie.....	12
5 – Status epilepticus.....	15
6 – Fyziologie spánku, spánková stádia a vyšetřovací metody u poruch spánku	17
7 – Insomnie, hypersomnie, narkolepsie	20
8 – Syndrom spánkové apnoe	22
9 – Parasomnie	23
10 – Pohybové poruchy vázané na spánek, poruchy cirkadiálního rytmu.....	28
11 – Etiopatogeneze a rizikové faktory ischemických cévních mozkových příhod.....	30
12 – Klinický obraz a diferenciální diagnostika ischemických cévních mozkových příhod.....	34
13 – Diagnostika ischemických cévních mozkových příhod	38
14 – Terapie ischemických cévních mozkových příhod (specifická a obecná).....	41
15 – Sekundární prevence ischemických cévních mozkových příhod, komplikace a následky	45
16 – Subarachnoideální mozkové krvácení – příčiny, klinický obraz, léčba, komplikace.....	50
17 – Intracerebrální hemoragie – příčiny, klinický obraz, léčba, prevence, komplikace	53
18 – Trombózy mozkových žil a splavů – etiopatogeneze, klinický obraz, terapie, prevence a komplikace.....	55
19 – Primární kraniocerebrální traumata s difúzním poškozením mozkové tkáně	57
20 – Primární kraniocerebrální traumata s ložiskovým poškozením mozkové tkáně	59
21 – Sekundární kraniocerebrální traumata.....	60
22 – Poranění mozkových nervů a cév.....	64
23 – Hnisavé záněty centrálního nervového systému.....	65
24 – Aseptické neuroinfekce a infekční onemocnění nervové soustavy vyvolané toxiny	70
25 – Nitrolební nádory	75
26 – Meningeomy	80
27 – Spinální a intraspinnální nádory.....	81
28 – Nemoc s Lewyho tělísky a její spektrum (klinické jednotky, hlavní patologický nález, klinické obrazy, diagnostika a léčba).....	83
29 – Atypický parkinsonismus (obecné charakteristiky, klinické jednotky, hlavní patologické nálezy, klinický obraz, diagnostika a léčba).....	92
30 – Frontotemporální demence (obecná charakteristika, klinické varianty, diagnostika, léčba)	98
31 – Huntingtonova nemoc a choreická onemocnění (etiopatogeneze, klinické obrazy, diagnostika a léčba)	100
32 – Amyotrofická laterální skleróza (etiopatogeneze, klinický obraz, diagnostika, diferenciální diagnostika a léčba).....	104
33 – Hereditární spastické paraparézy (obecná charakteristika, klinický obraz, diagnostika a léčba).....	108

1. Etiologie a klasifikace epilepsie a epileptických záchvatů

- Epilepsie je chronické onemocnění, které se projevuje v prvé řadě opakovanými epileptickými záchvaty, ale také pestrá škálou dalších projevů
- jeho další projevy jsou neurologický deficit související s etiologií, větší zátěž psychiatrickou komorbitou, zejména depresí nebo úzkostnými poruchami

Epidemiologie epilepsie

- Epilepsie je jedním z nejčastějších neurologických onemocnění, na třetím místě po cerebrovaskulárních příhodách a demencích
- Podle věkového rozložení má incidence 2 vrcholy – 1. rok života a starší nad 75 let
- Prevalenci epilepsie (nejméně 1 záchvat v posledních 5 letech) tvoří 4-10 případů na 1 000 obyvatel, to znamená téměř 1 % populace

Definice epileptických záchvatů a epilepsie

- Epilepsie je podle oficiální definice ILAE (*International League Against Epilepsy*) onemocnění mozku charakterizované trvalou predispozicí k tvorbě epileptických záchvatů s neurobiologickými, kognitivními, psychologickými a sociálními důsledky
 - Podkladem této patologické mozkové aktivity je abnormální synchronizace, excesivní excitace a/nebo nedostatečná inhibice malé nebo větší skupiny nervových buněk
 - Klinický projev závisí na oblasti mozku, ve které vzniká
 - Tato definice vyžaduje přítomnost nejméně jednoho epileptického záchvatu
- Epileptický syndrom je soubor příznaků zahrnujících specifický typ záchvatů, etiologii, věkovou vazbu, někdy farmakosenzitivitu a prognózu onemocnění

Etiologie epilepsií

- Epilepsie je etiologicky heterogenní skupinou, jejímž společným projevem je hyperexcitabilita mozkové kůry
- Tento dynamický proces je odrazem komplexních funkčních změn anatomického uspořádání a fyziologických procesů za přítomnosti vnějších a genetických vlivů
- Idiopatické epilepsie jsou zpravidla determinovány geneticky a tvoří 10-30 % všech epilepsií
- Etiologie je odlišná v různých věkových skupinách s tím, že *kongenitální* příčiny jsou nejčastější v dětství, v dospělosti jsou čtenější externí negenetické příčiny a ve stáří dominuje *vaskulární* etiologie
- Etiologii epilepsie v současné době členíme do následujících základních okruhů:
 - Genetické a vývojové příčiny
 - Získané příčiny

1.) Genetické a vývojové příčiny

- Epilepsie v rámci fenotypu multiorgánového dědičného onemocnění

- Jde o geneticky vázané nebo chromozomální poruchy, u kterých jsou záchvaty pouze jedním z celého souboru příznaků
- Specifickým fenotypem jsou progresivní myoklonické epilepsie (PME)
- Také neurokutánní onemocnění jsou spojena s epileptickými záchvaty, typické jsou např. pro tuberózní sklerózu a neurofibromatózu I
- Epilepsie u chromozomálních aberací
 - Epileptické záchvaty se vyskytují u klasických chromozomálních vad, jako je Downův syndrom (21. chromozom) nebo syndrom fragilního X chromozomu
- Epilepsie s komplexní dědičností
 - Polygenní dědičnost s různou dominancí a penetrancí se předpokládá u idiopatických generalizovaných epilepsií a některých typů nelezionálních parciálních epilepsií
- Epilepsie při malformacích kortikálního vývoje
 - Kortikální dysplázie jsou vývojové poruchy vedoucí k drobným až rozsáhlým změnám mozkové kůry z různých příčin (genetické, vlivy prostředí, infekce...)
 - Zejména fokální kortikální dysplázie (FCD) jsou častou příčinou farmakorezistentních záchvatů

2.) Získané příčiny

- Podklad symptomatických epilepsií tvoří velké množství lézí z celého neurologického spektra
- Skleróza hipokampu (HS)
 - Termín zahrnuje změny hipokampální formace jako jsou gliové změny, synaptická reorganizace a ztráty buněk
 - Záchvaty se objevují typicky v dětství nebo adolescenci
 - Semiologie (= klinické projevy) záchvatů bývá typická, častá je aura, která se šíří do automotorického záchvatu, někdy se sekundární generalizací, a přítomnost fokální kortikální dysplázie (FCD)
- Prenatální nebo perinatální postižení
 - Klasickým příkladem zůstává takzvaná dětská mozková obrna (DMO), která zahrnuje perinatální hemoragii, ischemické či hypoxické postižení vedoucí k poškození mozkové tkáně
- Potraumatická epilepsie
 - Riziko rozvoje epilepsie se pohybuje okolo 3 % všech pacientů s úrazem hlavy a vzrůstá u pacientů s prokázaným hematodem nebo kontuzí mozku
- Tumory mozku
 - Nádory mozku jsou relativně častou příčinou epilepsie, kolem 10-15%
 - Se záchvaty jsou více spojeny benigní oproti maligním tumorům, kortikální oproti subkortikální lokalizaci
 - Z literatury je nejčastějším původcem záchvatů oligodendrogliom (až 92%), dále astrocytom
- Vaskulární epilepsie
 - Záchvaty se mohou vyskytovat u všech forem cerebrovaskulárních onemocnění
 - Tato etiologie je dominantní ve starším věku a drobné okultní cévní léze mohou být příčinou některých kryptogenních epilepsií u těchto pacientů

- Riziko epilepsie je vyšší u intracerebrálních hemoragií a subarachnoidálního krvácení
- Pozánětlivá a autoimunitní etiologie
 - co se virové etiologie týče, vzniká nejčastěji po herpetické virové encefalitidě
 - V současné době je zvýšená pozornost věnována autoimunitním encefalitidám
 - Hlavními zástupci této skupiny onemocnění jsou limbické encefalitidy a encefalitida s protilátkami proti glutamátovým NMDA receptorům
 - Až 25 % pacientů se SLE prodělá epileptický záchvat

Klasifikace epilepsií

- Epilepsie můžeme klasifikovat 5 různými způsoby:
 - Podle klinické manifestace – typu záchvatů (parciální, generalizované)
 - Podle lokalizace záchvatů
 - semiologie záchvatů (popis iktálních projevů)
 - Podle původní příčiny – etiologie (idiopatické, symptomatické, kryptogenní)
 - Podle typu syndromu (typ záchvatu + EEG korelát + etiologie)
 - Podle typické vyvolávající příčiny

Klasifikace záchvatů

- Základním projevem epilepsie jsou epileptické záchvaty
- Nejjednodušší dělení záchvatů je na fokální (parciální, ložiskové) a generalizované
- Toto rozdělení je zásadní vzhledem k cílené terapii
 - Některá antiepileptika dobře účinná v terapii parciálních záchvatů mohou zhoršovat záchvaty generalizované
- První klasifikace záchvatů Mezinárodní ligy proti epilepsii (ILAE) pochází z roku 1981
- V roce 2017 byla publikována nová Klasifikace epileptických záchvatů a Klasifikace epilepsií, jejichž základními změnami jsou:
 - Zrušení umělých pojmů jako simplexní a komplexní u fokálních záchvatů, osy zůstaly však ponechány – *bez poruch vědomí* a *s poruchou vědomí*
 - Parciální záchvaty jsou uvedeny jako *fokální* (ložiskové)

Fokální záchvaty

- Fokální záchvaty mají ložiskový klinický obraz a regionální EEG počátek odpovídající příslušné oblasti jedné mozkové hemisféry
- Na druhé ose jsou charakterizované přítomností poruch vědomí s následnou amnézií
- Mohou se sekundárně šířit do bilaterálního tonicko-klonického záchvatu (FBTCS)
- Fokální záchvaty motorické
 - Ložiskové příznaky čistě motorické (klonické, myoklonické, tonické) mohou být ohraničené na malou část těla
 - Dále sem patří záchvaty s *automatismy* (končetinové, verbální...), záchvaty *hyperkinetické* (výrazná agitovanost a pohyby)
- Fokální záchvaty bez motorických projevů
 - Autonomní záchvaty mají objektivně hodnotitelné příznaky (zvracení, piloreakce, zrudnutí, mydriáza, inkontinence)

- Některé záchvaty jsou charakterizovány jen zárazem v chování
- Mezi emoční záchvaty patří poruchy nálad (afektivní) nebo úzkostné stavy
- Pokud nemocný popisuje nemotorické příznaky před rozvojem poruchy vědomí, hovoří se o auře
 - V některých případech bývá aura pacientem velmi obtížně popsitelná

Generalizované záchvaty

- Jsou charakterizovány současným vznikem v obou mozkových hemisférách, jednotlivé typy se liší změnou vědomí a motorickými příznaky
- Motorické symptomy jsou oboustranné a synchronní, Iktální EEG vzorce jsou bilaterální

Absence

- Typické absence jsou náhlé, velmi krátké poruchy vědomí s přerušením probíhající aktivity
 - Ve většině případů jsou charakterizovány pouze strnutím, zahleděním, změnou grimasy v obličeji, někdy se záškuby mimického svalstva
 - Pacient přitom nereaguje, neodpovídá nebo až s latencí, po skončení záchvatu pokračuje v započaté činnosti, a tak záchvat ani nemusí být postřehnut okolím
- Atypické absence jsou součástí některých závažných epileptických syndromů
 - Klinicky se jedná o přechodnou ztrátu vědomí s hypomotorickým projevem
 - Změna vědomí nemusí být úplná, je delší, často spojená se změnami svalového tonu

Další typy záchvatů

- Myoklonické záchvaty jsou vícečetné krátké prudké kontrakce jednotlivých svalů nebo svalových skupin obličeje, trupu a končetin
 - V případě generalizovaných záchvatů postihují končetiny symetricky → typické vypaďování věcí z rukou či podklesávání kolenou ve stoji
- Klonické záchvaty se vyznačují opakovanými záškuby končetin s narůstající amplitudou a snižující se frekvencí
- Tonické záchvaty jsou definovány pevnou násilnou kontrakcí, která fixuje končetiny ve strnulé nepřírozené poloze
- Generalizované tonicko-klonické záchvaty (GTCS) jsou náhlou poruchou vědomí s pádem a tonickou kontrakcí obličeje, končetin i dýchacích svalů a bránice, což způsobí zasténání nebo výkřik
 - Pacient nemůže přechodně dýchat, objevuje se cyanóza
 - Může dojít k pokousání jazyka a inkontinenci
 - Klonické křeče pozvolna ustávají a objevuje se generalizovaná atonie, kvantitativní porucha vědomí a desorientace v trvání až několik desítek minut

Semiologická klasifikace záchvatů

- Zjednodušeně jsou záchvaty děleny do 4 kategorií:
 - Subjektivní příznaky – aura
 - Autonomní záchvaty – na pacientu pozorovatelné vegetativní změny (například tachykardie, mydriáza)

- Dialeptické záchvaty – pouze porucha vědomí s alespoň částečnou amnézií bez dalších symptomů
- Motorické záchvaty, a to jednoduché a komplexní, které zahrnují složitější motorické příznaky (hypermotorické – hyperkinetické, automotorické – automatismy oroalimentární či rukou, gelastické – nepřiměřený smích)

Anatomická klasifikace záchvatů

Temporální epilepsie

- Epilepsie spánkového laloku je nejčastější oblastí vzniku parciálních záchvatů, pomalu vznikají a odeznívají, častá je pozáchvatová zmatenost

Frontální epilepsie

- Záchvaty z oblasti frontálního laloku jsou četné, s tendencí k sekundární generalizaci, často s nočním výskytem, vznikají rychle a zpravidla bez aury
- Frontální lalok je velmi rozsáhlý a tak lze iktální symptomy rozdělit do více podskupin
 - Primární motorická oblast – klonické záškuby
 - Suplementární motorická area – asymetrická tonická postura

Parietální epilepsie

- Příznaky záchvatů temenního laloku mohou být jednoduché, kontralaterální senzitivní s typickým šířením a v některých případech po záchvatovou hypestezií nebo složitější poruchy jako například vertigo nebo změna vnímání pohybu

Okcipitální epilepsie

- Okcipitální epilepsie se projevuje jednak jednoduchými zrakovými halucinacemi, jednak hemianopsií či ztrátou zraku

Inzulární epilepsie

- Inzula je lalok skrytý v hloubce Sylviovy rýhy a slouží jako přepojovací ústředí v kontaktu s oblastmi temporálního laloku, frontálního a parietálního operkula a symptomy záchvatů tomu odpovídají
 - Stažení hrdla, pokašlávání, žvýkání, polykání, slinění, autonomní příznaky (zrudnutí, změny tlaku, tepu), v dorzální oblasti pak parestezie, bolest, pocity tepla v obličeji a končetinách, nepříjemné chuťové vjemy nebo halucinace

2. Vyšetření v epileptologii

- Anamnéza
- Vyšetřovací metody
 - EEG
 - Video-EEG monitorování
- Zobrazovací metody
 - MRI, MRS, fMRI
 - PET, SPECT
- Neuropsychologické a psychiatrické vyšetření

Anamnéza

- Přímo od pacienta lze získat popis záchvatů bez poruchy vědomí
- Takto můžeme zjistit přesný popis motorických nebo lateralizovaných senzitivních záchvatů
- Popsání aury je relativně prosté při jednoduchých zrakových vjemech, sluchových halucinacích nebo epigastrických aurách
- Jestliže je záchvat doprovázen poruchou vědomí, eventuálně křečemi, můžeme se řídit nepřímými nebo následnými příznaky záchvatů jako jsou bolesti svalů, pokousaný jazyk, sfinkterové poruchy, rozházené lůžko
- Upřesňující dotazy by měly směřovat k přítomnosti pozornosti unikajících drobných záchvatových projevů, jsou jako zárazy v řeči či drobná okénka
- Dále je ošetřující lékař závislý na svědectví okolí, především rodiny pacienta
- V *rodinné anamnéze* sledujeme výskyt záchvatových onemocnění i ojedinělých nebo nejasných záchvatů a psychických poruch
- V *osobní anamnéze* hledáme onemocnění matky pacienta během těhotenství, perinatální rizika, zánětlivá onemocnění nervové soustavy a úrazy hlavy
- Probrání *farmakologické anamnézy* je nezbytné u chronických pacientů, zhodnocení efektu jednotlivých farmak a jejich kombinací, jejich částečný dobrý efekt nebo naopak zhoršení frekvence a tíže záchvatů
- V *gynekologické anamnéze* hledáme případnou vazbu záchvatů na menstruaci, vliv antikoncepce na frekvenci záchvatů, na účinnost terapie

Vyšetřovací metody

1. Rutinní laboratorní testy u dospělých by měly zahrnovat glykémii, natrémii a těhotenský test, u imunosuprimovaných pak lumbální punkci
2. U každého pacienta se provádí EEG, video-EEG u nejasných případů
3. Magnetická rezonance je jednoznačně preferována před CT mozku vyjma podezření na akutní intracerebrální hemorhagii
4. MRI vyšetření je metodou volby v akutních případech u těhotných pacientek
5. Pacienti s ojedinělým záchvatem, normálním neurologickým nálezem a bez strukturálního postižení mozku nevyžadují hospitalizaci

Elektroencefalografie (EEG)

- Role EEG je v diagnostice epilepsie klíčová
- EEG je funkční vyšetření mozkové aktivity, v běžné praxi se zapojením 16 elektrod v mezinárodním systému 10/20
- Vyšetření zpravidla trvá 20-30 minut, z aktivačních metod se užívá hyperventilace a fotostimulace
- Cílem vyšetření je zachycení epileptiformní abnormality, která může být regionální nebo generalizovaná
- Interiktální EEG abnormalita není zjištěna i při opakovaných vyšetřeních až u 10 % pacientů s klinicky prokázanou epilepsií
 - Oproti tomu může být epileptiformní nález přítomen až u 30 % pacientů, kteří nikdy záchvat neprodělali

Video-EEG monitorování

- Délka natáčení se řídí zachycením typických záchvatů, zpravidla činí 1 týden a je přitom vysazována chronická medikace
- Užíváno je zejména u pacientů s farmakorezistentními záchvaty
- Cílem monitorace je v tomto případě především odlišení epileptických od neepileptických záchvatů, nejvíce psychogenních
- Dalším důvodem k vyšetření je upřesnění klasifikace záchvatů, zjištění přesného typu epileptického syndromu podle jednotlivých typů záchvatů, odlišení ložiskových a generalizovaných záchvatů
- Třetím důvodem k video-EEG vyšetření je již cílená předoperační evaluace pacientů s farmakorezistentními ložiskovými záchvaty k určení přesnější lokalizace záchvatů

Zobrazovací metody

Radiologie

- Metodou volby je magnetická rezonance mozku (MRI), která má větší specifitu i senzitivitu než CT
- Detekce některých abnormalit jako *hipokampální skleróza* nebo malé kavernomy je možná pouze na MRI
- MRI sekvence by neměly postrádat koronární, axiální FLAIR a axiální T2W obrazy, někdy volíme i zobrazení s tenkými řezy

Pozitronová emisní tomografie (PET)

- Interiktální PET mozku má svůj význam zejména v předoperačním vyšetřování u pacientů s farmakorezistentní epilepsií
- Význam vyšetření je nejvíce patrný u pacientů s *temporální* epilepsií a negativním MRI nálezem

SPECT (*single photon emission computed tomography*)

- Iktální SPECT je užíván u pacientů s refrakterní zejména *extratemporální* epilepsií
- Cílem vyšetření je získání obrazu lokalizované hyperperfuze, která může v korelaci s dalšími vyšetřeními přispět k identifikaci zóny počátku záchvatů

Doplňující vyšetření

- Dalšími vyšetřeními jsou např. MR spektroskopie, upřesňující pomocí poměru metabolitů mediátorů zónu funkčního deficitu

Psychologické a psychiatrické vyšetření

- Podrobné neuropsychologické vyšetření je součástí předoperačního vyšetřování u pacientů s farmakorezistentní epilepsií
 - Toto platí i pro sledování kognitivních funkcí při progresi onemocnění nebo nežádoucích účinků antiepileptik
- Druhým úkolem je diagnostika a terapie psychiatrických komorbidit a psychogenních neepileptických záchvatů (PNES)
 - Vzhledem k vysoké koincidenci deprese, úzkostných i psychotických poruch je kooperace s psychiatrem nezbytná

3. Diferenciální diagnostika záchvatového onemocnění

- V rozhodování o nasazení antiepileptické terapie je zásadní přesná diagnostika záchvatového onemocnění
- Z uvedeného tedy vyplývají dvě nejčastější diferenciální diagnózy k epilepsii, kterými jsou tedy synkopa a psychogenní neepileptické záchvaty

Synkopa

- Náhlá, krátkodobá ztráta vědomí a posturálního tonu s následnou spontánní úpravou, která je obvykle také rychlá
- Typické jsou prodromy: pocit lehkosti v hlavě, tma před očima, sluchové halucinace
- Odlišení od epileptického záchvatu může být komplikováno přítomností křečí
- Nejčastější jsou neurokardiogenní – reflexní a vazovagální synkopy, dále ortostatická hypotenze, kardiální (nejzávažnější) a cerebrovaskulární postižení, často však nebývá příčina zjištěna
- Svou významnou roli zde mají kardiologická vyšetření
 - Klidový elektrokardiogram (EKG) je pro svou jednoduchost prováděn u každého pacienta, po nejasném záchvatu
 - Síňokomorové blokády I. stupně, raménkové blokády nebo sinusové bradykardie svědčí pro možnou bradykardickou příčinu synkopy
 - Z dalších vyšetření lze jmenovat masáž karotického sinu, přestože tato diagnóza zodpovídá za méně než 1 % všech případů synkopy

Psychogenní neepileptické záchvaty (PNES)

- PNES se vyskytují až u 20-30 % pacientů vyšetřovaných v epileptologických centrech pro farmakorezistentní záchvatové onemocnění
- Podle literatury 15-21 % pacientů trpí zároveň epileptickými a psychogenními záchvaty
- Disociace je obranný psychický mechanismus, který je nevědomě použit, když psychika není schopna vyrovnat se s určitým psychickým obsahem
 - Ten bývá odštěpen – disociován – od vědomí a není nutno se s ním dále vyrovnávat, což má ovšem důsledky na celkovou stabilitu psychiky s následnou tvorbou příznaků psychických nebo somatických
- Symptomatologie PNES bývá dramatická, záchvaty jsou zpravidla hodnoceny jako jednoznačně epileptické a pro délku jejich trvání jsou někteří pacienti opakovaně hospitalizováni na jednotkách intenzivní péče
- V našich pracích jsme se pokusili stanovit příznaky typické pro PNES a nepříznačné pro epileptické záchvaty, k nejvýznamnějším patří:
 - Zavřené oči (s aktivním odporem víček)
 - Třes, rychlý tremor končetin
 - Laterolaterální pohyby hlavy
- Správná diagnóza PNES vede k vysazení neadekvátní terapie antiepileptiky a počátku dlouhodobější psychoterapie

4. Léčba epilepsie

Zahájení léčby

- Dlouhodobou antiepileptickou léčbu zahajujeme v případě, že diagnóza epilepsie je jistá
- Podkladem této tendence může být epileptiformní abnormita v EEG záznamu, zejména fokální, a nález léze při MRI vyšetření
- Nutné je vždy zvážit rizika recidivy záchvatu podle jeho typu (zejména je-li popsán fokální počátek), prokázaného syndromu (symptomatické, idiopatické generalizované epilepsie), etiologie, věku pacienta, komorbidit oproti komplikacím chronické léčby
- V některých případech lze nasadit terapii i v případě, že diagnóza epilepsie je velmi pravděpodobná, a to u pacientů s možnými závažnými následky opakovaných záchvatů (senioři, osaměle žijící osoby, polymorbidní pacienti)

Taktika antiepileptické terapie

- Cílem antiepileptické terapie je optimální kvalita života a dobrý stav v interiktálním období, s minimálními nežádoucími účinky
- Lék nasazujeme v monoterapii a v případě neúspěchu je doporučována postupná náhrada předchozího léku
- Není-li monoterapie účinná, volíme kombinovanou léčbu
- Ve studii s nově diagnostikovanou epilepsií dosáhlo nejméně roční remise 65 % pacientů, přibližně 35 % pacientů zůstalo farmakorezistentních
- Při nasazování léčby volíme u většiny antiepileptik (AE) nízkou iniciační dávku, kterou postupně zvyšujeme do nejnižší účinné dávky
- V kombinaci se snažíme brát ohled na *farmakodynamické* interakce, kde je výhodnější kombinovat léky s odlišným mechanismem účinku a interakce *farmakokinetické*
- Odběry hladin léků mají význam při nasazování terapie k určení ustálené hladiny, u léků s nelineární farmakokinetikou, při léčbě epileptického statu, zjištění eventuálního poklesu/zvýšení hladiny při interakcích
 - Monitorace hladin je doporučena v graviditě, dospívání, změnách hmotnosti či chorobných stavech s ovlivněním GIT, renálních nebo hepatálních funkcí

Volba antiepileptika

- Při výběru antiepileptika by měla být individuálně zohledněna řada okolností, které můžeme rozdělit do dvou okruhů:
 - Podle faktorů týkajících se léku
 - Spektrum účinnosti u jednotlivých typů záchvatů nebo syndromu
 - Charakteristiky léku – mechanismus účinku, rychlost titrace, profil nežádoucích účinků
 - Podle faktorů týkajících se pacienta – typ záchvatů, syndromu, věk, pohlaví, komorbidita, konkomitantní léčba, gravidita
- Klasickým vodítkem, podle kterého se léky nasazují, je typ epileptického záchvatu
- Antiepileptika lze rozdělit podle účinnosti na:

- Širokospektrá (LEV, LTG, TPM, VPA, ZNS) účinná u více typů záchvatů
 - Vhodná pro nasazení u ještě nejasného typu záchvatů nebo pro kombinovanou léčbu
- S užším spektrem (CBZ, GBP, ETS, LCM, OXC, PGB, SUL, TGB, VGB), indikovaná v léčbě parciální epilepsie a která mohou zhoršovat některé typy záchvatů

Základní mechanismy účinku

- Zohlednění individuality pacienta je dalším významným vodítkem pro optimální volbu léčby nemocných s epilepsií
- Antiepileptika totiž neovlivňují pouze epilepsii, ale řadu dalších mozkových i tělesných funkcí a orgánů, tedy organismus jako celek a u naprosté většiny nemocných po řadu let, ne-li doživotně
- Velmi široká a již tradiční je problematika léčby žen s epilepsií – kosmetické problémy, nadváha, poruchy reprodukce, interakce s kontraceptivy, těhotenství a teratogenita a nakonec problematika menopauzy a rizik osteoporózy
- Starší pacienti mají zvýšenou farmakosenzitivitu – účinné jsou nižší dávky léků
- Aktuálním a důležitým tématem jsou psychotropní účinky antiepileptik
 - Vedle tradičních nežádoucích účinků (útlum, kognitivní problémy) mohou AE individuálně vykazovat i specifické negativní psychotropní účinky – deprese, iritace, agitovanost a agrese

Antiepileptika první volby

- Lamotrigin (LTG) je širokospektré AE pro léčbu fokálních i generalizovaných záchvatů
 - Má nízký sedativní účinek, používá se v psychiatrii jako stabilizátor nálady
 - Mechanismus účinku – inhibice Na^+ a Ca^{2+} kanálů
 - NÚ – nízká teratogenita, neurotoxicita
- Levetiracetam (LEV) je lék se specifickým mechanismem a širokým spektrem účinku, nezhoršuje žádný z typů epileptických záchvatů a výskyt nežádoucích účinků je nízký
 - Mechanismus účinku – vazba na synaptický vezikulární protein
- Valproát (VPA) je širokospektrým antiepileptikem, které nezhoršuje žádný typ záchvatů ani syndromů
 - Často bývá nenahraditelný v léčbě idiopatických generalizovaných epilepsií
 - Mechanismus účinku – inhibice Na^+ kanálu
 - NÚ – zvýšení hmotnosti, alopecie, vrozené vývojové vady
- Karbamazepin (CBZ) je lékem první volby v léčbě parciálních a sekundárně generalizovaných záchvatů, ale s úzkým spektrem
 - CBZ je užíván rovněž jako stabilizátor nálady, v terapii neuralgie trigeminu a bolestivých neuropatií
 - Mechanismus účinku – inhibice Na^+ kanálu
 - NÚ – neurotoxicita, osteoporóza, alergie, interakce s cypem
- Etosuximid (ETS) je antiepileptikum s velmi úzkým spektrem, vyhrazené pro léčbu dětských absencí (příliš se nepoužívá)
 - Mechanismus účinku – inhibice T-typu Ca^{2+} kanálu

Antiepileptika registrovaná pro léčbu v monoterapii

- Gabapentin (GBP) je dobře tolerované antiepileptikum bez známých interakcí s ostatními antiepileptiky, ale s úzkým spektrem účinku
 - Mechanismus účinku – zvýšení syntézy GABA
 - NÚ – zvýšení hmotnosti
- Eslikarbazepin (ESL) – nové, nadějně AE působící stejně jako karbamazepin
- Lacosamid (LCM) – především na fokální záchvaty
- Topiramát (TPM) je širokospektré antiepileptikum s malým množstvím interakcí, dobrou snášenlivostí v monoterapii
 - Je registrován i jako profylaktikum v léčbě migrény a proti obezitě
- Zonisamid (ZNS) je používán k léčbě FBTCS, migrény, Parkinsona či obezity
 - Mechanismy účinku – inhibice Na^+ a L-typu Ca^{2+} kanálů, snížení dostupnosti (transportu) glutamátu, interakce s karbonanhydrázou
 - NÚ – anorexie, nespavost, podrážděnost, MAC
- Fenytoin – významné a četné interakce s ostatními AE
 - Lék volby v 2. fázi konvulzivního SE pro vysokou rychlost titrace, dlouhý poločas a akutní i.v. podání

Interakce antiepileptik

- Pro příklad můžeme uvést interakce LTG
 - LTG je substrátem UGT a sám je jeho slabým autoinduktorem
 - VPA inhibuje UGT, tím zvyšuje hladinu LTG a prodlužuje jeho eliminační poločas
 - CBZ indukuje UGT, a tím snižuje hladinu LTG a zkracuje $t_{1/2}$
 - Navíc CBZ a LTG mají obdobný mechanismus účinku (ovlivnění Na^+ kanálů)

5. Status epilepticus

- Jedná se o opakované epileptické záchvaty bez plného návratu vědomí mezi záchvaty nebo stálou klinickou a/nebo elektrickou křečovou aktivitou trvající déle než 5 minut
- Kterýkoli typ záchvatu může přejít do epileptického statu (SE)
- Podle klinické prezentace dělíme SE na:
 - Konvulzivní (parciální nebo generalizovaný)
 - Nekonvulzivní (například generalizovaný – SE s absencí, komplexní parciální nebo SE u pacientů v komatu)
- Nejzávažnější SE je generalizovaný tonicko-klonický SE s nutností „agresivní“ terapie
- Asi 50 % konvulzivních statů přechází do NCSE
- Nejčastějšími příčinami SE jsou:
 - Anamnéza epilepsie
 - Předchozí léze (CMP, tumor, SDH)
 - Akutní CMP
 - Hypoxie
 - Metabolická etiologie
 - Vysazení alkoholu nebo jiný odvykací stav
- Přibližně 70 % SE se manifestuje v dětském věku, specifickým SE v tomto období je refrakterní SE při horečnatém onemocnění
- Klasicky je za epileptický status považován záchvat, který přetrvává bez přerušení déle než 30 minut, nebo se jedná o kumulaci záchvatů v tomto rozmezí, mezi kterými pacient nenabývá vědomí

Léčba konvulzivního epileptického statu

Léčba časného SE (stádium 1, čas 0-10 minut)

- V terapii iniciálního stádia SE jsou doporučovány benzodiazepiny i.v.
- Dostupnými možnostmi je rektální aplikace diazepamu, případně buktální nebo intranazální podání midazolamu

Léčba pokračujícího SE (stádium 2, 10-60 minut)

- Tradičním v této fázi je aplikace fenytoinu nebo fenobarbitalu i.v.
- Dobrou alternativou obou farmak je valproát nebo levetiracetam

Léčba refrakterního SE (stádium 3, >60 minut)

- Terapie celkovou anestezií vyžaduje plně zařízenou jednotku intenzivní péče a ideálně kontinuální EEG monitorace
- Dostupnými možnostmi je podání midazolamu, propofolu nebo thiopentalu
- Prognóza může být zlepšena řízenou hypotermií

Léčba nekonvulzivního statu (NCSE)

- Léky první linie u statu absencí jsou perorální BZD, které musí být podány co nejdříve

- Jestliže SE neodezní, pokračujeme v BZD i.v. (diazepam/lorazepam) a dále valproát nebo levetiracetam i.v.

6. Fyziologie spánku, spánková stádia a vyšetřovací metody u poruch spánku

Význam a funkce spánku

- Stav přirozeného relativního bezvědomí a imobility, kterým člověk a zvířata procházejí minimálně jednou denně
- Jinou definicí je stav klidu s minimální pohybovou aktivitou v typické poloze, ve vhodném místě, s omezením vnímání okolního prostředí, s výrazně omezeným působením na vnější prostředí a s mentální činností mozku zcela odlišnou od bdělého stavu
 - Je to stejně jako bdělost *aktivní funkční stav mozku*
- Pro lidský spánek je vedle elektroencefalografické aktivity charakteristická rychlá změna do bdělého stavu, která jej odlišuje od kómatu
- Spánek zaplňuje průměrně jednu třetinu našeho života a má velký význam pro mentální, emocionální a fyzické zdraví
- Všichni víme, že pokud se dostatečně nevyspíme, nejsme schopni se pořádně soustředit, naše práce, a to zejména práce duševní, nemá spád, nejde nám „od ruky“
- Zcela jistě také platí staré pořekadlo, že „ráno moudřejší večera“, které předpokládá lepší rozhodovací schopnost, lepší úsudek, schopnost přemýšlení
- Nedostatek spánku může způsobit nevykonnost, poruchu obranyschopnosti, poruchy růstu, poruchy soustředění a řadu dalších poruch či potíží.

Fyziologie spánku

- Spánek je aktivní děj přímo řízený strukturami mozkového kmene, zejména oblongáty a mezencefala
- Bdění zajišťuje aktivační retikulární aferentní systém (ARAS), přesná lokalizace řídících struktur není známa
- NREM spánek řídí nuclei raphe oblongaty, jejichž mediátorem je *serotonin*
- REM spánek je řízen z mezencefala dorzální tegmentální dráhou do locus coeruleus a nucleus gigantocellularis, *noradrenalin* je mediátor)
- Látkou synchronizující a řídící celý cirkadiánní rytmus je melatonin, jeho sekrece v epifyze je řízena střídáním světla a tmy
 - Rytmus sekrece melatoninu je jedna z nejrobustnějších cirkadiálních funkcí a je řízena ze suprachiasmatických jader hypotalamu (SCN)
 - Neurony SCN mají vlastní schopnost generovat cirkadiánní rytmus a jsou aktivní při světlé periodě dne
 - Informace o osvitě je přenášena do SCN retino-hypotalamickým traktem
 - Dráha, kterou je přenášena informace ze SCN do glandula pinealis, vede nejdříve do paraventriculárních hypotalamických jader (PASV), odtud descendentně do krční míchy, kde jsou synapse s pregangliovými buňkami sympatického ganglion cervicale superius (SY)

Spánková stádia

- První stádium NREM (N1) je přechodné stádium mezi bdělostí a spánkem
 - Tvoří asi 5 % doby spánku
 - Svalový tonus je střední, jsou pomalé oční pohyby
- Druhé stádium NREM (N2) tvoří více než 50 % spánku
 - Nejsou oční pohyby, svalový tonus je snížen
 - Typický je K-komplex a sigma vřeténko
- Třetí stádium NREM (SWS, delta spánek) tvoří asi 20 % spánku
 - Svalový tonus je snížen, nejsou oční pohyby
 - V tomto stádiu se objevují sny, které jsou krátké a spíše si je *nezapamatujeme*, dále náměšičnictví, pomočování ve spánku a děs ve spánku
- REM spánek tvoří asi 25 % spánku
 - Je snížen svalový tonus s vloženými krátkými svalovými záškuby
 - Sny jsou dlouhé, výrazně emocionální, dochází k aktivaci vegetativního systému

Spánkový cyklus

- Typický noční spánek sestává u zdravých mladých lidí ze 4-6 alternujících cyklů NREM a REM spánku v asi 90-minutových intervalech, s věkem ubývá hlubokých spánkových stádií a REM spánku, přibývá krátkých probuzení

Diagnostika spánku a jeho poruch

- Pro komplexní studium spánku se vytvářejí specializované spánkové laboratoře a používá speciální metodika záznamů
- **Polysomnografie (PSG)** znamená současné snímání řady fyziologických parametrů
 - Jednotlivé parametry registrované v PSG jsou:
 1. Elektroencefalogram
 - 3-4 kanály umístěné na kalvě nad jednotlivými mozkovými laloky dostačují
 - V diferenciální diagnostice poruch spánku se pochopitelně využívá více elektrod
 2. Elektromyogram
 - Pokud je zapojen ze svalů brady, slouží k hodnocení spánkových stádií
 - Svody z m. tibialis anterior obou DKK se využívají ke sledování fyzických mimovolných pohybů
 3. Elektrookulogram se používá k hodnocení pohybů očních bulbů
 4. Elektrokardiogram využíváme ke zhodnocení srdeční akce
 5. Dýchací pohyby hrudníku – hrudní pás s různými typy snímačů
 6. Dýchací pohyby břicha – břišní pás s různými typy snímačů
 7. Proud vzduchu před nosem a ústy – airflow
 8. Saturace krve kyslíkem – HbO₂ – pulzní oxymetr
 9. Poloha pacienta – senzor umožňující určit polohu na zádech, bocích, břiše
 10. Chrápání – mikrofón na krku nebo registrace vibrací vzduchu v nose
 11. Videomonitorace – kamera s infračerveným snímáním, včetně záznamu zvuku
- **Limitovaná polygrafie (polygrafie – PG)**
 - Je to screeningová metodika dostatečná jen k základní diagnostice ventilačních poruch ve spánku, nehodnotí vlastní kvalitu spánku jako PSG

- Při podezření na určité onemocnění je možno vyšetření cíleně modifikovat nebo jednotlivé testy kombinovat

7. Insomnie, hypersomnie, narkolepsie

Insomnie

- Porucha usínání, přerušovaný spánek, časté nebo časně probouzení, vedoucí k nedostatečnému množství spánku
 - Latence usnutí je delší než třicet minut nebo jde o nemožnost opětovného usnutí do 30 minut po probuzení v noci, či o dřívější ranní probuzení
- Z čistě fyziologického pohledu člověku stačí delší dobu v ideálních podmínkách jen asi 4 hodiny spánku v případě, že je zastoupen spánek 3 NREM v celém svém trvání (asi 100 minut) a je dostatek REM spánku (asi 1 hodina)
 - Dále, že spánek není přerušován, a že má správné cyklické uspořádání NREM a REM spánku
- Jako normální se udává rozpětí 6 až 9 hodin denně
 - Tato potřeba je zčásti dána zvykem, zčásti individuální dispozicí odpočívat fyzicky ve spánku a zčásti nutností duševně relaxovat
- Krátkého spánku jsou schopni pouze lidé, kteří spí efektivně, jejichž spánek splňuje výše uvedené parametry
- Zhoršování spánku při stárnutí je patrné u zcela zdravých lidí
- Insomnie je tedy subjektivně vnímaný relativní úbytek kvality nebo kvantity spánku, případně obojího, doprovázený důsledky při denním bdění
- Z praktického klinického pohledu se nejčastěji vyskytuje akutní insomnie provokovaná akutním stresem, po jeho odeznění většinou rovněž vymizí
- Ostatní typy patří mezi chronické insomnie:
 - Psychofyziologická insomnie – důsledek kombinace somatizované tenze a naučené asociace představ a pocitů, které zabraňují spánku a usínání
 - Paradoxní insomnie (pseudoinsomnie) je stav, kdy nemocný je přesvědčen, že nespí, přitom objektivním vyšetřením se zjistí normální spánek
 - Idiopatická insomnie způsobuje potíže s usínáním, redukcí celkového objemu spánku a špatnou strukturaci spánku
 - Často je spojena s dyskinézami, dyslexií, poruchami koncentrace
- Přehled léčebných možností při insomnii zahrnuje vedení deníku spánku, dodržení pravidel spánkové hygieny, léčbu základní nemoci, behaviorálně kognitivní léčbu, relaxační léčbu, léčbu omezováním spánku, přírodní léčbu, farmakoterapii
- Ke spánkové hygieně patří typické rady jako usínat a vstávat v pravidelnou dobu, nespát během dne, postel používat jen ke spaní a sexu, před spaním se nepřejídat a necvičit, zůstat na lůžku jen po dobu spánku, spát ve vyvětrané místnosti

Farmakoterapie

- Je třeba pamatovat na vliv farmak na paměť, vznik tolerance a závislosti, rizika kombinace s alkoholem, problémy s vysazením, rebound insomnie po vysazení
- Hypnotika by měla být rezervována zejména pro krátkodobou a přechodnou formu insomnie, jejíž léčbu je nutno zahájit co nejdříve společně s eliminací primární příčiny
- Chronické formy insomnie jsou běžně léčeny hypnotickými antidepresivy

- V případě insomnie spojené s psychiatrickou poruchou lze léčit nejlépe specifickými psychofarmaky určenými pro danou poruchu (depresivní nemocný antidepressivem, psychoticky nemocný neuroleptikem a podobně)
- V současné době je možnost léčby poruch spánku melatoninem
 - Je především určen k terapii poruch cirkadiálního rytmu, poruch spánku při směnném provozu, léčbě insomnie...
 - Melatonin zkracuje spánkovou latenci, zvyšuje kvalitu spánku, zlepšuje ranní svěžest i denní výkonnost, má výbornou snášenlivost a nevede k závislosti

Hypersomnie

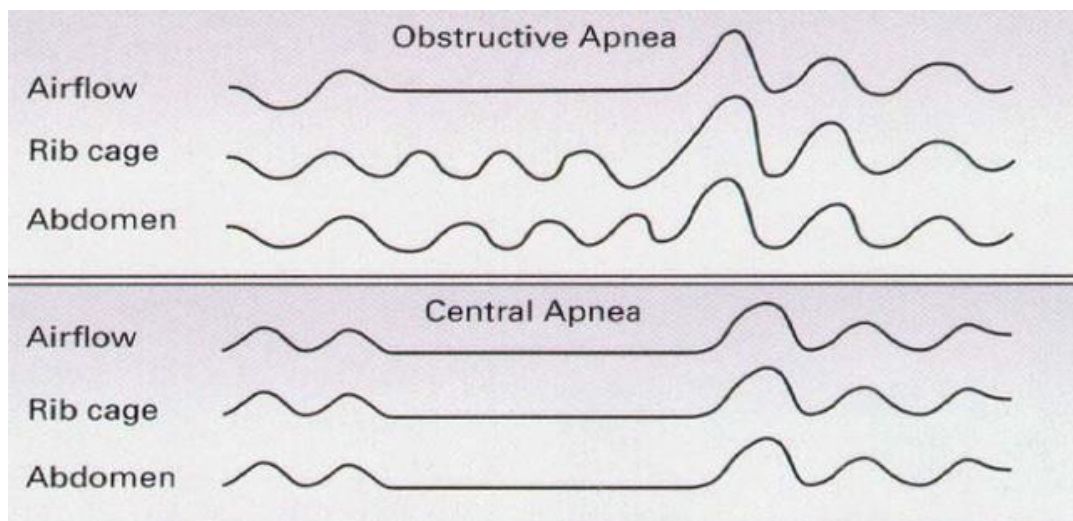
- Hypersomnie tvoří heterogenní skupinu onemocnění, jejichž společným znakem je zvýšená potřeba spánku
- Často je spojena se spánkovou opilostí (viz dále), noční spánek je prodloužený
- Denní ataky spánku jsou dlouhé, po probuzení není pocit vyspání, trvá spavost
- Idiopatická hypersomnie je typická prodlouženým nočním spánkem a výraznou trvalou denní spavostí, léčebně mohou pomoci stimulancia
- Periodická hypersomnie může mít krátký či dlouhý cyklus, může být monosymptomatická či polysymptomatická (bulimie, polydipsie, poruchy chování...)
- Sekundární hypersomnie se může vyskytnout u celé řady somatických onemocnění, nejčastěji po zánětech mozku a po úrazech mozku, při kterých může dojít k poškození struktur zajišťujících spánek, a struktur řídících cirkadiální rytmicitu

Narkolepsie

- Onemocnění je charakterizováno nepotlačitelnou ospalostí během dne spojenou někdy do komplexu s kataplexií (projevující se akutním poklesem svalového napětí s pádem bez poruchy vědomí)
- Pro narkolepsii je typické, že po krátkém spánku je postižený dobře odpočínutý a schopen plné aktivity, denní ataky spánku přicházejí v relativně pravidelných často asi 4hodinových cyklech, celková doba spánku v průběhu 24 hodin není prodloužena
- Noční spánek je díky většímu zastoupení REM fáze a častější fragmentaci méně kvalitní
- Primární narkolepsie se vyskytuje většinou do 30 let – jedná se podle posledních poznatků o autoimunní onemocnění, ve vyšším věku je pravděpodobná sekundární narkolepsie při jiném onemocnění CNS
- Výrazně se uplatňuje genetická predispozice narkolepsie přítomností antigenů HLA, v hipokampu je u pacientů s narkolepsií i kataplexií přítomen deficit hypokretinu (orexinu), který lze naměřit v mozkomíšním moku
- Léčebně možno pomoci úpravou denní aktivity a zařazením krátkého odpočinku v době největšího spánkového tlaku, medikamentózně je při časném zachytu indikováno podání imunoglobulinů
 - Nyní je lékem první volby modafinil (nebo u nás dosud jen částečně dostupný oxybát sodný)
- Dále možno užít metylfenidát či jiná stimulancia, amfetaminy, k potlačení kataplexie tricyklická antidepressiva (clomipramin)

8. Syndrom spánkové apnoe

- Jedná se o nejčastější z dechových poruch vázaných na spánek, trpí jím ve světě 3–5 % populace převážně mužů středního věku
- Sama spánková apnoe je definována jako nejméně 10 sekund trvající přerušení ventilace vyskytující se minimálně 10x za hodinu
- Hypopnoe pak znamená pouze omezení proudu vzduchu bez jeho úplného přerušení
- Apnoe může být obstrukční, centrální či smíšená
 - OSA je způsobena obstrukcí v dýchacích cestách
 - Za vznikem CSA stojí porucha centrálních mechanismů ventilace při lézi mozkového kmene



- 1. řádek = proud vzduchu
- 2. řádek = dýchací pohyby hrudníku
- 3. řádek = dýchací pohyby břicha
- Typická je fragmentace nočního spánku s převahou povrchních spánkových stádií, s minimálním zastoupením hlubokých spánkových stádií, četnými probouzecími reakcemi a s ataky neosvěžujícího denního spánku
- Dalším projevem je přerušované explozivní chrápání
- Apnoe o trvání 10 až 90 sekund se objevují až 300krát za 6hodinový spánek, díky čemuž klesá saturace krve kyslíkem až pod 50 % HbO₂
- Spánková apnoe a hypertenze mají řadu společných rizik (obezita, věk, pohlaví, alkohol, kouření, málo pohybu)
- Významnou roli hraje dysregulace koordinace ANP a RAAS
- V důsledku všech popsanych změn dochází nejdříve ke vzniku noční a následně celodenní hypertenze v plicním oběhu a v druhé fázi ke vzniku hypertenze systémové
- Charakteristickým znakem hypertenze u SAS je chybění nočního poklesu DTK
- Dále je prokázána endotelová dysfunkce → časnější AS změny s výrazným rizikem vzniku AIM i CMP

- Nejvýznamnější příčinou nejčastěji se vyskytující obstrukční spánkové apnoe je dyskoordinace dýchacích svalů, méně pak morfologické změny horních dýchacích cest (měkké patro, jazyk, tonsily)
- Lékem první volby u obstrukční spánkové apnoe je trvalý přetlak v dýchacích cestách, který vytváří pomyslnou vzduchovou dlahu v dýchacích cestách a tím zabraňuje uzavírání dýchacích cest
- Vhodná je větší dechová frekvence 18-20/min pro odstranění hyperkapnie
- Při trvalé hypoxemii při norm. CO₂ je vhodná aplikace malé dávky O₂, tedy kombinace s oxygenoterapií
- V přesně definovaných případech běžného chrápání nebo lehké spánkové apnoe jsou efektivní plastiky v oblasti HCD
- Důležitá je úprava životosprávy především s nutností redukce hmotnosti a kouření

9. Parasomnie

- Poruchy spánku charakterizované jako akutně probíhající, abnormální, epizodické a nepředvídatelné jevy ve spánku, projevy ve smíšeném stavu spánku a bdělosti, při neúplném probuzení, kdy jedinec je schopen vykonávat řadu automatických pohybů a jednání bez schopnosti je plným vědomím korigovat a řídit
- Provokuje je většinou stres a jsou projevem poruchy koordinace biologických a psychologických procesů v organismu
- Poruchy spánku zařazené do této skupiny mají podobné genetické vzorce, často se mohou kombinovat a nejčastěji se vyskytují v dětském věku
- Společným faktorem některých je rovněž náhlé abnormální probuzení z delta spánku, proto jsou někdy považovány za poruchy probouzení, nikoliv spánku (tyto poruchy řadíme k parasomniím NREM spánku – náměsíčnictví, pomočování ve spánku a pavor nocturnus)
- Dle výskytu jednotlivých poruch v jednotlivých fázích spánku dělíme parasomnie na:
 - Parasomnie NREM spánku
 - Parasomnie REM spánku
 - Parasomnie ostatní

Parasomnie s vazbou na NREM spánek

- Mezi parasomnie s vazbou na NREM spánek řadíme:
 - Somnambulismus
 - Noční děs (pavor nocturnus)
 - Spánková opilost (probouzení se zmateností)

Náměsíčnictví – somnambulismus

- Je charakterizováno opakovanými epizodami automatického chování a jednání, které vzniká po abnormálním probuzení zejména v průběhu delta spánku
- V asi 80 % výskytu je znám rodinný výskyt a až 20 % postižených má přímého příbuzného se stejnými problémy – významný genetický podíl
 - Riziko u dítěte rodiče je 45 % (60 % v případě postižení obou)
- U dětí je náměsíčnictví běžné v ojedinělých epizodách, abnormální při častém výskytu, často je spojené s enurézou nebo dalšími parasomniemi
- Maximum výskytu je u dětí mezi 5.-12. rokem věku, obvykle ustane do 15 let, při perzistenci v dospělosti bývá doprovázen poruchou osobnosti či jinou psychopatologií
- Provokujícím faktorem jsou faktory prohlubující spánek a zmnožující delta spánek současně s faktory, způsobujícími abnormální probouzecí reakce (bolest, hluk, nevhodné prostředí, migréna, stres)
- Nemocný je obtížně probuditelný, ráno má na epizodu amnézii
- Klinicky se projevuje nejčastěji v první třetině spánku, postižený si sedne, rozhlíží se a následuje různé automatické jednání s nesrozumitelnou řečí
- Během epizody nereaguje na okolí, je špatně probuditelný a při snaze o probuzení může být agresivní, po skončení epizody si většinou postižený lehne do postele a rychle zasne

- Léčba spočívá ve vyloučení všech známých provokujících nebo spouštěcích mechanismů popsanych výše, dále v mechanické zábraně poranění, stejně jako mechanické zábraně přístupu k jídlu u *syndromu ujídání*
- U dětí se ve většině případů předpokládá spontánní ústup a léčba nebývá nutná, při přetrvávání do vyššího věku je možno zkusit medikaci malou dávkou benzodiazepinů k zábraně disociace spánku, efektivní mohou být i tricyklická antidepresiva
- Důraz je třeba klást na psychoterapii a autorelaxace k potlačení stresu
- K somnambulismu se často řadí nyní samostatně uváděný syndrom nočního ujídání typický epizodami nevědomého jezení a pití, často i nepoživatelných věcí a nesmyslných kombinací různých druhů jídla, na které si postižený následně nepamatuje

Děs ve spánku – pavor nocturnus

- Může se vyskytnout i v denním spánku, je charakterizován posazením v posteli, křikem, prudkým a rázným, výjimečně i agresivním chováním
- Až u 90 % postižených je rodinný výskyt děsu nebo náměsíčnosti
- Děs ve spánku se nejčastěji vyskytuje mezi 5. až 7. rokem věku, stejně často u chlapců i dívek (podle některých údajů častěji u chlapců), většinou ustane do 12 až 15 let
- Pokud přetrvává do dospělosti, je často doprovázen různými poruchami psychiky, jako jsou fobie, úzkost, či deprese
- Typickými charakteristikami jsou z hlubokého spánku prudce vznikající neklid, zmatenost, nesrozumitelná řeč, projevy aktivace SY (tachy-kardie, -pnoe, mydriáza)
- Postižený je obtížně probuditelný a po ránu má na událost amnézii
- Léčebně při ojedinělých epizodách není třeba zasahovat, pokud se zjistí příčina, většinou stres, je třeba jí řešit
- Pomoci mohou benzodiazepiny zmílením spánku do N1 a N2, svalovou relaxací a zmírněním autonomní reakce
- Psychoterapie s autorelaxací, hypnózou a autogenním tréninkem bývá velmi prospěšná, zejména pokud je jako poměrně častá příčina děsu zjištěn stres či různé psychické problémy postiženého

Parasomnie s vazbou na REM spánek

- Do této klinické jednotky patří následující onemocnění:
 - Porucha chování v REM spánku (RBD)
 - Izolovaná spánková obrna
 - Noční můry

Porucha chování v REM spánku

- Je charakterizovaná jako REM bez atonie s hypermotorickými projevy, mluvením, posazováním, pohybovými automatismy, smíchem či během
 - Tyto motorické projevy jsou odrazem živě probíhajícího snu
- Sny bývají často nepříjemné, akční a mívají násilnický charakter, pacienti bývají ve snech napadáni či pronásledováni
- Po probuzení je postižený schopen vyprávět dále probíhající sen
- V průběhu dne nemají postižení projevy agrese

- Tuto poruchu má asi 1/3 pacientů s parkinsonovou chorobou a až 90 % nemocných MSA
- Příčinou onemocnění je porucha alfa synukleinu, čímž se zařazuje do skupiny degenerativních onemocnění (Parkinson, MSA...)
- Léčebně je relativně dobře efektivní clonazepam podaný před spánkem

Izolovaná spánková obrna

- Jedná se o stav charakterizovaný nemožností pohybu těla při usínání nebo probouzení při zachované dechové aktivitě a pohybech očí
- Stav je většinou provázený úzkostí nebo halucinacemi
- Predisponujícími faktory jsou nejčastěji stres a nepravidelný spánkový režim
- Je velmi často součástí komplexu narkolepsie s kataplexií

Noční můra

- Je parasomnie vyskytující se v REM spánku často vedoucí k probuzení
- Noční můra je většinou snový děj s úzkostí, neklidem, nebezpečím
- Často se objevují po traumatu či intenzivním stresu
- Vyskytují se až u 50 % dětí a 2-7 % dospělých ve více či méně četných epizodách
 - V dospělosti jsou často doprovázeny psychopatologií osobnosti, mohou ale být provokovány řadou psychofarmak zasahující do mediátorů řízení spánku (například antidepresiva)
- Na rozdíl od děsu ve spánku je postižený dobře probuditelný a dovede pokračovat ve vyprávění daného snu

Některé další parasomnie

Pomočování ve spánku – enuresis nocturna

- Může se vyskytnout v průběhu celého spánku bez ohledu na spánkovou fázi
- Pomočování je typické mimovolnou mikcí v průběhu spánku
- Převažují chlapci a jako u ostatních uváděných parasomnií je významný rodový výskyt
- Při primární enuréze nedojde k dostatečnému probuzení při kontrakci měchýře, příčinou může být i nedostatečné vyžrání sfinkterových funkcí centrálně i v periférii
- Častou příčinou jsou stresové psychogenní faktory doma, ve škole, či v práci
- Léčebně je možná regulace příjmu tekutin v odpoledních hodinách, ale výhodnější celodenní nácvik ovládání močového měchýře se snahou o zvětšení jeho kapacity a dobré funkce sfinkteru
- Psychoterapie s autorelaxací a autogenním tréninkem, komplexní výchovné procesy jsou nejefektivnější a mají dlouhodobější efekt
- Medikamentozní léčba nejčastěji tricyklickými antidepresivy a spasmolytiky (k potlačení spasmů močového měchýře) se považuje za podpůrnou, nemá být dlouhodobá, nikdy potíže nevyléčí, potlačí jen symptomy

Hypnagogické halucinace

- Většinou se jedná o stavy zrakových, méně často jiných halucinací při usínání, často kombinované se spánkovou obrnou a komplexem narkolepsie-kataplexie
- Mohou se vyskytnout v souvislosti s užitím alkoholu či drog, poruch nálady, úzkosti
- Jsou REM parasomnií, často se objevují při usínání do REM spánku

Mluvení ze spánku – somnilokvie

- Je často provokováno stresem, horečnatými stavy
- Objevuje se spontánně, může být navozeno oslovením spícího
- Je často spojena s jinými parasomniemi

10. Pohybové poruchy vázané na spánek, poruchy cirkadiánního rytmu

Pohybové poruchy vázané na spánek

Syndrom neklidných nohou

- Syndrom neklidných nohou (RLS – restless legs syndrome) je nejčastějším onemocněním z okruhu pohybových poruch vázaných na spánek
- RLS je způsoben hypodopaminergním stavem v oblasti bazálních ganglií
- Pacienti udávají bolesti či nepříjemné vjemy v DKK, které je nutí k pohybům DKK, po kterých nastává úleva
 - Tyto potíže jsou přítomny především před usnutím či v průběhu noci
 - Prodlužuje tak usínání, a může tak způsobovat ospalost – současně jde tedy o častou příčinu insomnie
- Syndrom je až z poloviny familiární – této formě pak říkáme primární RLS
- Léčba RLS je založena na:
 - Ovlivnění příčiny u sekundárního RLS
 - Podávání dopaminových agonistů
 - Podávání přípravků s L-DOPA
 - Častá augmentace – zhoršení symptomů po nasazení L-DOPA vedoucí ke změně medikace na agonistu dopaminu
 - Podávání dalších léků (AE – gabapentin, pregabalin, karbamazepin; BDZ – klonazepam; myorelaxancia – baklofen)
 - Nepřikrývat DKK, chladné koupele

Periodické pohyby končetinami

- Periodické pohyby končetinami (PLMS – periodic legs movement in sleep) jsou rytmické pohyby většinou dolními končetinami
- Většinou jde o extenzi palce s flexí hlezna, kolene a kyčle – trojflexe
- Pokaždé se objeví probouzecí reakce v PSG, která má pravděpodobně stejný původ jako pohyb v oblasti řídicích center spánku a pohybu a vede k nekvalitnímu spánku

Skřípání zubů ve spánku – bruxismus

- Skřípání zubů je stereotypní pohyb žvýkacích svalů provázený skusováním nebo skřípáním zubů objevující se v epizodách několika vteřin až v řádu stovek/noc
- Nemocného neprobudí, ale ruší okolí
- Častou příčinou jsou anomálie zubů a skusu, psychologické potíže a stres, dyskineze, Parkinson, chrápání
- Důsledkem bruxismu je poškození zubů, kterému se brání protetickými prostředky, které ale neléčí příčinu
- Medikamentózně se jeví jako částečně efektivní dopaminergní preparáty ovlivňující řízení motoriky, myorelaxancia mohou zmírnit intenzitu pohybu, ke zklidnění přispějí benzodiazepiny

Poruchy cirkadiánního rytmu

- Poruchy cirkadiánního rytmu vznikají v důsledku odlišného načasování a délky spánku s rytmicitou požadovanou zevním okolím
- V dospělosti je největší zátěží pro cirkadiánní rytmus spánku a bdění směnný provoz
- Insomnie, navozená časovou nepravidelností spánku, je u této populační skupiny nejčastější komplikací
- Pro starší jedince je dále typický přesun spánkového cyklu do časnějších večerních a nočních hodin s brzkým ranním probouzením, což je rovněž subjektivně negativně vnímáno
- Cirkadiánní rytmicita se oplošťuje a úseky spánku se objevují i během dne
- Poruchou cirkadiánního režimu, případným nedostatkem spánku a jeho zhoršenou kvalitou trpí nemocní hospitalizovaní v nemocničních i sociálních zařízeních a zejména pacienti léčení na jednotkách intenzivní péče (JIP) v rámci imobilizačního sy
 - U dospělých pacientů hospitalizovaných na JIP přispívá spánková deprivace ke vzniku psychotických stavů, popisovaných v souvislosti s deprivací (deplecí) REM spánku
- Lékařské intervence včetně narkózy a podávání psychotropních látek tlumí REM spánek a uvedený postdeprivační syndrom dále potencují

11. Etiopatogeneze a rizikové faktory ischemických cévních mozkových příhod

Definice

- Rychle se rozvíjející klinické známky ložiskového, popřípadě difuzního mozkového poškození, předpokládaného cévního původu, trvající déle než 24 hodin nebo vedoucí ke smrti

Epidemiologie

- Cévní mozkové příhody (CMP) jsou již řadu let druhou až třetí nejčastější příčinou úmrtí jak v rozvojových, tak ve většině vyspělých zemí včetně České republiky
- CMP patří k nejčastějším příčinám úmrtí a je vůbec nejčastější příčinou invalidizace
- Mortalita na mozkový infarkt se pohybuje v rozmezí 20-30 % a na mozkové krvácení až 50 %
- U 70 % přeživších pacientů zanechávají CMP trvalé následky a u více než 30 % pak těžkou trvalou invaliditu

Rozdělení CMP

- CMP dělíme na:
 - Mozkové ischémie – tvoří 80-85 % všech CMP
 - Mozková krvácení
 - Krvácení do mozkové tkáně (intracerebrální hemoragie, ICH)
 - Krvácení do mozkových obalů (subarchnoidální hemoragie, SAH)
 - Krvácení do mozkových komor (intraventrikulární krvácení, IVH)
- Vzácnou příčinou (1-2 %) mozkové ischémie jsou tzv. venózní infarkty, způsobené tromboflebitidami nebo trombózami mozkových žil a žilních splavů

Ischemické CMP

Anatomie cévního zásobení mozku

- Cévní zásobení mozku zajišťují čtyři magistralní mozkové tepny vycházející z aortálního oblouku
- Párové vnitřní karotidy tvoří tzv. *přední cirkulaci*
- Vertebrální arterie, které se spojují v bazilární tepnu, tvoří *cirkulaci zadní*
- Obě povodí jsou na spodině mozku spojeny komunikujícími arteriemi a vytvářejí tzv. *Willisův okruh*, který je jejich spojkou
- Toto propojení je významné zejména v situacích, kdy dochází v některém z povodí ke snížení či přerušení krevního toku
 - Krevní zásobení pak může přes tyto spojky zůstat v ohrožené tkáni zachované
- Z přední, karotické části Willisova okruhu vycházejí velké párové tepny – aa. cerebri anteriores a aa. cerebri mediae, které zásobují především frontální, parietální laloky a přední část laloků temporálních
- Párovými tepnami vertebrobasilárního povodí jsou aa. cerebri posteriores, které zásobují především lalok okcipitální, zadní a mediální část laloku temporálního a především thalamus
- Mimo tyto velké tepny vycházejí z Willisova okruhu drobné perforující arterie zásobující centrální struktury mozku, především bazální ganglia, thalamus, hypothalamus a capsula interna
- Mozkový kmen je zásoben větvkami z bazilární arterie

- Mozeček je z vertebrobasilárního povodí zásoben třemi párovými arteriemi
 - Z vertebrálních arterií odstupují aa. cerebelli posteriores inferiores (PICA) zásobující zadní spodní část mozečkových hemisfér a vermisu
 - Z a. basilaris odstupují aa. cerebelli anteriores inferiores (AICA), které zásobují přední spodní část mozečkových hemisfér a vermisu
 - Horní část mozečkových hemisfér a vermisu zásobují aa. cerebelli superiores
- Významně se však mohou uplatnit spojky mezi vnitřní a zevní karotidou, zevní karotidou a a. vertebralis a Willisův okruh spojující obě povodí a. carotis interna s povodím a. basilaris
- Hlubokým žilním systémem je krev odváděna z centrálních částí mozku
 - Odtud vycházejí vv. cerebri internae, které se spojují v nepárovou v. cerebri magna
- Povrchovými žilami je krev z mozkové kůry a podkorových oblastí odváděna do žilních splavů tvrdé pleny
- Hlavními odvodními žilami jsou vv. jugulares internae

Patofyziologie mozkové ischemie

- Optimální funkci neuronů zajišťuje mozková perfúze mezi 50-60 ml/100 g/min mozkové tkáně
- Její pokles je zpočátku kompenzován vazodilatací arterií a zvýšenou extrakcí kyslíku krve
- Výše zmíněné kompenzační mechanismy jsou schopny udržet funkci neuronu neporušenou, pokud perfúze nepoklesne pod hodnotu 20 ml/100 g/min mozkové tkáně
 - Neurony se dostávají do tzv. „ischemického polostínu – penumbry“
 - Dojde-li k časné obnově perfúze, jsou neurony schopné plné funkční restituace
- Pokles pod 10 ml/100 g/min většinou znamená naprosté selhání regulačních mechanismů s následným rozvojem mozkového infarktu
 - Jeho rozsah a stupeň je ovlivněn řadou faktorů, nejvýznamnějším je stav kolaterálního oběhu
- Podpora kolaterálního řečiště v akutní fázi mozkové ischemie se zajištěním dostatečného krevního tlaku a optimální fluidity krve je jedním ze stěžejních úkolů léčby akutní fáze mozkové ischemie
- Zvolna narůstající stenóza magistralní mozkové tepny až její úplný uzávěr může být zcela asymptomatický
- Z biochemického hlediska je pro zajištění nároků mozkové tkáně nutná dostatečná saturace krve kyslíkem a dostatečný přívod glukózy
- Mozek pokrývá všechny své energetické nároky oxidací glukózy
- Za fyziologických poměrů využívá mozek 30-40 % kyslíku, současně však pouze 10 % glukózy
- V první hodině po uzávěru tepny dochází k acidóze se vzestupem laktátu s dalším významným podílem na destrukci mozkové tkáně
- V první fázi mozkové ischemie stoupá extrakce kyslíku z krve jako kompenzace nedostatečného přívodu
- V důsledku neuronálního poškození v další fázi jeho extrakce prudce klesá a stoupá utilizace glukózy, zřejmě jako projev anaerobní glykolýzy
- Nastupuje lipidová peroxidace s uvolněním volných kyslíkových radikálů s cytotoxickým účinkem a následnými zánikem mozkových buněk – rozvojem mozkového infarktu
- Prakticky ihned po přerušení arteriálního zásobení dochází k rozvoji mozkového edému v důsledku porušení homeostázy vody a elektrolytů v mozkové tkáni
 - Zpočátku jde o tzv. „cytotoxický“ edém, při kterém dochází k přesunu tekutin z extracelulárního prostoru intracelulárně
- Ve druhé fázi dochází v důsledku porušené hematoencefalické bariéry k přesunu sérových proteinů do mozkové tkáně s dalším průnikem tekutin intracelulárně
 - Část proteinů je „pozřena“ neurony a glií, část proniká mimo vlastní areál malatické léze, především do bílé hmoty, kam hydraulickým tlakem proniká i extracelulární tekutina
 - Tyto extracelulární proteiny na sebe váží značné množství tekutiny
 - Tento typ edému se nazývá „vazogenní“
- Edém u mozkové ischemie je tedy kombinací obou typů
- Predisponovanými jsou zejména povodí ACM a mozečkové ischemie

Etiopatogeneze

- Mozkový infarkt vzniká na podkladě uzávěru mozkové tepny zásobující krvi příslušnou část mozkové tkáně
- Může se jednat o uzávěr přímo některé z hlavních tepen Willisova okruhu (nejčastěji arteria cerebri media, ACM), nebo o uzávěr drobné perforující arterioly (perforátor)
- Méně často dochází k okluzi krčních tepen – arteria carotis interna (ACI) a a. vertebralis (AV)
- Fatální průběh mívá mozkový infarkt na podkladě uzávěru arteria basilaris (AB), kdy mortalita dosahuje téměř 100 %
- Nejčastější příčiny uzávěru tepny způsobující mozkovou ischemii jsou uvedeny níže v tabulce

Proces	Lokalizace
Ateroskleróza	Krční a mozkové tepny (ACI, ACM)
Embolizace (aorta, srdce, AS pláty)	Mozkové tepny
Mikroangiopatie	Drobné mozkové tepny (perforátory)

- Kardioembolizační příčiny iktu představují 25 až 45 % všech příčin ischemických CMP

Velmi časté	<u>Fibrilace a flutter síní</u> , trombus v levé síni/komoře
Méně časté	Chlopenní vady a náhrady, spontánní echokонтast, AS změny AA (aorty)
Vzácné	Tumory, AV malformace v plicích
Nejisté	Abnormity síňového septa (patentní foramen ovale, defekty, aneuryzma)

- Rizikové faktory pro vznik ischemického iktu můžeme rozdělit do 2 základní skupin a to faktory neovlivnitelné a ovlivnitelné

Neovlivnitelné RF	Ovlivnitelné RF
Rasa, věk, pohlaví, rodinná zátěž, geografie, meteorologické vlivy	Kardiopatie, hypertenze, diabetes, kouření, dyslipidémie, syndrom inzulínové rezistence, obezita, fyzická inaktivita, alkoholismus, hormonální substituční terapie, hyperhomocysteinémie, trombofilie, infekce, zánět, zvýšené hodnoty hemoglobinu a hematokritu

Klasifikace příčin ischemických CMP

- Stanovení etiologie iCMP má zásadní vliv na volbu léčebné strategie, hraje významnou roli při stanovení prognózy i určení rizika recidivy iktu
- V klinické praxi je nejrozšířenější TOAST klasifikace, která vychází z klinického obrazu, nálezů při zobrazení mozku a mozkových tepen a z výsledků dalších vyšetření (např. kardiologické vyšetření)

Podskupina	Charakteristika
AS velkých tepen - large vessel disease (trombus/embolus)	AS okluze nebo stenóza nad 50 % infarkt > 15 mm na CT/MR mozku
Kardioembolizmus (zdroje s vysokým/středním rizikem)	Kardiální zdroj s vysokým nebo středním rizikem embolizace. Neprokázána AS velkých cév.
Okluze malých tepen - small vessel disease (lakuny)	Normální CT/MRI nález nebo subkortikální léze hemisferálně/ mozkovém kmeni < 15 mm, není AS velkých tepen a kardioembolizace, DM, HN.
iCMP z jiných určených příčin - other determined stroke	Ne-AS vaskulopatie, arteriální disekce, vazospazmy. Hematologická onemocnění, koagulopatie trombofilní stavy
iCMP z neurčených příčin a) dvě a více možných příčin b) příčina nezjištěna c) nekompletní vyšetření	Příčina nezjištěna i přes extenzivní screening

- V roce 2009 byla publikována nová fenotypická klasifikace A-S-C-O, která je založena na průkazu přítomnosti 4 základních skupin chorob u každého pacienta:
 - „A“ - atherosclerosis
 - „S“ - small vessel disease
 - „C“ - cardioembolism
 - „O“ – other
- Pokud není příčina iCMP zjištěna, případně zůstává nejasná, považujeme ji zpravidla za kryptogenní

12. Klinický obraz a diferenciální diagnostika ischemických cévních mozkových příhod

- V rámci DD je třeba myslet právě na tato onemocnění
- Výskyt stroke mimics se pohybuje mezi 3-10 %
- Nejčastěji se jedná o:
 - Epileptické záchvaty
 - Psychiatrické poruchy
 - Hypoglykémie
 - AO disekce
 - Synkopy
 - Intoxikace
- Neindikované podání IVT (i.v. trombolýzy) může pacienta poškodit možnými komplikacemi, chybné neposkytnutí léčby naopak snižuje šance nemocného na zlepšení klinického stavu

Epileptický záchvat

- Epileptický záchvat může imitovat CMP a pacient může být mylně léčen trombolýzou
- Záchvat může vzniknout i na terénu starší ischemie a přechodně prohloubit starší deficit
- Epileptický záchvat ovšem může nastat i v akutním stadiu iCMP, a pacient naopak chybně léčen není
- Diagnostika – v nejasných případech mohou pomoci zobrazovací metody

Pravděpodobnost stroke mimics
Charakteristiky pacienta • věk < 50 let • absence anamnézy DM, HT, HLP • anamnesticky kognitivní deficit, migrény, záchvaty
Klinické symptomy • porucha vědomí • bolest na hrudi • postupný rozvoj, fluktuace
Fyzikální nález • normální okulomotorika • normální neurologický nález • stereotypní pohyby

Migréna

- Problémem je hlavně migréna s aurou a její odlišení od TIA
- Příznaky se většinou rozvíjí pomaleji, šíří se a typicky následuje bolest hlavy s nauzeou/zvracením a foto/fonofobií
- Kdy je migréna pravděpodobná:
 - U mladších pacientů s anamnézou podobných opakovaných atak a absencí cévních rizikových faktorů
 - S pozitivními příznaky vyvíjejícími se během minut nebo desítek minut
 - Záblesky, světlé čáry, scintilace
 - Parestezie, které se obvykle šíří nebo stěhují na polovině těla včetně hlavy během minut až desítek minut
- Problematické jsou negativní příznaky a aury bez průvodní bolesti hlavy – může pomoci opakovaná anamnéza těchto stavů

- Pokud příznaky rychle odezní, může být DD oproti TIA problematická (zvláště pokud se stav objevuje poprvé v životě)

	TIA	Migréna (aura)
anamnéza	bez předchozích epizod	typické záchvaty od mládí
rozvoj symptomů	náhlý (sekundy)	postupný (> 5 minut)
trvání	většinou minuty	typicky 20-30 minut max. 60 minut
časování	ložiskové příznaky současně s bolestí hlavy nebo později	ložiskové příznaky před bolestí hlavy
zrakové poruchy	monokulární poruchy hemianopie	pozitivní scintilující skotomy, postupně se šířící celým zorným polem negativní skotomy
bolesti hlavy		kritéria viz výše běžný příznak následující ložiskové příznaky bolest hlavy však nemusí být vždy přítomna

Metabolické encefalopatie

- U většiny (renální, jaterní selhání) dominuje psychická alterace a epileptické záchvaty s možnou hemiparézou
- Většinou ale progreduje porucha vědomí (zprvu kvalitativní, poté kvantitativní)
- Akutní iCMP může fokálními příznaky imitovat především Wernickeho encefalopatie

Hypertenzní encefalopatie

- Může provázet dekompenzovanou hypertenzi
 - STK > 220 mmHg
 - DTK > 120 mm Hg
- Dochází k selhání autoregulace intrakraniálního řečiště vedoucí k difúznímu otoku mozku
- Klinicky:
 - Zmatenost, cefalea, nauzea/zvracení, poruchy zraku
 - Na očním pozadí edém papil a hypertonická retinopatie

Klinický obraz

- Ischemická CMP se zpravidla projevuje náhlým rozvojem ložiskově neurologické symptomatologie podle teritoria postižené mozkové tepny
- Klinický obraz ischemické CMP je velmi rozmanitý a závisí nejen na povodí postižené tepny, ale také na vývoji mozkové ischemie, jejím rozsahu a na kompenzačních mechanismech
- Základní klinická diferenciací mozkových ischemií na supratentoriální a infratentoriální je důležitá pro topické rozlišení dvou hlavních povodí: karotického a vertebrobasilárního
- *Ischémie v povodí a. ophtalmica*

- Monokulární porucha zraku, nezřídka v trvání jen několika sekund nebo minut (amaurosis fugax)
- *Ischémie v povodí a. cerebri anterior*
 - Kontralaterální hemiparéza, s výraznějším postižením dolní končetiny
- *Ischémie v povodí a. cerebri media – nejčastější*
 - Příznaky jsou kontralaterální hemiparéza až hemiplegie (více horní končetina), kontralaterální centrální léze lícního nervu, kontralaterální hemihypestezie až hemianestezie
 - Afázie, alexie, agrafie, akalkulie a apraxie jsou dalšími příznaky při lézi dominantní hemisféry
 - Projevy neglect syndromu jsou při postižení hemisféry nedominantní
 - Klinický obraz je spojen i s kvantitativní poruchou vědomí
- *Ischémie v povodí a. cerebri posterior*
 - Kontralaterální homonymní hemianopsie, ale i zraková agnozie, agrafie, akalkulie nebo alexie
 - Rozvinout se mohou i psychické poruchy, delirium, kontralaterální hemiparéza a hemihypestézie
 - Oboustranná ischemie v povodí a. cerebri posterior může vest ke korové slepotě či k poruše barevného vidění
 - Ischémie thalamu způsobí zejména apatii, poruchu paměti a pařezu pohledu vzhůru
 - Důsledkem léze obou thalamů je porucha vědomí
- *Ischémie ve vertebrobasilárním povodí – typické kmenové a mozečkové symptomy:*
 - *Uzávěr zadní dolní mozečkové tepny (a. cerebelli inferior posterior)*
 - Závratě, dysfagie, chrapot a singultus
 - *Uzávěr a. basilaris*
 - Progredující nebo kolísavý klinický obraz s kvantitativní poruchou vědomí, okohybnými poruchami a kvadruparézou, někdy zpočátku hemiparézou
 - Prodromálními známkami bývají závratě s vegetativním doprovodem nebo křeče
 - Prognóza je vždy velmi vážná; stav velmi často končí smrtí nebo vyústí v „locked-in“ syndrom

Tranzitorní ischemická ataka

- Je definována jako symptomy mozkové ischémie trvající méně než 24 h s kompletní úpravou
- Pacienti po TIA mají stejné riziko smrti z vaskulární příčiny jako pacienti s ischemickým iktem
- V současnosti je více akceptována nová definice, kdy musí být splněna podmínka nepřítomnosti akutních ischemických změn na CT nebo MR
- Až u 40 % pacientů dojde do 1 týdne k recidivě s definitivní iCMP
- K identifikaci rizikových pacientů se používá tzv. ABCD2 skóre, přičemž při skóre 0-3 se jedná o nízké riziko, při skóre 4-5 bodů o střední a při hodnotě 6-7 bodů o vysoké riziko recidivy TIA nebo vzniku iCMP
 - Věk

- Krevní tlak
- Klinika
- Trvání symptomů
- Diabetes

13. Diagnostika ischemických cévních mozkových příhod

- Na prvním místě je třeba zmínit další nejčastější příčinu – mozkové krvácení, dále se pak může jednat o migrenózní ataku spojenou s ložiskovými neurologickými projevy, stavy po bezprostředně prodělaném epileptickém záchvatu anebo ataka roztroušené sklerózy
- Nové metody léčby iktu také zvýšily nároky na přesnost diagnózy iktu a na množství poskytnutých informací zobrazovacími modalitami pro indikaci této léčby, zejména detekci symptomatického uzávěru mozkové tepny a stavu kolaterálního řečiště

Výpočetní tomografie

- CT je dosud nejpoužívanější metodou k zobrazení mozku v akutní fázi ischemických CMP pro svou dostupnost, levnost, rychlost a schopnost suverénně vyloučit mozkové krvácení
- Ischemické ložisko v mozkové tkáni se v CT obraze projeví jako tmavý – hypodenzní areál
- Nejprve nastává cytotoxický intracelulární edém, při kterém dochází mimo jiné i k poškození buněčné membrány s následným přestupem vody intracelulárně
 - Tato změna se může zpočátku jevit pouze jako známka otoku postižené oblasti zahrnující zduření gyrifikace s oploštěním gyrů a zánikem likvorových prostorů a současně vymizení difference mezi bílou a šedou hmotou
- Zcela zřetelná hypodenzita reprezentující poškozenou tkáň se objevuje obvykle až po 12-24 hodinách od vzniku iktu

Klinický přínos CT v akutní fázi ischemických CMP

- Hlavním přínosem nekontrastního CT je spolehlivé vyloučení mozkového krvácení jako příčiny akutní neurologické symptomatologie, avšak problematická zůstává časná detekce ischemických změn
- CT je schopno detekovat ischemické změny během prvních 6 hodin od vzniku iktu
 - Mezi tyto změny řadíme:
 - Setření hranice mezi šedou a bílou hmotou kortikálních a subkortikálních struktur
 - Zúžení sulků a vyhlazení gyrifikace
 - Snížení denzity postižené mozkové tkáně ve srovnání s druhou stranou
- Samostatným fenoménem je pak tzv. „dense artery sign“ – hyperdenzní trombus či embolus v mozkové tepně, který je zřetelně viditelný na nativním CT a svědčí pro její uzávěr
- CT angiografie (CTA) umožňuje zobrazení tepenného řečiště standardně od aortálního oblouku až po vertex
 - Při vyšetření je nutno podat nitrožilně kontrastní látku

Magnetická rezonance

- Stala se nezbytným pro optimální léčebnou strategii včetně specifické reperfuční terapie

Magnetická rezonance v akutní fázi ischemických CMP

- Konvenční sekvence (T2) zobrazí infarktové ložisko až po 6-8 hodinách jako hypersignální zónu, přičemž T1 sekvence detekují infarktové změny ještě později, a to naopak jako ložisko hyposignální
- Další vývoj MR zobrazení, umožnil vznik různých sekvencí, které jsou schopny přesné detekce nejen infarktového ložiska, ale i uzávěru či hemodynamicky významné stenózy magistrální mozkové tepny, posouzení kolaterálního oběhu a zobrazení reverzibilních ischemických změn
- **Difúzí vážené zobrazení**
 - Klíčovou MR sekvencí pro zobrazení akutní mozkové ischemie je difúzí vážené zobrazení (DWI), které je založeno na detekci náhodného pohybu (difúze) molekul vody – tzv. Brownův pohyb
 - Ischemické poškození nervových buněk → selhání vysokoenergetického metabolismu buněčné membrány a zániku membránové pumpy → pokles difúze molekul vody v souvislosti se snížením permeability membrány anebo vazbou vody do buňky v rámci počínajícího *cytotoxického edému*
 - Při použití DWI sekvencí je MR daleko senzitivnější a přesnější v detekci akutních ischemických změn ve srovnání s konvenčním CT
- **FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) sekvence**
 - Sekvence FLAIR používá jako první tzv. preparační, inverzní 180° radiofrekvenční pulz a dlouhý inverzní čas, jehož smyslem je potlačení signálu mozkomíšního moku
 - Výsledkem jsou obrazy připomínající T2 sekvenci s hyposignálním likvorem, což usnadňuje detekci hypersignálních patologických ložisek, která jsou lokalizována periferně v blízkosti zevních likvorových prostor nebo v blízkosti komorového systému
- **MR angiografie**
 - K zobrazení tepen Willisova okruhu slouží MR angiografie (MRA) a to její typ nazvaný „time of flight“ (TOF)
 - Získaný 3D obraz tepenného řečiště prokáže s jistotou uzávěr či významnou stenózu tepen Willisova okruhu
 - Mezi další výhody 3D TOF MRA patří také schopnost posouzení kolaterálního oběhu při uzávěru ACM anebo ACI
- **Perfúzí vážené zobrazení (PWI)**
 - PWI představuje soubor technik, které jsou schopny postihnout změny hemodynamiky mozkové tkáně na mikrovaskulární úrovni
 - Jedná se o vyšetření s i.v. podáním paramagnetické KL (gadolinium)
 - Následné změny signálu, které způsobí průchod kontrastní látky mozkovou tkání, jsou detekovány, přičemž průchod bolu kontrastní látky mozkovou tkání způsobuje snížení signálu
 - V ischemizované tkáni však dochází k poklesu perfúze, což znamená, že je zde kontrastní látka přítomna buď v minimální koncentraci anebo vůbec, v této oblasti je pak signál zvýšen

Ultrazvuk

- Výhodou ultrazvuku (UZ) je neinvazivnost, nízká cena, široká dostupnost, přesnost a spolehlivost v detekci relevantní patologie související se vznikem iCMP
- Cílem UZ je zjištění patologie krčních a mozkových tepen a jejich hemodynamické parametry
- Další důležitou indikací je vyšetření hemodynamiky mozkových tepen u pacientů se subarchnoidálním krvácením k vyloučení případných tepenných vazospasmů
- UZ se také používá jako screeningové vyšetření u rizikových pacientů v rámci primární prevence

Digitální subtrakční angiografie

- V současnosti je digitální subtrakční angiografie (DSA) indikována již zpravidla pouze v případě endovaskulární léčby akutního symptomatického uzávěru mozkové tepny v rámci iCMP nebo při nejasném nálezu na CT nebo MR angiografii

14. Terapie ischemických cévních mozkových příhod (specifická a obecná)

Specifická terapie akutní fáze ischemické CMP

- Čím dříve od rozvoje příznaků je pacient léčen, tím má větší šanci na uzdravení
- Pacient s akutní CMP má mít nejvyšší prioritu jak v přednemocniční fázi, tak po příjezdu do nemocnice na urgentní příjem

Organizace a management přednemocniční péče v ČR

- Všichni pacienti s podezřením na akutní CMP splňující daná kritéria (triáž) musí být neodkladně vezeni do nejbližšího komplexního cerebrovaskulárního centra (KCC) nebo iktového centra (IC) podle určených spádových oblastí jednotlivých center
- Centra poskytují těmto pacientům neodkladnou péči, časnou diagnostiku a specializovanou léčbu včetně rekanalizační terapie
- Nejdůležitější je rozpoznání CMP podle pravidel triáže prvního kontaktu, tzn. přítomnost jednoho hlavního příznaku dle FAST kritérií, nebo dvou vedlejších příznaků
 - o Hlavní
 - Postižení řeči, paréza n. VII. (vyzvat k usmání), slabost HKK
 - o Vedlejší
 - Náhle vzniklá porucha vědomí, hemihypestezie, dysartrie, diplopie, hemianopsie, prudká, atypická a dosud nepoznaná bolest hlavy, závrať s nauzeou či zvracením
- Dále je nezbytné zajištění vitálních funkcí a žilního přístupu, korekce TK při hodnotách > 220/120, symptomatická terapie přidružených příznaků (zvracení, bolesti hlavy apod.)
- Nikdy nesmí být podána antitrombotika před CT vyšetřením vylučujícím hemoragii

Nemocniční péče

- Hlavním cílem první fáze nemocniční péče je co nejrychlejší provedení všech nezbytných diagnostických a laboratorních vyšetření tak, aby mohl být každý pacient co nejdříve po příjezdu do nemocnice a převzetí od ZZS léčen specifickou reperfuční terapií s následným přijetím na JIP
- Ihned po přijetí pacienta jsou zajištěny vitální funkce a provedeno základní celkové a neurologické vyšetření s vyplněním škály NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale – stupnice CMP) a stanovením tíže deficitu
- Poté by mělo bez prodlení následovat zobrazení mozku prioritně CT mozku včetně CTA, alternativně MR s MRA a pak by měly být provedeny laboratorní odběry a EKG

Rekanalizační terapie

- Cílem rekanalizační terapie je včasné zprůchodnění uzavřené mozkové tepny, přičemž rychlost rekanalizace je jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů
- Mimo farmakologické možnosti urychlení spontánní endogenní fibrinolýzy se experimentálně zkouší také mechanické metody rekanalizace

- Mezi farmakologické metody patří systémová a lokální trombolýza s použitím rt-PA (tkáňového aktivátoru plazminogenu)
- Mechanické metody zahrnují různé typy retrieverů (speciální stent), endovaskulární laser či ultrazvuk, primární intrakraniální angioplastiku
- Mechanické metody lze také kombinovat s farmakologickými – „kombinovaná léčba“

Intravenózní trombolýza (IVT)

- Standardní léčba akutní ischemické CMP do 4,5 hodin od začátku prvních příznaků pomocí rekombinantního tkáňového aktivátoru plasminogenu (rt-PA)
 - o Výjimku představuje uzávěr AB, kdy je možno IVT podat i po 4,5 hodinách
- Doporučené dávkování rtPA je 0,9 mg/kg tělesné váhy s maximem 90 mg
- Management IVT
 - o Po příjezdu pacienta do nemocnice by měly být neodkladně provedeny následující diagnostické testy a vyšetření:
 - Zajištění a monitorace vitálních funkcí
 - Neurologické vyšetření včetně škálování deficitu pomocí škály NIHSS
 - Laboratorní vyšetření (KO, biochemický screening a koagulace)
 - Zobrazení mozku včetně cévního řečiště
 - o Po zahájení IVT se provádí ještě EKG, RTG plic a kontrola laboratoře (KO...)
 - o Dále je velmi důležité monitorování TK (hodnota TK > 185/110 je KI podání IVT a je nutno jej snížit pod tuto hranici)
 - Podání IVT má konec konců celou řadu KI, takže velké části pacientů léčba nakonec není podána, mezi ty absolutní patří mimo jiné:
 - Prokázané intrakraniální krvácení na CT/MR
 - Podezření na SAH a to i v případě negativního CT mozku
 - Manifestní nebo silné či nebezpečné krvácení v posledních 21 dnech
 - Známá AVM nebo známé tepenné aneurysma
 - Porod v posledních 10 dnech nebo třetí trimestr s iminentním porodem
 - Glykémie méně než 2,7 mmol/l.
 - INR > 1,7
 - o Pokud doba začátku příznaků není známá nebo je nejasná (při afázii nebo při poruše vědomí), může být IVT podána na základě nálezů zobrazovacího vyšetření, který svědčí pro trvání ischemie méně než 4,5 hodiny
 - o Pacient léčený IVT musí být hospitalizovaný na JIP iktové jednotky po dobu minimálně 24 hodin
 - o U všech pacientů s mozkovým infarktem je indikována antiagregační nebo antikoagulační medikace až po 24 hodinách po IVT
- Komplikace IVT
 - o Nejčastější komplikací představuje krvácení
 - o V případě masivního systémového nebo intracerebrálního krvácení se IVT okamžitě přerušuje
 - o Mezi relativně vzácné komplikace patří anafylaktoidní reakce, projevující se náhle vzniklým masivním zduřením jazyka či rtu

Mechanická rekanalizace

- Na předním místě jsou to metody mechanické (endovaskulární, neurointervenční), kdy je pomocí speciálních extrakčních zařízení (retrievery) odstraněn trombus z uzavřené mozkové tepny – mechanická trombektomie (MT)
- Většina používaných zařízení je založena na principu zachycení a vytažení trombu z tepny, případně jeho aspirace či fragmentace
- V současnosti jsou nejpoužívanějšími stent-retrievery *Solitaire*
- Mechanická trombektomie by měla být zahájena nejpozději do 6 hodin od rozvoje prvních příznaků (výjimku tvoří akutní uzávěr AB – život zachraňující léčba)
- Předchozí podání IVT, je-li indikováno, by nemělo v žádném případě zpoždit MT
- Centra, ve kterých je prováděna MT, využívají koncept kombinované endovaskulární terapie – po zahájení IVT je co nejdříve prováděna mechanická trombektomie
- Endovaskulární léčba akutní iCMP bývá prováděna zpravidla v analgosedaci, celkové anestezii je dobré se vyhnout
- Před MT a v průběhu MT je nutné pravidelné sledování klinického stavu pacienta včetně stavu vědomí a neurologického deficitu
- Po MT je vždy indikováno kontrolní zobrazení mozku po 24 hodinách k vyloučení mozkového krvácení
- Mezi nejčastější komplikace MT patří krvácení v místě zaváděcího pouzdra, který slouží ke vstupu do cévního řečiště (a. femoralis)
- Symptomatické intracerebrální krvácení nebo maligní mozkový edém jsou nejzávažnější klinické komplikace po MT

Obecná terapie ischemické CMP

Iktová jednotka

- Každý pacient s akutní iCMP by měl být hospitalizován na specializovaném pracovišti, tzn. JIP iktového centra nebo jednotky, a to alespoň prvních 24 hodin
- Observace je nutná i u pacientů po prodělané TIA, hlavně s vysokým rizikem recidivy
- K identifikaci těchto rizikových pacientů slouží ABCD² skóre

<u>Parametr</u>	<u>Počet bodů</u>
Věk (Age) > 60 let	1
Krevní tlak (Blood pressure) > 140/90 Torr	1
Klinické příznaky (Clinical symptoms)	
Jednostranná paréza	2
Porucha řeči bez parézy	1
Trvání (Duration)	
10-59 minut	1
> 60 minut	2
Diabetes mellitus	1

- Základem péče na JIP je monitoring vitálních a neurologických funkcí s okamžitou detekcí případné recidivy, prevence a léčba komplikací, časná somatická rehabilitace a logopedická péče

Management krevního tlaku

- V akutní fázi ischemické CMP má více než 90 % pacientů zvýšen krevní tlak
- Během prvních hodin a dnů dochází zpravidla k postupnému poklesu do normálních hodnot i bez medikamentózní podpory
- Obecně se nedoporučuje snižovat TK příliš agresivně v prvních hodinách a dnech
- U léčených hypertoniků je výhodné ponechat stávající medikaci a novou titrovat postupně

15. Sekundární prevence ischemických cévních mozkových příhod, komplikace a následky

Komplikace ischemické CMP

- Komplikace vznikají buď v souvislosti s vývojem mozkové ischemie anebo je příčina zhoršení neurologického stavu jiná
- Nejčastěji se jedná o infekci či jinou interní komplikaci
- Edém mozku se obvykle vyvíjí při rozsáhlejší ischemické postižení
 - o Mezi klinické projevy patří porucha vědomí, zhoršení neurologického deficitu
- Progrese velikosti ischemie
 - o Může nastat při uzávěru tepny, distální embolizaci ze stenózy/okluze nebo při významném/rychlém poklesu systémového TK
- Recidiva ischemie v jiném povodí
 - o Nejčastěji u pacientů s vysokým rizikem recidivy (fibrilace síní, chlopenní vada, trombus v levé síni nebo komoře, endokarditida...)
- Hemoragická transformace ischemie
 - o Obvykle v několika prvních dnech po vzniku iktu, anebo pokud je nasazena příliš brzy antikoagulační terapie
 - o Jedná se o „prokrvácení“ ischemizované mozkové tkáně, které nemusí být vždy sdruženo se zhoršením stavu
 - o Také bývá přítomna u pacientů léčených IV trombolýzou nebo mechanickou trombektomií, kdy vzniká v důsledku rekanalizace tepny a následného obnovení perfúze v ischemizované mozkové tkáni
- Intracerebrální/subarchnoidální krvácení vzniká nejčastěji jako komplikace IV trombolýzy nebo mechanické trombektomie nebo u pacientů s poruchou koagulace

Sekundární prevence ischemické CMP

- Prvním a zásadním krokem v efektivní sekundární prevenci je správné určení příčiny
- K správnému určení příčiny iCMP nám slouží etiologické klasifikační systémy
 - o Dosud nejpoužívanější klasifikací zůstává TOAST
 - o Novější a podrobnější systém představuje klasifikace ASCOD (A – atherosclerosis, S – small vessel disease, C – cardiac source, O – other cause, D – dissection)
- Za nejčastější příčinu recidivy u pacientů s kryptogenní iCMP se uvádí kardioembolizace
- U pacientů s kryptogenní iCMP mohou mít v sekundární prevenci velký význam vybrané srdeční abnormality uvedené v následujícím textu

Paroxysmální fibrilace síní

- Je definována jako epizoda arytmie trvající 30 sekund
- Paroxysmální FS se relativně často objevuje u pacientů s kryptogenní iCMP/TIA starších 55 let při patrném jasném nárůstu detekce první epizody FS

- Za další nezávislý prediktor existence paroxysmální FS u pacientů s kryptogenní iCMP je považován věk nad 60 let a ischemická léze lokalizována kortikálně nebo mozečku

Změny morfologie levé síně

- Větší velikost levé síně je obecně spojována s vyšší prevalencí FS u starších pacientů bez předchozí iCMP
- FS, včetně paroxysmální formy, může také zvětšovat nebo měnit strukturu ouška LS, čímž ovlivňuje jeho reologické vlastnosti, rychlost průtoku a srážení krve
 - o Více než 90 % srdečních trombů se u pacientů s tvoří v oušku LS

Patentní foramen ovale

- Je variantní struktura charakterizovaná přítomností prostoru mezi levou a pravou síní s možností minimálního zkratového toku
- PFO se vyskytuje u cca 30 % neselektované populace se zřetelným snížením incidence ve vyšších věkových kategoriích
- Z funkčního hlediska je PFO za normální situace neprůchodné nebo je provázeno většinou hemodynamicky nevýznamným L-P zkratem
- PFO s konstantním či provokovaným pravo-levým zkratem může v důsledku obráceného tlakového gradientu mezi pravou a levou síní vést ke zvýšenému riziku paradoxní embolizace a vzniku ischemického iktu
- V současnosti není obecně doporučováno uzavření PFO u pacientů s kryptogenní iCMP, pokud není evidence na prodělanou či probíhající hlubokou žilní trombózu
- Po stanovení příčiny iCMP a identifikaci rizikových faktorů a okolností u daného pacienta je dalším krokem v rámci sekundární prevence farmakologická terapie – antiagregační nebo antikoagulační terapie, léčba hypertenze a hyperlipidémie

Antiagregační terapie

- Představuje základní medikamentózní terapii v rámci primární a sekundární prevenci iCMP
- Důvodem je fakt, že krevní destičky hrají zásadní roli v procesu aterogeneze a formaci trombu při poškození cévního endotelu

Antiagregační léky

- Látky inhibující/snižující agregaci trombocytů a tvorbu trombů
- Prvním a dosud stále nejužívanějším lékem zůstává jak v primární, tak v sekundární prevenci iCMP kyselina acetylsalicylová
- Inhibitory COX
 - o Snižuje agregaci trombocytů díky ireverzibilní acetylaci COX 1 a 2, které katalyzují přeměnu prostaglandinu H2 z kyseliny arachidonové a jsou zodpovědné za syntézu prostaglandinů, tromboxanu A2 a prostacyklinu
 - o Inhibice COX 1 je zodpovědná za nejdůležitější nežádoucí účinky – dráždění trávicího traktu, žaludeční vředy a krvácení do žaludku
- Inhibitory ADP receptoru
 - o Clopidogrel – má shodný mechanismus účinku jako předchozí, avšak s významně nižším výskytem výše zmíněných nežádoucích účinků

- Inhibitory fosfodiesterázy
- Inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa
- Inhibitory tromboxanu

Indikace antiagregační terapie v sekundární prevenci iCMP

- U všech pacientů s iCMP je doporučeno co nejdříve po stanovení diagnózy nasadit antiagregaci, pokud není indikovaná antikoagulace – clopidogrel/ASA + dipyridamol

Antikoagulační terapie

- Antikoagulancia jsou léky, které blokují koagulační faktory, a tím i celkovou schopnost krve koagulovat
 - o Přímou
 - Blokádu koagulačních faktorů – f. II (gatrany) či X (xabany)
 - Aktivací přirozeného inhibitoru trombinu antitrombinu III (nefrakcionovaný i nízkomolekulární heparin)
 - o Nepřímou – blokádu tvorby koagulačních faktorů v játrech (antagonisté vitamínu K)
- V praxi je zpravidla důvodem k nasazení antikoagulační terapie kardioemboligenní příčina iCMP
 - o Nejčastěji je to fibrilace síní nebo přítomnost jiného zdroje kardioembolizace (chlopenní náhrada, srdeční trombus)

Antagonisté vitamínu K

- Jediným dostupným preparátem z této skupiny je warfarin, který blokuje cyklus vitamínu K tak, že nedochází k další aktivaci koagulačních faktorů závislých na vitamínu K – faktor II, VII, IX, X a dále protein C, S a Z
 - o Hladina aktivovaných faktorů klesá a tím i úroveň koagulace
- V sekundární prevenci kardioemboligenní iCMP jde o velmi účinný lék zejména u kardiálních zdrojů embolizmu s vysokým rizikem (fibrilace síní, mechanické chlopenní náhrady, intrakardiální trombus, dilatační kardiomyopatie...)
- Velkou nevýhodou warfarinu je nutnost pravidelných kontrol koagulace (INR)
 - o Optimální a bezpečný antikoagulační účinek představuje interval hodnot INR: 2,0-3,0
 - o Pokud je INR 0,0, stoupá riziko trombembolické příhody a pokud je INR 3,0, zvyšuje se riziko krvácivých komplikací

Nová perorální antikoagulancia

- V posledních letech jsou mimo warfarin k dispozici tzv. nová antikoagulancia (NOAK), jejich podávání nevyžaduje pravidelné kontroly koagulace
- NOAK jsou indikována u pacientů s nevalvulární FS v primární či sekundární prevenci iCMP nebo systémové embolizace a dále v primární prevenci hluboké žilní trombózy při ortopedických operacích
- U NOAK byla prokázána významně vyšší bezpečnost a v některých případech i vyšší účinnost oproti warfarinu
 - o Zásadním limitem pro širší podávání NOAK je jejich vysoká cena a proto jsou zdravotními pojišťovnami nastavena úhradová kritéria

- *Dabigatran* (Pradaxa®) je přímým inhibitorem trombinu s kratším plazmatickým poločasem než warfarin (12 hodin) a významně menším množstvím lékových interakcí
- *Rivaroxaban* (Xarelto®) byl prvním dostupným xabanem v klinické praxi s poločasem 12 hodin
- *Apixaban* (Eliquis®) je druhým dostupným xabanem s obdobným poločasem, ale odlišným dávkováním 2x denně 5 mg (2,5 mg při poruše renálních funkcí s clearance kreatininu)

Hepariny

- Po subkutánním nebo intravenózním podání mají okamžitý antikoagulační efekt
- Účinek nízkomolekulárního heparinu (LMWH) je selektivnější a působí více na f. X, což by mělo zlepšovat terapeutický index a stabilitu klinického účinku LMWH oproti nefrakcionovanému heparinu
- V klinické praxi je používány různé preparáty (Enoxaparin, Nadroparin...)
- Antikoagulační terapie heparinem nebo LMWH v prvních 48 hodinách po vzniku iCMP snížila nevýznamně počet časných recidiv, ale zvýšila významně počet mozkových krvácení
- Nicméně preventivní dávka heparinů snižuje výskyt tromboembolických komplikací (hluboká žilní trombóza, plicní embolie) po prodělané ischemické CMP u imobilních a paretických pacientů

Indikace antikoagulační terapie v sekundární prevenci iCMP

- Perorální antikoagulační terapie je doporučena u pacientů s iCMP a diagnostikovanou fibrilací síní, přičemž však není vhodná u pacientů s FiS a komorbiditami jako jsou časté pády, špatná compliance, nekontrolovaná epilepsie nebo GIT krvácení
- U ostatních pacientů s kardioembolickým iktem (bez spojitosti s fibrilací síní) je doporučeno podávat jako perorální antikoagulační antagonisty vitamínu K, a to jen pokud je vysoké riziko jeho recidivy

Indikace antikoagulační terapie v primární prevenci iCMP

- Pokud nejsou KI, je doporučeno u pacientů s nevalvulární FiS ve věku 65 – 75 let, u kterých současně nejsou přítomny vaskulární rizikové faktory, ASA nebo perorální antikoagulační terapie

Chirurgická/endovaskulární preventivní terapie

- Tato terapie je indikována u pacientů s prokázanou symptomatickou hemodynamicky významnou stenózou extrakraniální mozkové tepny, v jejímž povodí došlo k rozvoji mozkové ischemie
- Nejčastěji se jedná o symptomatickou stenózu vnitřní krkavice, přičemž za významnou je v tomto případě považována stenóza $\geq 50\%$

Antihypertenzní terapie

- Hypertenze je nejvýznamnější rizikový faktor vzniku ischemické CMP, přičemž v akutní fázi iktu má zvýšený TK většina pacientů ($> 90\%$)

- Agresivní snížení TK v prvních hodinách ($\Delta > 20 \%$) může být sdruženo s progresí ischemie a zhoršením klinického stavu pacienta

Dyslipidémie

- Dyslipidémie patří mezi základní a nezpochybnitelné rizikové faktory aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění (více LDL, TAG a CH, méně HDL)
- U pacientů po prodělané TIA a iCMP by měla být zavedena terapie statiny

Diabetes mellitus

- DM, především II. typu, doprovázený často obezitou a poruchami lipidového metabolismu, je významným rizikovým faktorem pro vzniku ischemické CMP
- Dlouhodobě zvýšený krevní cukr vede k akceleraci aterosklerózy jak na úrovni makro- tak mikrovaskulární

Ostatní důležitá opatření

- Mezi další opatření patří ukončení kouření u kuřáků
 - o Tabák akceleruje aterosklerózu a zvyšuje aktivaci trombocytů
- Dalším faktorem zvyšujícím riziko vzniku CMP je nedostatek tělesného pohybu a nadměrná konzumace alkoholu, přičemž malá dávka pravidelně konzumovaného alkoholu může působit protektivně

Následky a prognóza

- Vůbec nejčastější následky po prodělané iCMP představují poruchy hybnosti (motorika) a to zpravidla ve formě hemiparézy spojené s parézou lícního nervu
- Mezi další významné následky řadíme poruchy řeči, přičemž zejména těžší formy afázie opět pacienta výrazně limitují v dalším životě
- Více než polovina pacientů trpívá depresemi, které se mohou dostavit i několik měsíců po příhodě
- Pacienti jsou často postiženi také poruchami kognice (demence) a chování (agresivita, poruchy nálady, apatie)
- Výsledný funkční deficit po CMP je podmíněn především svalovou slabostí, nicméně významnou roli hrají i ostatní symptomy postižení horního motoneuronu, především spasticita
- 90denní mortalita se pohybuje okolo 30 %, dalších 30 – 40 % pacientů zůstává významně postižena a pouze přibližně 30 % se zlepší anebo je bez následků
- Mezi faktory, které významně nepříznivě ovlivňují prognózu po prodělané mrtvici, patří věk, tíže neurologického postižení, fibrilace síní a další kardiovaskulární choroby, cukrovka...
- V případě technicky úspěšné léčby mechanickou trombektomií s dosažením plného obnovení toku v uzavřené tepně se pravděpodobnost dobrého klinického výsledku pohybuje okolo 50 %

16. Subarachnoideální mozkové krvácení – příčiny, klinický obraz, léčba, komplikace

- Při subarachnoidální hemoragii (SAH) dochází k výronu krve mezi mozkové obaly – arachnoideu a pia mater

Patofyziologie a rizikové faktory

- Věk pacientů je nejčastěji 40-60 let a 1,5x častěji jsou postiženy ženy
- Příčinou SAH je ruptura aneurysmatu nebo stěny cévy
 - o Zdrojem bývají nejčastěji vakovitá aneurysmata nebo AV malformace
 - o Ve vyšším věku je možno předpokládat rupturu arterioskleroticky nebo hypertenzní chorobou změněné tepenné stěny
- Rozdělení aneurysmat:
 - o Vakovitá aneurysmata
 - Jsou příčinou 75-85 % všech SAH
 - Příčina vzniku aneurysmatu není jasná, pravděpodobně kombinace vrozené hypoplazie medie a AS postižení stěny tepny
 - Většina aneurysmat je lokalizována v karotickém povodí:
 - Přibližně 5-10 % aneurysmat je lokalizováno ve vertebrobazilárním povodí:
 - o Fuziformní aneurysmata
 - Pravděpodobně způsobena atrofickou formou AS na geneticky disponovaném terénu

Klinický obraz

- I když vznik SAH v důsledku ruptury aneurysmatu může nastat po tělesné námaze spojené se zvýšeným nitrolebním tlakem (zvednutí těžkého břemene, tlak na stoličci, koitus) nebo při rozčilení, častěji vzniká při zcela běžných aktivitách nebo ve spánku
- Hlavním a vedoucím příznakem je náhle vzniklá, intenzivní, mimořádně silná bolest hlavy, která se často u postižených objevuje poprvé v životě
 - o Charakter bolesti je většinou ostrý, bodavý a pacient jí lokalizuje do záhlaví nebo ve spánku a na čele
 - o Bolest hlavy doprovází nausea se zvracením
- Přibližně po 12-24 hodinách se rozvíjí meningeální syndrom, který však nemusí být přítomen vždy
 - o Ztuhnutí šíje
 - o Fotofobie
 - o Nausea, vomitus
- V řadě případů dochází k rozvoji poruchy vědomí, která může být jak kvantitativní (somnia, sopor nebo kóma) tak kvalitativní (zmatenost, neklid, agitace)
- Mezi celkové příznaky, které jsou častější u masivnějších krvácení, patří hypertenze, arytmie, plicní edém, poruchy vnitřního prostředí

- Při klinickém vyšetření může být SAH zaměněn za běžnou blokádu krční páteře, při které však pacient nemívá atributy meningeálního syndromu nebo ložiskové neurologické příznaky či poruchu vědomí
- Někdy může být SAH zaměněn za ataku migrény

Diagnostika

- Každý pacient s podezřením či příznaky SAH musí mít urgentně provedeno CT mozku
- Senzitivita detekce je téměř 100 %, ale rychle klesá s časem
- Akutní krvácení v rámci SAH lze detekovat také při použití MR
- V případě negativního CT při podezření na SAH je vždy indikována lumbální punkce
 - o Odebraný likvor je vyšetřen spektrofotometricky, přičemž rozpadové produkty hemoglobinu (oxyhemoglobin a bilirubin) mají specifická absorpční spektra
- Součástí diagnostiky SAH je vždy detekce zdroje krvácení
 - o Pokud je provedeno nativní CT mozku, bývá zpravidla doplněno o CT angiografii (CTA), která spolehlivě zobrazí většinu cévních patologií

Terapie

- Léčba SAH je komplexní a zahrnuje jak ošetření zdroje krvácení, tak prevenci a léčbu komplikací v souvislosti s krvácením
- Každý pacient s diagnózou akutní SAH musí být přijat na JIP specializovaného cerebrovaskulárního centra, ideálně neurochirurgického pracoviště

Chirurgická terapie

- Cílem chirurgického zákroku je ošetření zdroje krvácení s jeho vyřazením z krevního oběhu
- Operace se provádí do 24 – 48 hodin od vzniku SAH z důvodu rizika následného rozvoje vazospasmů (obvykle od 3. dne)
- Provádí se nasazení kovové svorky – klipu na krček výdutě (klipáž)

Endovaskulární terapie

- Endovaskulární ošetření prasklého aneurysmatu se provádí také nejpozději do 48-72 hodin od vzniku krvácení
- Aneurysma se vyplní kovovými odpojitelnými spirálkami – coily (coiling)
- Spirálky jsou zavedeny do výdutě pomocí mikrokatétru a poté jsou odpoutány
- Výhodou endovaskulární léčby je její nízká invazivita a větší bezpečnost ve srovnání s chirurgickým způsobem ošetření prasklého aneurysmatu
- Nevýhodou jsou nutné pravidelné kontroly stavu spirál ve vaku výdutě s případným doplněním spirál po čase
- V posledních letech sice obecně stoupá počet endovaskulárně ošetřených prasklých výdutí, nicméně snahou zůstává takto ošetřit zejména chirurgicky špatně přístupné výdutě nebo u rizikových pacientů

Komplikace

- Nutný je absolutní klid na lůžku s mírnou elevací horní poloviny těla a hlavy (30-45 °)
- Dle stavu je nutné podávání sedativ a analgetik

- Nutná je dostatečná hydratace a kompenzace TK

Rebleeding

- Recidiva krvácení je jednou z nejobávanějších komplikací vůbec, z tohoto důvodu je nezbytné akutní vyřazení prasklé tepenné výdutě z oběhu
- Rebleeding téměř vždy zhorší klinický stav pacienta a je sdružen s vysokou mortalitou

Vazospasmy

- K rozvoji vazospasmů dochází mezi 3. a 21. dnem po vzniku SAH a vyskytují se u většiny pacientů
- Mohou vést ke vzniku sekundární mozkové ischemie a edému
- Klinicky se projeví rozvojem ložiskové symptomatiky nebo poruchou vědomí, přičemž neurologické zhoršení je většinou postupné
- Diagnostika – transkraniální dopplerovské vyšetření mozkových tepen (TCD)

Hydrocefalus

- Akutní hydrocefalus vzniká buď v důsledku obstrukce komorového systému krevními koaguly (obstrukční) nebo v důsledku blokády resorpce likvoru v subarachnoidálních prostorech (hyporesorpční)
- Terapií akutního hydrocefalu je zevní komorová drenáž na 5-8 dní do vstřebání hematomu
- Chronický hydrocefalus je řešen ventrikuloperitoneální drenáží

Prognóza

- Prognóza SAH je vždy vážná, a to i přes včasnou diagnostiku a rychlé řešení prasklé výdutě – cca 15-30 % zemře velmi brzy po vzniku SAH
- U řady přeživších pacientů navíc zůstávají těžké následky jak motorické, tak kognitivní a psychické

17. Intracerebrální hemoragie – příčiny, klinický obraz, léčba, prevence, komplikace

Mozkové hemoragie

- Mozkové hemoragie můžeme dělit na spontánní a traumatické nebo podle místa krvácení na intracerebrální (parenchymové), subarachnoidální a intraventrikulární

Spontánní intracerebrální hemoragie

- Přibližně 10-15 % CMP je způsobeno krvácením do mozkového parenchymu
- I přes velmi nízkou incidenci má intracerebrální hemoragie (ICH) druhou nevyšší mortalitu ze všech druhů CMP
- Rizikové faktory vzniku ICH můžeme rozdělit na faktory:
 - o Neovlivnitelné (věk, pohlaví, genetická predispozice vč. etnického původu)
 - o Ovlivnitelné (AH, kouření, alkohol, DM, cévní abnormality, koagulopatie...)
- Většina ICH (80 %) je způsobeno v důsledku hypertenzní mikroangiopatie (50-55 %) a amyloidové angiopatie (25-30 %)

Lokalizace krvácení

- Nejčastěji jsou spontánní ICH lokalizovány *supratentoriálně*, a to v oblasti bazálních ganglií (putamen) a capsula interna
 - o Příčinou bývá ruptura mikroaneurysmatu vznikající v důsledku hypertenzní arteriopatie
- Druhou nejčastější skupinou jsou lobární hematomy a krvácení do thalamu
- Infratentoriálně se vyskytují ICH nejčastěji v mozečku a mozkovém kmeni

Klinický obraz

- Klinické projevy akutního ICH jsou zpravidla obdobné jako v případě akutní ischemické CMP – dle klinického obrazu spolehlivě neodlišíme tyto diagnózy
- Některé příznaky jsou však častěji přítomny u pacientů s akutním ICH:
 - o Vomitus, rychle se zhoršující neurologický deficit, porucha vědomí, bolest hlavy
- Typicky jej předchází zvýšená fyzická námaha nebo emoční rozrušení (rozčilení apod.)

Diagnostika

- Zlatým standardem pro diagnostiku akutního ICH zůstává nativní (nekontrastní) CT mozku, které zobrazí akutní ICH jako hyperdenzní areál
- CT umožní také posouzení velikosti a lokalizace hematomu a případné „provalení“ do komorového systému
- V případě netypické lokalizace či charakteru ICH (nepravidelný tvar, hypodenzní centrum hematomu) a při přítomnosti krve i v subarachnoidálním prostoru je nutné provedení CT angiografie k vyloučení možné cévní dysplázie
- Během 10-20 dní dojde postupně k poklesu hyperdenzity („odbarvování“) hematomu v důsledku jeho resorpce

- Po 4 týdnech je ložisko krváčení obvykle izodenzní a poté hypodenzní
- Obvykle po prvních 24 hodinách po přijetí pacienta provádíme kontrolní CT k vyloučení případné progresy velikosti hematomu, rozvoje kolaterálního edému a vzniku hydrocefalu při intraventrikulární hemoragii nebo provalení hematomu do komorového systému
- Magnetická rezonance umožňuje přesnou detekci ICH různého stáří díky specifickým magnetickým vlastnostem jednotlivých oxidačních stádií hemoglobinu
 - Susceptibilní MR sekvence jsou dokonce citlivější než konvenční CT a umožňují zobrazit i velmi diskrétní přítomnost deoxyhemoglobinu

Terapie

- Základním terapeutickým opatřením je urychlená normalizace zvýšeného TK
 - Podáváme intravenózní hypotenziva (lékem volby je pro dobrý bezpečnostní profil a vysokou efektivitu urapidil) za intenzivní monitorace TK
- U objemnějších hematomů je indikována antiedematózní léčba (i.v. Manitol)
- Dalším opatřením je elevace hlavy > 30-45°
- Cílem neurochirurgické léčby akutního ICH je evakuace hematomu, snížení nitrolebního tlaku a redukce ischemického poškození mozkové tkáně v okolí hematomu

Prognóza

- Průběh ICH bývá zpravidla závažnější než u ischemické CMP a je spojen s vyšší mortalitou
- Relativně benigní průběh mívají menší subkortikální hematomy v rámci amyloidové angiopatie ve vyšším věku, kdy při přítomné mozkové atrofii nemusí docházet k rozvoji syndromu intrakraniální hypertenze
- Mortalita závisí především na věku pacientů, lokalizaci a velikosti ICH

Sekundární prevence

- Nejdůležitějším opatřením je správná a účinná terapie hypertenze, přičemž cílové hodnoty TK by neměly přesahovat hranici 130/80
- Dále je to redukce soli u hypertoniků a váhy u obézních, dále zákaz kouření a nadměrné konzumace alkoholu
- Při nutnosti opětovného nasazení antiagregační nebo antikoagulační terapie je nutné individuálně zvážit riziko a přínos této terapie s ohledem na prodělanou ICH

Sekundární příčiny intracerebrální hemoragie

- Mezi sekundární příčiny ICH patří:
 - AV malformace
 - Jsou tvořeny konvoluty rozšířených a stočených tepen a žil s abnormním lumen i délkou bez vřazeného kapilárního řečiště
 - Diagnostika – CTA, DSA; léčba – multimodální (chirurgie, ozáření)
 - Kavernózní angiom
 - Dobře ohraničený vaskulární hamartom z tenkostěnných sinusoid
 - Často se projevuje epileptickým záchvatem; terapie – neurochirurgie

Subarachnoideální krváčení – viz otázka 16

18. Trombózy mozkových žil a splavů – etiopatogeneze, klinický obraz, terapie, prevence a komplikace

- Mozková žilní trombóza je poměrně vzácné onemocnění, které představuje přibližně 1 % všech CMP
- Vyskytuje se častěji u žen

Etiologie

- Na vzniku žilní trombózy se podílí celá řada faktorů a podmínek, které můžeme dělit podle různých kritérií na
 - o Lokální/celkové
 - o Přechodné/trvalé
 - o Infekční/neinfekční
- Nejvýznamnější jsou:
 - o Trombofilní stavy (vrozené či získané)
 - o Infekce (sepsy, endokarditis, pneumonie, meningitida, encefalitida, hnisavé procesy v oblasti středouší, hlavy nebo krku)
 - o Malignity, těhotenství, hormonální substituční terapie, drogy, dehydratace, léčba vysokými dávkami kortikoidů
 - o Zejména hormonální antikoncepce, která je ve spojení s latentním trombofilním stavem vůbec nejčastější příčinou

Patofyziologie

- Mozkový žilní systém odvádí krev z povrchových i hlubokých žil do žilních splavů, které se cestou v. jugularis drénují do horní duté žíly
- Nejčastějším místem trombózy je sinus sagittalis superior, dále pak sinus transversus a sinus sigmoideus
- Žilní trombóza znemožní odtok odkysličené krve → městnání krve, zvýšení intrakraniálního žilního tlaku a rozvoj sekundární mozkové ischemie nebo hemoragické infarkty ischemického ložiska

Klinický obraz

- Dominantním a zpravidla iniciálním příznakem je intenzivní trvalá, tupá bolest hlavy, která se zhoršuje při kašli, kýchnutí, smíchu, předklonu a zvedání břemen
- Dalšími příznaky bývá nevolnost, zvracení, okohybné poruchy, poruchy visu a epileptické záchvaty
- V těžších případech i poruchy vědomí

Diagnostika

- Základní vyšetření představuje nekontrastní CT mozku, na kterém je možné detekovat čerstvý žilní trombus jako hyperdenzní ložisko v oblasti žilních splavů či kortikálních žil, po podání kontrastní látky pak trombus způsobí lokální „výpadek“ kontrastní látky
- Trombózu bezpečně prokážeme CT venografií
- Za „zlatý standard“ diagnostiky je považováno použití MR vč. MR venografie

- Na standardních T2 a FLAIR sekvencích je zobrazena jako hypersignální ložisko

Terapie

- Základem specifické akutní terapie je antikoagulační léčba a to ve formě nízkomolekulárního heparinu (LMWH)
- V nekomplikovaných případech se obvykle po 7-10 dnech (vždy po kontrolním zobrazení mozku, které vyloučí případnou hemoragii) pacient převádí na perorální formu antikoagulace – warfarin s cílovým INR v intervalu 2,0 - 3,0
- Délka perorální antikoagulace závisí na etiologii; v případě sekundární příčiny postačí 6 měsíců (např. hormonální antikoncepce s dehydratací a stresovou zátěží), naopak v případě detekce závažné trombofilie ponecháváme zpravidla antikoagulační terapii dlouhodobě, často doživotně
- Mimo antikoagulační terapii jsou zejména v prvních dnech nutná analgetika (intenzivní bolest hlavy) či antiepileptika u pacientů po epileptickém záchvatu

Prognóza

- Až u 80-85 % pacientů dojde k úplnému uzdravení bez následků, přičemž riziko recidivy je při adekvátní sekundární prevenci velmi nízké
- Mortalita se udává mezi 5-10 %, přičemž prediktorem je špatný klinický stav (kóma) a sepse jako příčina mozkové žilní trombózy

19. Primární kraniocerebrální traumata s difúzním postižením mozkové tkáně

Úvod – kraniocerebrální traumata

- Poranění (trauma) je definováno jako náhlé fyzické poškození mechanickou, chemickou, tepelnou a jinou energií, jejíž rozsah překračuje odolnost těla
- Nejčastější příčinou jsou dopravní úrazy, mezi další příčiny lze pak zařadit úrazy pracovní, sportovní, v domácnostech a násilí

Výskyt

- Závažná kraniocerebrální traumata (KCT) se podílejí na vysoké morbiditě a mortalitě velké části pacientů s úrazy – jsou nejčastější příčinou smrti u dětí a mladých dospělých a častou příčinou invalidity
- Nejčastější výskyt je ve věku 15-25 let, muži jsou postiženi 3x častěji než ženy
- Kraniocerebrální poranění mohou být:
 - o Krytá
 - o Otevřená (porušený kožní kryt)
 - o Penetrující (poraněná tvrdá plena)
 - o Skrytě penetrující (poranění baze lební)

Hodnocení klinické tíže

- Ke zhodnocení tíže KCT se užívá Glasgowská stupnice poruch vědomí (GCS) hodnotící otevření očí a nejlepší motorickou a slovní odpověď
- Lehké poranění má bodové rozmezí 13 -15 bodů, střední trauma 9-12 bodů a těžké poranění má hodnotu $GCS \leq 8$

Primární KCT s difúzním poškozením mozkové tkáně

Lehké mozkové poranění (*MTBI – mild traumatic brain injury*)

- Jedná se o nejlehčí, plně reverzibilní difúzní úraz mozku, dříve označovaný jako otřes mozku
- Vzniká obvykle při tupém zranění hlavy a není provázen makroskopickými ani mikroskopickými morfologickými změnami mozkové tkáně
- Úraz hlavy je následován krátkou poruchou vědomí v řádu sekund až 5 minut
 - o Po návratu vědomí je přítomna nauzea a zpravidla i vomitus
 - o Dále se často objevuje retrográdní amnézie
 - o Objevit se může i poúrazová zmatenost (trvající zpravidla několik minut, maximálně 12 hodin), závratě a tendence ke kolapsovým stavům
 - o Objektivní neurologický nález bývá většinou fyziologický
- Diagnóza MTBI spočívá v pečlivém zhodnocení anamnézy (přesný popis mechanismu úrazu, přítomnost a délka trvání bezvědomí), vyloučení přítomnosti patologického ložiskového neurologického nálezu a strukturální patologie mozku
 - o Je nutno pátrat po požití alkoholu nebo jiných drog – v rámci diferenciálně-diagnostického odlišení bezvědomí, amnézie a zmatenosti toxické etiologie

- Základním vyšetřením je CT mozku doplněné RTG vyšetřením krční páteře citlivější je pak MR
 - Nález na CT a MR bývá negativní
- Každé zdůvodněné podezření na MTBI je indikací k odeslání zraněného na nejbližší chirurgicko-traumatologické oddělení
 - Medikamentózní terapie je indikována pouze při potížích a je symptomatická – analgetika při cefalee, léky tlumící vestibulární aparát při vertigu a nauce
 - I po propuštění z nemocnice doporučujeme prodloužený odpočinek s odpoledním spánkem, vyvarování se hluku, slunění a alkoholu
- Prognóza
 - Návrat do zaměstnání je možný po úpravě subjektivních potíží
 - U některých pacientů se lze setkat s tzv. postkomočním syndromem
 - Cefalea při pohybu, ortostatické závratě nerotačního charakteru, nevěle, vyčerpanost, malátnost a snížená psychická i fyzická výkonnost
 - Postižení dále špatně snášejí prudké světlo a hluk

Difúzní axonální poranění (DAI – *diffuse axonal injury*)

- Jedná se o strukturální poškození axonů a drobných cév v oblasti dlouhých drah, které spojují kortex s mozkovým kmenem
- Jeho podkladem je rozdílná tkáňová hustota šedé a bílé hmoty, která způsobuje, že na jejich pomezí dochází při úderu na lebku k rotačnímu pohybu spojenému s posunem, podobnému vzájemnému překrývání ostrůvků ramen nůžek při stříhání
- Makroskopický vzhled mozku je normální, mikroskopicky jsou však patrné iniciálně tzv. retrakční kuličky (vypuzená axoplazma z přetržených axonů)
- Za několik dnů vznikají mikrogliální jizvy a postupně se vyvíjí Wallerova degenerace (degenerace nervových vláken distálně od místa poškození)
- Opakované DAI je strukturálním podkladem kumulativního efektu při opakovaných lehčích úrazech (box, fotbal) vedoucích k významným neuropsychickým změnám
- Rozsah postižení je velmi variabilní a může se pohybovat od diskretních změn, zjistitelných pouze neuropsychologickým vyšetřením, až po těžkou kvadraparézu s perzistujícím vegetativním stavem
- K diagnostice DAI je ze zobrazovacích metod nejvhodnější MR
 - CT zobrazí pouze významnější edematózní změny a hemoragie, zatímco nehemoragická ložiska jsou pro CT diagnostiku příliš malá
- Léčbou je klid na lůžku, antiedematika (manitol), hyperbarická oxygenoterapie

20. Primární kraniocerebrální traumata s ložiskovým postižením mozkové tkáně

Kontuze mozku (zhmoždění mozku)

- Je charakterizována ložiskovými změnami mozkové tkáně sestávajícími z krvácení, nekrózy, edému a případně i z ischemické malacie
- Primárně jde o postižení mozkové kůry
- Nejčastěji jsou postiženy póly a bazální části frontálních laloků a přední a bazální části temporálních laloků na místech vzdálených od místa nárazu, které jsou při tupém poranění nejčastěji zraňovány mechanismem „par contrecoup“, (protinárazem mozku do anatomicky disponovaných hran)
- Boční náraz může vést ke zhmoždění mediální plochy hemisféry nárazem o hranu falxu
- Při otevřeném zranění nebo při impresivních zlomeninách jsou ovšem kontuzní ložiska obvykle přímo v místě nárazu
- Délka bezvědomí je většinou delší než při MTBI
- Základem stanovené diagnózy jsou klinická vyšetření, zjišťující na rozdíl od MTBI přítomnost ložiskové patologie, a pomocné zobrazovací metody
 - o CT nález zobrazí směs hyperdenzních a hypodenzních změn zobrazujících krvácení, nekrózy a edém
 - o Častá je také druhotná lokální korová atrofie
 - o Při CT unikají průkazu velmi malá plošná zhmoždění, pro jejich zobrazení je senzitivnější MR
- Léčba:
 - o Klid na lůžku, antiedematika (manitol)
 - o U expanzivně se chovajících kontuzí je indikována jejich resekce nebo provedení dekompresivní kraniektomie
- Prognóza:
 - o Průběh závisí na lokalizaci a velikosti nekrotických změn
 - o V řadě případů dochází k úpravě ad integrum, někdy přetrvávají reziduální ložiskové symptomy nebo psychické defekty
 - o Epileptické záchvaty se mohou dostavit po řadě měsíců i let

Dilacerace tkáně při perforujících poraněních mozku

- Lacerace mozku je těžším stupněm poškození mozkové tkáně při perforujících poraněních mozku a může být spojena se vznikem traumatického subarachnoidálního krvácení nebo akutního subdurálního hematomu

21. Sekundární kraniocerebrální traumata

Traumatické intracerebrální krvácení

- Vzniká traumatickou rupturou perforujících cerebrálních artérií, nejčastěji v bílé hmotě frontálního nebo temporálního laloku
- Působí zpravidla expanzivně a bývají spojena s perifokálním edémem
- Klinický obraz:
 - o Asi polovina nemocných je v bezvědomí od počátku úrazu
 - o Klinické příznaky jsou stejné jako u mozkové kontuze
- Diagnostika:
 - o K zobrazení traumatické ICH je možno použít CT nebo MR
 - o Odlišení od hemoragické kontuze může být obtížné, při ICH však nebývají nalézány v sousedství traumatické změny mozkové kůry
- Léčba:
 - o Při expanzivním chování hematomu je indikována neurochirurgická evakuace nebo i provedení dekompresivní kraniektomie při větším rozsahu postižení hemisféry

Epidurální krvácení (EDH – epidurální hemoragie)

- Jedná se o krvácení mezi tvrdou plenu a kost
- Jeho příčinou může být jak krvácení tepenné, tak i žilní
- Zdrojem bývají obvykle některá z meningeálních artérií, nejčastěji arteria meningica media, nebo střední meningeální žíly
- Lokalizace EDH je nejčastější v temporální oblasti (70 %) při ruptuře squama temporalis
- Bez zlomeniny lebky je přítomnost EDH výjimkou – fraktura chybí pouze u 10 % dospělých, ale až u 40 % dětí
- Klinický obraz:
 - o EDH se manifestuje ve 2/3 případů do 6 hodin od úrazu
 - o Hlavním a iniciálním symptomem je alterace vědomí
 - o Klinický průběh může mít 5 podob:
 - Trvalé bezvědomí po úrazu
 - Trvale při plném vědomí od úrazu
 - Iniciální bezvědomí po úrazu, poté lucidita
 - Po úrazu bez poruchy vědomí, poté deteriorace vědomí
 - Po úrazu bezvědomí, poté krátký lucidní interval a opětovný rozvoj poruchy vědomí (výskyt této varianty u méně než 1/3 nemocných)
 - o Prohlubující se kóma při EDH může být spojeno s jednostrannou nebo oboustrannou mydriázou nebo kompletní lézí n. III.
 - o *Vedoucím a iniciálním příznakem EDH je porucha vědomí a všechny ostatní příznaky jsou příznaky pozdními*
- Diagnostika:
 - o Je snadná při dodržení zásady, že každá progredující porucha vědomí po úrazu lebky je absolutní indikací k neodkladnému provedení CT, případně MR

- CT zobrazuje EDH jako hyperdenzní čočkovitý útvar, extracerebrálně těsně nasedající na lamina interna kalvy a komprimující příslušnou mozkovou hemisféru s posunem komorového systému kontralaterálně
- Terapie:
 - Je urgentně operační, přičemž evakuace musí být doprovázena zjištěním příčiny krvácení a jejím zastavením
 - I několikahodinové zpoždění operačního zákroku může být příčinou zbytečného úmrtí zraněného
- Prognóza:
 - EDH přímo ohrožuje život postiženého díky rychlosti, s jakou se vytváří a s níž je také schopen způsobit smrtící transtentoriální a okcipitální tlakové kužely

Subdurální krvácení (SDH – *subdurální hemoragie*)

- Jedná se o krvácení do štěrbinovitého prostoru mezi tvrdou plenu a arachnoideu
- Jeho příčinou je protržení přemostňujících nebo korových žil mezi tvrdou plenou a pavučnicí
- Štěrbina se hematodem rozšiřuje do srpkovitého útvaru, který může obsahovat desítky mililitrů koagulované krve
- SDH dělíme dle doby jeho klinické manifestace na:
 - Akutní (do 3 dnů od úrazu)
 - Subakutní (mezi 3. a 20. dnem po úrazu)
 - Chronický (více než 20 dnů od úrazu)

Akutní subdurální hematom

- Doprovází zpravidla těžší mozkové úrazy spojené s kontuzí a laceracemi mozku a případně se zlomeninami kalvy
- Bývá lokalizován na konvexitě, ale může se šířit i na bázi mozku
- Klinický obraz:
 - Na možnost akutního SDH je třeba pomýšlet u každého KCT s trváním bezvědomí více než několik málo minut, nebo s opětovným postupným zhoršováním stavu vědomí po krátkodobém lucidním intervalu
 - Dalšími příznaky jsou kontralaterální hemiparéza, afázie, léze mozkových nervů (nejčastěji n. III. a VI.) a známky intrakraniální hypertenze
- Diagnostika:
 - Klinické vyšetření v kombinaci s CT, MR
 - CT – hyperdenzní srpkovitý útvar parietálně nebo parietotemporálně
 - MR – T₁ – hyposignální, T₂ – hypersignální ložisko
- Léčba:
 - Zatímco SDH o tloušťce do 3 mm zpravidla nevyžaduje chirurgickou léčbu, větší SDH mají být operovány co nejdříve
 - Konzervativní terapie malých plošných SDH bez expanzivního chování vyžaduje opakované klinické a CT kontroly
- Prognóza – neléčený akutní SDH komprimuje mozkovou tkáň a prostřednictvím tlakových kuželů může být příčinou smrti

Subakutní subdurální hematom

- Klinický obraz:
 - Klinicky se projevuje přetrvávající bradykardií, somnolencí nebo psychickou alterací s amenními stavy
- Diagnostika:
 - Subakutní SDH je lépe zobrazen na MR, kde je tvorba methemoglobinu odpovědná za vysoce hypersignální aktivitu v T₁- i T₂-váženém obraze
 - Naopak horší je v této fázi diagnostika pomocí CT – dochází ke snižování denzity hematomu – izodenzní s okolím – může být přehlédnut
- Léčba:
 - Terapie je opět převážně chirurgická, stupeň kolikvace krevních koagul často dovoluje evakuaci odsátím z trepanopunkčního otvoru
 - V případě plošného SDH bez expanzivního chování lze opět výjimečně postupovat konzervativně a vyčkat postupné resorpce hematomu

Chronický subdurální hematom

- Úraz vedoucí k jeho vzniku může být lehkého stupně a ve 20-50 % jej již nelze v anamnéze vystopovat, relativně často bývá ale oboustranný
- Převážně se vyskytuje ve vyšším věku, častější je u nemocných s pokročilejší kortikální atrofií, osob s hemoragickými diatézami a alkoholiků
- Klinický obraz:
 - Projevuje se nejčastěji cefaleou a psychickými změnami (bradykardismus, ospalost, apatie)
- Diagnostika:
 - CT hypodenzní a MR T₂-hypersignální ložisko tvaru čočky uložené extracerebrálně
- Léčba:
 - Je chirurgická – evakuace hematomu z trepanace se spádovou drenáží v průměru na 24 hodin
- Prognóza – U neléčeného chronického SDH je opět riziko rozvoje tlakových kuželů a ohrožení života pacienta

Traumatické subarachnoidální krvácení (traumatická SAH)

- Bývá součástí těžších KCT, pokud při traumatu lebky dojde k protržení drobných korových cév (žil nebo tepének)
- Klinický obraz:
 - Traumatická SAH se manifestuje cefaleou, která může být velmi intenzivní a doprovázená nauzeou, vomitem a světloplachostí
 - Často jsou v popředí amenní stavy s psychomotorickým neklidem
 - Objektivně jsou přítomny palpační bolestivost výstupů 1. větve trigeminu a další známky meningeální iritace (včetně opozice šíje)
- Diagnostika:
 - Přítomnost je zřetelná již při zobrazovacích vyšetřeních (CT, MR), v případě jejich negativního nálezu potvrdí diagnózu vyšetření likvoru
 - K vyšetření přítomnosti komplikujících vazospasmů se používá transkraniální dopplerovské vyšetření
- Terapie:

- Terapie je symptomatická, s klidem na lůžku do odeznění potíží
- Prognóza:
 - Prognóza je většinou příznivá a nebezpečí recidivy nehrozí, pokud při KCT nedošlo naprosto výjimečně k ruptuře tepenného aneurysmatu

Mozkový edém

- Zvětšení objemu mozku v důsledku zmnožení EV tekutiny může provázet jakýkoliv typ mozkového traumatu a může být výrazné i po úrazu relativně lehkém, zejména u dětí
- Diagnostika:
 - CT nebo MR – zmenšení objemu komor, vyhlazení gyrifikace na konvexitách
- Léčba – manitol, hypertonický roztok NaCl, hyperventilace, barbiturátová sedace
- Prognóza:
 - Edém mozku vrcholí zpravidla 2. – 4. den, poté spontánně postupně odeznívá
 - Zvláště nepříznivou prognózu mají stavy spojené s obliterací cisteren v zadní jámě lebni

Pneumocefalus

- Vzniká pronikáním vzduchu do nitrolebního prostoru v důsledku zlomenin spodiny lebeční procházející přes:
 - Vedlejší nosní dutiny
 - Zlomeninu stěny sfenoidálního sinu
 - Zlomeninu pyramidy procházející přes pneumatický systém mastoidálních sklípků
- Pneumocefalus může být náhodným RTG nálezem, někdy může vyvolávat cefaleu
- Jeho přítomnost je významná zejména proto, že signalizuje riziko průniku infekce do nitrolebního prostoru trhlinou tvrdé pleny v místě zlomeniny
- Diagnostika – RTG a CT – výrazná hypodenzita vzduchu intrakraniálně
- Léčba – klid na lůžku, zákaz smrkání a foukání proti odporu, operativní uzavření
- Prognóza – k resorpci vzduchu dochází během několika dnů, přetrvávající přítomnost ukazuje na trvalou komunikaci nitrolebního prostoru se zevnějškem

22. Poranění mozkových nervů a cév

Poranění mozkových nervů

- Léze mozkových nervů jsou častým následkem fraktur báze lebni a skalní kosti (n. VII. a n. VIII.) nebo zvýšeného intrakraniálního tlaku (n. III. a n. VI.)

Poranění a komprese mozkových cév

- Poranění mozkových cév nejsou častá, ale zato bývají velmi závažná
- Krční úsek karotidy může být zraněn přímým tupým úderem, kdy dochází k její laceraci o příčný výběžek 2. krčního obratle
- Může dojít k rozvoji nástěnné, případně totální trombózy, nebo, při zranění adventicie, pseudoaneuryzmatu
- Tepna, která nebyla přímo poraněna, může být komprimována, a to zejména v případě rozvoje intrakraniální hypertenze a mozkových hernií
- Intrakraniální úsek krkavice, která prochází kavernózním splavem, může být při úrazu (střelném poranění nebo fraktuře sfenoidální kosti) roztržen, přičemž se tepenná krev dostává do kavernózního sinu a vzniká karotido-kavernózní píštěl
- Klinický obraz:
 - o Při trombóze nebo kompresi tepny dochází k rozvoji infarktu (vzácněji TIA) v příslušném cévním řečišti
 - o Při transtentoriální hernií dochází útlakem ACP o tentorium k okcipitálnímu infarktu, klinicky se projevujícím poruchami zorného pole (typicky kontralaterální homonymní hemianopsií)
 - o Někdy se tvoří ischemická léze na pomezí povodí ACM a ACP
 - o Konečně těžká intrakraniální hypertenze v důsledku mozkového traumatu je schopna způsobit globální infarkt celé hemisféry nebo povodí ACI, manifestující se kompletní hemiplegií
 - o V případě karotido-kavernózní píštěle se objeví exoftalmus s rozšířením orbitálních a spojivkových cév, spolu se subjektivním i objektivním systolickým šelestem ve frontální krajině, který je synchronní se srdečním tepem
- Diagnostika:
 - o Tepenná trombóza – sonografie, angiografické techniky (CTA, MRA, DSA)
 - o Karotido-kavernózní píštěl diagnostikujeme pomocí angiografie
- Terapie:
 - o Ke zprůchodnění trombózy tepny vyvolávající akutní ischemickou CMP je možno užít v 3hodinovém okně intravenózní trombolýzu lidským rekombinantním tkáňovým aktivátorem plazminogenu
 - o Jinak podáváme antiagregancia – ASA nebo klopidoogrel
 - o Při léčbě traumatického aneurysmatu lze využít endovaskulární ošetření coilingem či klipáž výdutě
 - o V případě karotidokavernózní píštěle vyčkáme při mírném klinickém průběhu, zda nedojde ke spontánnímu zhojení

23. Hnisavé záněty centrálního nervového systému

Purulentní meningitida

- Jedná se o hnisavý zánět mozkových plen s akutním průběhem, ohrožením vitálních funkcí, s častými komplikacemi a následky
- U primárních meningitid se bakterie dostávají z nosohltanu do krve a následně do likvoru hematogenní cestou
- U sekundárních meningitid je meningitida komplikací hnisavého onemocnění (mastoiditidy, sinusitidy, případně metastaticky u endokarditidy)
- U raritní meningitidy vyvolané *Naegleria fowleri* proniká améba do CNS podél čichových nervů
- Během několika hodin se rozvíjí purulentní meningitida, intrakraniální hypertenze a edém mozku, což může vést k úmrtí pacienta

Epidemiologie

- Celosvětově až 80 % komunitních meningitid vyvolávají pneumokoky, meningokoky a *Haemophilus influenzae* typ b

Klinické příznaky

- Úvodní klinické příznaky jsou poměrně nespecifické – teplota až horečka, případně i zimnice, bolest hlavy, nauzea a zvracení, ztuhlost šíje, podezření na neuroinfekci podporuje přítomnost meningeálních příznaků
- U meningokokových onemocnění jsou často už v úvodu petechie, následně sufuze
- Podezření na purulentní meningitidu podporuje údaj o chronickém zánětu středouší, nosní nebo ušní likvorei, předchozí trauma nebo operace hlavy
- Následně se rychle rozvíjí alterace vědomí (neklid, zmatenost a somnolence), výrazné meningeální příznaky až opistotonus
- Kombinace purulentní meningitidy se sepsí je častá
 - o Zejména u meningokokových onemocnění a u pacientů po splenektomii může sepsa dominovat, rozvíjí se centralizace oběhu s chladnou periferií, pokračuje výsev sufuzí, rozvinutý septický šok charakterizuje těžká hypotenze, periferní a centrální cyanóza s vysokým rizikem úmrtí

Diagnostika

- Likvor je u purulentní meningitidy bělavý až nažloutlý, výjimečně až nazelenalý, s tisíci až desítkami elementů s absolutní převahou segmentů, s vyšší bílkovinou a nízkou hladinou glukózy
- V mozkomíšním moku se provádí mikroskopické vyšetření, kultivace, PCR diagnostika – rozezná i listerie (ty jsou odolné vůči cefalosporinům)
- U pacientů s imunodeficitem se diagnostika rozšiřuje o průkaz kryptokoků
- U většiny pacientů s purulentní meningitidou se prokazuje leukocytóza s vysokými hodnotami CRP, ale v úvodu nemusí být hodnoty zprvu výrazně patologické
- U pacientů s pneumokokovou a hemofilovou meningitidou se doporučuje CT a ORL k vyloučení chronické sinusitidy/mastoiditidy jako příčiny sekundární meningitidy

- U stafylokokových meningitid je nutno pátrat po primárním ložisku, zejména provést echokardiografické vyšetření k posouzení infekční endokarditidy, případně i MR k vyloučení hnisavého ložiska v oblasti páteře

Antibiotická léčba

- Základem léčby purulentní meningitidy je podání antibiotik
- U dětí od 3 měsíců věku a dospělých do 50 let bez imunodeficitu, pokud mají purulentní likvor, postačuje v úvodní léčbě cefalosporin 3. generace
 - o Při alergii na cefalosporiny je možno zvolit s opatrností meropenem
- Cefalosporin 3. generace s ampicilinem se rovněž užívá k úvodní empirické léčbě u pacientů starších 50 let nebo u pacientů s imunodeficitem
- Po určení původce se léčba upravuje, např. pneumokokové a meningokokové meningitidy je možno následně léčit penicilinem G
- Při listeriové meningitidě se ampicilin většinou kombinuje s aminoglykosidy, při alergii na ampicilin je možno použít meropenem
- U nozokomiálních meningitid, se mohou uplatňovat *multirezistentní* kmeny bakterií, pro úvodní léčbu je vhodný meropenem
 - o Při meningitidě vyvolané zlatým stafylokokem, která často provází infekční endokarditidu, se léčba zpočátku doplňuje o vankomycin s možností změny na oxacilin (po vyloučení MRSA)
- U pacientů s imunodeficitem se většinou úvodní léčba kombinuje s flukonazolem, po průkazu kryptokokové meningitidy se podává amfotericin B

Dexametazon

- Většině pacientů s purulentní meningitidou se aplikuje dexametazon, i když názory na jeho podání nejsou jednotné
- Jedná se kortikoid, může být kontraindikován
- Příznivý efekt dexametazonu byl prokázán u dětí s hemofilovou meningitidou (nižší četnost hluchoty) a u dospělých s pneumokokovou meningitidou (nižší letalita)
- U tuberkulózní meningitidy se dexametazon užívá po dobu několika týdnů

Podpůrná léčba purulentních meningitid

- Pacient s purulentní meningitidou by měl být alespoň několik dnů hospitalizován na jednotce intenzivní péče
- U pacientů v dobrém klinickém stavu postačuje zajištění periferní žíly, aplikace antibiotik, dexametazonu a v prvních dnech podání analgetik, případně antiemetik
 - o Další léčba závisí na klinickém stavu pacienta (protišoková léčba, léčba intrakraniální hypertenze, křečí a další intenzivní a symptomatická péče)
- K léčbě intrakraniální hypertenze se přistupuje až u oběhově stabilních pacientů, zpočátku se zvyšuje poloha hlavy o 15-30 stupňů, podání manitolu, případně furosemidu
- Křeče léčíme benzodiazepiny, při opakování křečí použijeme antiepileptika
- Při rozvoji hydrocefalu se známkami intrakraniální hypertenze je nezbytný neurochirurgický zákrok

Prognóza

- Letalita hemofilové a meningokokové meningitidy nepřesahuje 5 %, u pneumokokových a gramnegativních meningitid dosahuje až 20 %, u starších pacientů může být letalita i vyšší
- Neurologické následky zahrnují parézy zejména hlavových nervů, hluchotu, epilepsii, hydrocefalus, psychomotorickou retardaci u dětí, demenci u dospělých

Prevence

- Vakcinace má největší význam v prevenci purulentních meningitid, dále pak snaha o snížení četnosti novorozeneckých meningitid vyvolaných streptokoky skupiny B (vyšetřování gravidních žen)

Absces mozku

- Absces mozku je ložiskové hnisavé onemocnění mozkové tkáně s úvodními projevy encefalitidy a s následným rozvojem centrální nekrózy, kolikvace a tvorby pouzdra
- Přibližně polovina abscesů vzniká přímým přestupem infekce z okolí, při sinusitidě jsou lokalizovány frontálně, při mastoiditidě v temporální oblasti nebo v mozečku
- Desetina abscesů vzniká traumaticky (zlomenina lebky, neurochirurgické zákroky)
- Hematogenní rozsev zodpovídá za čtvrtinu abscesů, primárním onemocněním může být infekční endokarditida, bronchiektázie, furunkly na kůži, ale i kariézní chrup

Epidemiologie

- V etiologii dominují streptokoky, anaerobní bakterie, enterobakterie a stafylokoky, etiologie může být smíšená, vzácná je mykotická etiologie

Klinické příznaky

- Projevy nemoci jsou rozmanité
- Absces mozku se může manifestovat jako akutní nebo chronické onemocnění
 - Při akutním průběhu jsou přítomny teploty, výrazné bolesti hlavy, zvracení, porucha vědomí a většinou i ložiskové neurologické příznaky
 - Pacienti s chronickým abscesem mohou mít delší dobu bolesti hlavy a subfebrilie, onemocnění se může manifestovat epileptickým záchvatem nebo ložiskovými neurologickými příznaky

Diagnostika

- Polovina pacientů má triádu příznaků: bolesti hlavy, teploty a ložiskové neurologické příznaky
- Zánětlivé parametry včetně sedimentace jsou u většiny pacientů zvýšeny
- Rozhodující pro stanovení diagnózy je CT (či přesnější, ale pomalejší MR)
- Lumbální punkce není při abscesu indikována vzhledem k riziku herniace a zhoršení stavu pacienta
 - Pokud je provedena, likvor může být čirý, s mírnou pleocytózou a vyšší hladinou bílkoviny, většinou je sterilní
- Pro zjištění etiologie onemocnění je nejpřínosnější aerobní a anaerobní kultivace materiálu získaného při neurochirurgickém zákroku

Terapie

- Léčba spočívá v systémovém podání antibiotik v kombinaci s neurochirurgickou intervencí u většiny pacientů
 - o Punkce a evakuaci abscesu, vzácněji radikální exstirpace
- Pro úvodní empirickou léčbu možno zvolit cefalosporin 3. generace s metronidazolem, meropenem nebo chloramfenikol
- U pacientů s endokarditidou je vhodná kombinace s vankomycinem vzhledem k časté stafylokokové etiologii, po průkazu citlivých kmenů je možno podat oxacilin
- Intravenózní léčba trvá většinou 4-8 týdnů
- Důležitá je i léčba základního onemocnění (endokarditida, sinusitida, mastoiditida)

Prognóza a prevence

- Letalita je přibližně 10 %, vyšší riziko úmrtí je u pacientů s těžkou poruchou vědomí
- Řádná léčba sinusitid, otitid, kožních infekcí, sanace chrupu a likvorey

Subdurální empyém

- Jedná se o hnisavý proces plášťově naléhající na mozek, který je často provázen ložiskovými neurologickými příznaky, křečemi a známkami sepse
- V prostoru mezi dura mater a arachnoideou je řídké vazivo, které umožňuje rozšíření infekce na větší plochy a velkou vzdálenost
- Přibližně u poloviny pacientů je příčinou subdurálního empyému hnisavý zánět paranazálních dutin, zánět středouší nebo mastoiditida
- Pokud zánět nepřekoná bariéru tvrdé pleny, vzniká méně závažný lokalizovaný epidurální absces
- Může vzniknout jako následek penetrujícího poranění, provalení abscesu mozku, po neurochirurgické operaci nebo jako komplikace purulentní meningitidy

Klinické příznaky

- Často se kombinují příznaky rhinogenní nebo otogenní infekce, ložiskové neurologické příznaky, křeče a porucha vědomí
- Neurologické příznaky zahrnují hemiparézy, poruchy hlavových nervů, poruchy mluvy
- Pacienti jsou často meningeální, ale lumbální punkce se nedoporučuje
- Při ATB léčbě je průběh mírnější a dvoufázový – po přechodném zlepšení stavu dochází ke zhoršení stavu s ložiskovými neurologickými příznaky a známkami intrakraniální hypertenze, což souvisí s expanzivním chováním hnisu

Diagnostika

- Standardní metodou je CT, přesnější je MR s nálezem kolekce tekutiny a edému
- Nezbytné je současné vyšetření vedlejších dutin nosních a skalní kosti
- Většinou je zvýšení zánětlivých parametrů

Terapie

- Léčebný postup spočívá v neurochirurgickém zákroku v kombinaci s celkovou a lokální antibiotickou léčbou
- Nezbytné je dokonalé vypuštění hnisu a drenáž subdurálního prostoru
- Nutná je i sanace primárního ložiska v paranasálních dutinách nebo ve skalní kosti

- Empirická a cílená antibiotická léčba je obdobná jako při léčbě purulentních meningitid
- Lokální aplikace antibiotik může být obdobná jako u abscesu mozku (ampicilin, oxacilin, gentamicin, vankomycin, cefalosporiny)

Prognóza a prevence

- Letalita onemocnění kolísá v rozmezí 7-15 %, výrazně horší prognózu mají pacienti s poruchou vědomí a křečemi
- Přibližně třetina pacientů má trvalé následky (epilepsii nebo reziduální hemiparézy)

Spinální epidurální absces

- Jde o hnisavý proces v epidurálním míšním prostoru, nejčastěji na hrudní páteři
- Prostor mezi míšními obaly je volnější než u mozku, a proto hnisavý proces většinou zaujímá několik segmentů – lokalizace na zadní i přední straně durálního vaku
- Spinální epidurální absces může vzniknout jako komplikace spondylodiscitidy nebo osteomyelitidy obratle, ale i hematogenně při hnisavých kožních infekcích
- Nejčastějším původcem je *S. aureus*, ale může jít o jiné agens

Klinické příznaky

- Na počátku onemocnění mohou být teploty, známky sepse a výrazná lokální nebo kořenová bolest v postižené oblasti
- Následně se rozvíjí paraparéza až paraplegie DKK se segmentální poruchou cití, časté jsou i meningeální příznaky
- Postižení míchy může vyústit až v ireverzibilní poškození míchy (myelomalacii), a proto je nezbytná urgentní neurochirurgická léčba

Diagnostika

- Zobrazovací metodou volby je MR provedená co nejrychleji, CT vyšetření má menší rozlišovací schopnost, nativní RTG snímek může odhalit osteomyelitidu obratle
- V likvoru je většinou mírná pleocytóza s vyšší hladinou bílkoviny, při nechtěné punkci ložiska se může v jehle objevit i hnis → hrozí zavlečení infekce do likvoru s rozvojem purulentní meningitidy!!!
- Zánětlivé parametry jsou pravidelně zvýšeny

Terapie

- Základem léčby je urgentní neurochirurgický zákrok (široké otevření abscesu, drenáž) s podáním antibiotik celkově, případně i lokálně
- Pro úvodní empirickou léčbu je možno zvolit cefalosporin 3. generace s klindamycinem vzhledem k převládající stafylokokové etiologii, případně vankomycin či oxacilin s klindamycinem
- Nutná je intenzivní rehabilitace, o vertikalizaci pacientů rozhoduje neurochirurg

Prognóza

- Letalita je 10-20 %, vyšší riziko úmrtí je u starších pacientů a při současné sepsi
- Trvalou paraplegii má přibližně pětina pacientů, mírné neurologické následky polovina nemocných

24. Aseptické neuroinfekce a infekční onemocnění nervové soustavy vyvolané toxiny

- Jedná se o zánětlivá onemocnění mozku, míchy a jejich obalů vyvolaná zejména viry
- Zánětlivé změny jsou přítomny v mozkovém nebo míšním parenchymu (dominuje postižení šedé hmoty), v mozkomíšním moku a často i na úrovni periferních nervů
- Infekce vstupuje do CNS většinou hematogenní cestou, vzácněji nervovými vlákny

Klinické příznaky

- Aseptické meningitidy a encefalitidy mají často dvoufázový průběh, po první fázi s chřipkovými příznaky nastupuje druhá fáze s postižením CNS
- Pro aseptickou meningitidu je typický mírný průběh onemocnění s bolestmi hlavy, teplotami a zvracením, klinické obtíže spontánně vymizí většinou do týdne
 - o Při encefalitidě a meningoencefalitidě se může rozvinout neklid, zmatenost, porucha mluvy a vědomí, respirační insuficience s možností úmrtí pacienta, ale rozvoj příznaků je většinou pomalejší než u purulentních meningitid
- Myelitida je vzácnější, může se projevovat zánikovou nebo iritační symptomatologií, časté jsou parézy, kořenové bolesti, parestzie, ztráta citlivosti, může být retence nebo naopak inkontinence moče a stolice
- Při neobjasněné etiologii míšní léze je vhodné zvažovat HIV infekci

Diagnostika

- Likvor je při serosní meningitidě čirý, obsahuje desítky až stovky elementů, většinou s převahou lymfocytů, bílkovina je v normě nebo mírně zvýšená
 - o Pro diagnostiku je nejpřínosnější metoda PCR, základní vyšetření likvoru by mělo zahrnovat alespoň enteroviry a HSV-1 a 2, stanovení protilátek proti lymeské borrelióze
 - o Současně se provádí sérologické vyšetření v krvi se stanovením protilátek proti klíšťové encefalitidě, lymeské borrelióze, případně respiračním virům a leptospiróze
 - o Při neobjasněné etiologii zejména u dospělých je vhodné zvažovat HIV infekci
- CT a MR má význam zejména v potvrzení herpetické encefalitidy a v diferenciální diagnostice (vyloučení ložiskového postižení)

Terapie

- V běžné praxi se u pacientů s těžkou encefalitidou neodkladně podává acyklovir, neboť kauzálně ovlivnitelná je pouze herpetická encefalitida
- Při nejasné etiologii se úvodní léčba často rozšiřuje o cefalosporin 3. generace a ampicilin s deeskalací léčby po určení etiologie
- Rovněž možnosti kauzální léčby myelitidy jsou omezené, v úvahu připadají herpetické infekce, neuroborrelióza, HIV
- U většiny pacientů s aseptickou meningitidou postačuje klid na lůžku a analgetika, případně antiemetika a infusní léčba, kortikoidy nejsou indikovány

- U závažně probíhajících encefalitid se dexametazon většinou používá na základě analogie s purulentními meningitidami, rovněž dávkování je obdobné

Prognóza a prevence

- U mnoha pacientů po meningoencefalitidě přetrvávají bolesti hlavy, poruchy spánku, únavnost a emoční labilita
- Závažné následky zahrnují parézy hlavových nebo periferních nervů, psychomotorickou retardaci u dětí nebo demenci u dospělých
- Fatální průběh encefalitidy je poměrně vzácný, vyskytuje se u herpetické nebo klíšťové encefalitidy
- Očkování je dostupné proti klíšťové encefalitidě, planým neštovicím, vzteklině, dlouhodobě je zavedeno povinné očkování proti poliomyelitidě, příušnicím, zarděnkám a spalničkám

Klíšťová encefalitida

- Virus klíšťové encefalitidy přenáší klíště (*Ixodes ricinus*)
- Průběh je většinou dvoufázový, v prvním chřipkovém období jsou často výraznější bolesti hlavy, nález v likvoru je v normě, současně je leukopenie a trombocypenie
- Při abortivní formě se další příznaky nerozvíjejí, u dalších pacientů po kratším několikadenním afebrilním období nastupuje druhá fáze teplot s postižením CNS, při závažnějším průběhu fáze splývají, což je častější u dospělých a starších osob
- U starších se může onemocnění postupně zhoršovat až do nejzávažnější kmenové encefalitidy, u které jsou často bulbární příznaky (dysartrie, dysfagie a dysfonie)
- Alarmujícím příznakem je porucha polykání (kašel při pití) s rizikem aspirační pneumonie, dále poruchy dýchání, srdečního rytmu a kolísání TK v důsledku poškození vegetativních center v prodloužené míše
- Klíšťovou encefalitidu prokáže nález IgM protilátek v séru nebo likvoru
- Léčba – symptomatická a závisí na tíži postižení
- Letalita klíšťové encefalitidy je 1-2 %, většina je spojena s kmenovou encefalitidou
- Prevence spočívá v rozšiřování vakcinace zejména u dospělých a školních dětí

Neuroborrelióza

- Onemocnění přenášené klíšťaty vyvolávají borrelie (*Borrelia afzelii*, *B. garinni*, *B. burgdorferi*), v časném lokalizovaném stadiu může být přítomno erythema migrans, v časném i pozdním diseminovaném stadiu se mohou rozvinout kožní, kloubní a neurologické projevy
- Přibližně třetina pacientů s časnou diseminovanou formou neuroborreliózy má v anamnéze nedávné přisátí klíštěte, případně i s rozvojem erythema migrans
- Většina neuroborrelióz probíhá nezávažně jako aseptická meningitida, která může být provázena kraniální neuritidou, nejčastěji s jednostrannou nebo oboustrannou parézou lícního nervu, případně i jiných hlavových nervů
- Diagnostika – nejpřínosnější je stanovení protilátek v séru a likvoru, přímá diagnostika v likvoru pomocí PCR má nižší senzitivitu
- Pro diagnózu neuroborreliózy by měla být splněna 3 kritéria:
 - o Neurologický nález (meningeální dráždění nebo ložiskové neurologické příznaky)

- Obraz aseptické meningitidy s převahou lymfocytů
- Průkaz intrathekální syntézy borreliových protilátek

Léčba:

- Při neuroborrelióze se podávají cefalosporiny 3. generace nebo penicilin G
- U izolované parézy lícního nervu (normální nálezy v likvoru, pozitivita protilátek jen v séru) postačuje podání amoxicilinu nebo doxycyklinu perorálně
- Opakování antibiotické léčby se provádí jen při relapsu se zhoršením neurologického nálezu, ale další opakování léčby není indikováno pro neúčinnost, komplikace (např. postantibiotický průjem), ale i možnost přehlédnutí jiného závažného onemocnění

Herpetická encefalitida

- Ložiskovou encefalitidu většinou vyvolává HSV-1, může se jednat o primoinfekci zejména u dětí nebo endogenní přestup viru u dospělých
- Histologicky se prokazují drobná krvácení a nekrózy mozkové tkáně
- U herpetické encefalitidy jsou v úvodu chřipkové příznaky, rychle se rozvíjí porucha řeči, následně dochází k poruše vědomí a křečím
- Acyklovir se podává už při podezření na herpetickou encefalitidu, neboť neléčené nebo pozdě léčené onemocnění může vést k úmrtí
- Diagnostika – spočívá v průkazu DNA viru v likvoru metodou PCR či zobrazení MR

Neuroinfekce při HIV infekci

- Primoinfekce HIV se asi u desetiny pacientů manifestuje jako aseptická meningitida, vzácněji meningoencefalitida
- U pacientů s chronickou HIV infekcí se rozvíjí chronická progresivní HIV encefalopatie, která se může zhoršovat až do HIV demence
- Časté je i postižení periferních nervů, např. kraniální neuritida nebo polyneuropatie
- Při pokročilejším imunodeficitu se vyvíjejí typické oportunní infekce a tumory, zejména ložisková toxoplasmová encefalitida, kryptokoková meningitida a lymfom mozku
- Diagnostika HIV infekce spočívá v sérologickém vyšetření, které zahrnuje stanovení protilátek anti-HIV a antigenu p24, u HIV pozitivních pacientů se stanovuje virémie
- Léčba je poskytována v AIDS centrech, zahrnuje kombinaci antiretrovirotik a podle stavu imunity léčbu oportunních infekcí, jejich primární a sekundární profylaxi

Neuroinfekce vyvolané leptospirami

- Zdrojem leptospir jsou hlodavci
- Průběh onemocnění je dvoufázový, po první chřipkové fázi se za několik dnů rozvine aseptická meningitida, která je provázena bolestmi svalů a konjunktivitou, mírné jaterní a ledvinové poškození, případně i trombocytopenie
- Při masivní kontaminaci Weilova choroba – aseptická meningitida s vysokou úmrtností
- V běžné praxi se používá sérologická diagnostika, ale pozitivní výsledky jsou většinou až od druhého týdne, u závažných průběhů se upřednostňuje PCR diagnostika
- Antibiotická léčba – podává se amoxicilin nebo doxycyklin po dobu 1 týdne, u Weilovy choroby se aplikuje penicilin G, ampicilin nebo cefalosporiny 3. generace

Vzteklina

- V ČR se vzteklina s výjimkou netopýrů nevyskytuje
- Virus proniká v místě poranění do vláken periferních nervů, vstupuje axonálním transportem do předních rohů míšních a následně do mozku, po pomnožení se šíří centrifugálně např. do slinných žláz a dalších tkání
- Většina pacientů onemocní do 3 měsíců od poranění, zpočátku jsou teploty, bolesti hlavy, parestezie v ráně, následují stavy agitovanosti nebo apatie, křeče polykacího a kosterního svalstva při pokusu o napití, hydrofobie, paralýza a porucha vědomí s letálním zakončením
- Diagnóza – přímá imunofluorescence z kožní biopsie z vlasaté části hlavy
 - o Vzteklinu prokáže nález Negriho tělísek
- Po rizikovém poranění se provádí postexpoziční profylaxe s podáním aktivní, případně i pasivní imunizace
- Aktivní imunizace proti vzteklině se doporučuje u rizikových povolání nebo u turistů odjíždějících do endemických zemí

Onemocnění vyvolaná toxiny

Tetanus

- Epidemiologie
 - o Tetanus se vyskytuje v ČR jen ojediněle, v posledních 10 letech byla hlášena jen 2 onemocnění
 - o *C. tetani* je saprofytem koní a hovězího dobytka, spory se nacházejí v půdě
- Klinické příznaky
 - o První příznaky zahrnují zvýšené napětí svalů šíje, zad a břicha, neklid, nespavost, pocení, pálení a bolest v ráně
 - o Plně rozvinuté onemocnění zahrnují křeče žvýkacích svalů (trismus), křeče obličeje (risus sardonicus), generalizované tonické křeče a opisthotonus
 - o Pacient je při vědomí, křeče jsou výrazně bolestivé a jsou pravidelně provázeny vegetativními příznaky (úzkost, potivost, teploty, tachykardie, hypertenze)
 - o Frekvence křečí se zvyšuje a jejich trvání se prodlužuje, stav může být komplikován laryngospasmem, zástavou dechu a respirační insuficiencí
- Diagnostika
 - o Kultivace *C. tetani* z rány se často nezdaří, hodnocení protilátek proti tetanu u vakcinovaných osob je málo přínosné
 - o Diagnózu podpoří EMG vyšetření, nález v mozkomíšním moku je v normě
- Terapie
 - o Chirurgické ošetření místa poranění, aplikace lidského imunoglobulinu proti tetanu, aktivní imunizace tetanickým anatoxinem, penicilin nebo metronidazol intravenózně po dobu 10-14 dnů
 - o U pacientů s generalizovanými křečemi intenzivní péče s podáním vysokých dávek antikonvulziv a myorelaxancií
- Prognóza
 - o Letalita tetanu kolísá v rozmezí 20-50 %, pokud je interval mezi poraněním a rozvojem křečí kratší než týden, je vyšší riziko úmrtí

- Prevence
 - Pravidelné očkování dětí a přeočkování proti tetanu u dospělých (do 60 let co 15 let, následně co 10 let)

Botulismus

- Epidemiologie
 - Botulismus je v naší republice vzácným onemocněním, za posledních 50 let bylo hlášeno přibližně 120 onemocnění (4 úmrtí u dospělých), v posledním desetiletí se jedná maximálně o 4 onemocnění ročně
- Klinické příznaky
 - Inkubační doba botulismu kolísá v rozmezí 6-72 hodin
 - Úvodní příznaky zahrnují suchost v ústech, chrapot, poruchu výslovnosti, diplopii, divergentní strabismus, mydriázu, ptózu víček a hypomii
 - Při progresi onemocnění dochází k obrně měkkého patra, zácpě, retenci moče, oslabení svalové síly na končetinách a k rozvoji respirační insuficience
 - *Botulismus nezpůsobuje poruchu vědomí*
 - V rekonvalescenci dlouhodobě přetrvává svalová slabost
- Diagnostika
 - Klinické příznaky (oční příznaky, hypomimie, polykací obtíže) a údaj o konzumaci domácích konzerv podporují diagnózu
 - Botulotoxin je možno prokázat ve zbytcích potravy, ve zvracích a v krvi
 - Přínosné je EMG vyšetření, vyšetření mozkomíšního moku je v normě
- Terapie
 - Pro úspěšnou léčbu je důležitá časná diagnostika s rychlou aplikací séra
 - V České republice je dostupné koňské sérum, které obsahuje antitoxiny A, B a E a které se aplikuje intramuskulárně po dobu 3-5 dnů
 - U pacientů s polykacími obtížemi je indikována hospitalizace na JIP, při rozvoji respirační insuficience je nutná umělá plicní ventilace
 - Prevence botulismu spočívá v dodržování správné technologie zejména při přípravě domácích konzerv s masem a zeleninou
 - Kojencům se nemá podávat med

25. Nitrolební nádory

Klinické příznaky

- Nitrolební nádory se projevují pestrými klinickými symptomatologiemi v závislosti nejen na lokalizaci, ale i na histologickém typu nádoru
- Mezi nejčastější příznaky patří bolest hlavy
- Bolesti hlavy mohou být doprovázeny vegetativními příznaky nauzeou, zvracením
- Výše uvedené příznaky bývají provázeny topickými příznaky dle uložení nádoru
 - o Patří sem hemiparézy, poruchy čítí, fatické poruchy, apraxie a gnostické či mnestické poruchy
- Mohou být přítomny i kvalitativní poruchy vědomí
- K nejčastěji se vyskytujícím typům nádorů lze uvést následující příklady:
 - o Prvním klinickým příznakem astrocytomů nižších stupňů malignity bývá ve velké většině případů epileptický paroxysmus
 - o Meningeomy způsobují neurologické příznaky závislé na jejich lokalizaci a samozřejmě i na jejich velikosti
 - Způsobují hemiparézu, hemihypestézii, fatické poruchy, poruchy perimetru a rovněž není výjimkou přítomnost epileptických záchvatů
 - o Nádory oblasti tureckého sedla (např. adenom hypofýzy) bývají příčinou zrakových, nejčastěji bitemporální hemianopsie
- Ke stanovení diagnózy přispěje CT či MRI, v indikovaných případech biopsie

Neuroepitelové nádory

- Do této široké skupiny náleží zejména astrocytomy, méně často oligodendrogliom, ependymom, nádory plexus choroideus, embryonální nádory (např. meduloblastom a primitivní NET)

Difúzně rostoucí gliomy

- Základní charakteristiky difúzních gliomů
 - o Mohou růst v jakékoliv oblasti CNS
 - o Klinicky se manifestují obvykle až v dospělém věku
 - o Projevují se difúzní infiltrací okolní mozkové tkáně
 - o Mají přirozenou tendenci malignizovat
- Grading astrocytárních nádorů nám určuje biologické chování nádoru
 - o U těchto typů nádorů jsou to nejčastěji atypie jader, mitotická aktivita, celularita, vaskulární proliferace a nekrózy, které určující stupeň nádoru
- Genetika
 - o Mohou se vyskytovat 2 odchylky genů – první typ jsou onkogeny a druhý antionkogeny
- Difúzní astrocytom je charakterizován vysokým stupněm buněčné diferenciace, pomalým růstem a difúzní infiltrací okolních nervových struktur
 - o Tento typ nádoru má přirozenou tendenci k upgradu k výše stupňovým gliomům a postihuje především mladé jedince, jeho grade je II
 - o Obvyklým prvním příznakem těchto nádorů je epileptický záchvat

- Diagnóza – MR (T1 hypointenzita, T2 hyperdenzita), u nízko stupňového difúzního astrocytumu nedochází po podání KL ke zvýšení signálu
 - Pokud máme výše uvedený nádor na MR, doplníme vyšetření PET, které při nízké metabolické aktivity svědčí pro nízkostupňový gliom
- V rámci terapie se všeobecně doporučuje spíše radikální chirurgický postup
 - Délka přežití po operaci astrocytumu grade II je průměrně 6-8 let
- Při progresi onemocnění je indikována onkologická léčba chemoterapií
- Anaplastický astrocytom je typický fokální nebo rozptýlenou anaplazií s výraznou proliferací silou s gradem III
 - Mohou vznikat upgradingem z astrocytumu gr II, ale také mohou být diagnostikovány i při prvním odběru vzorku
 - Průměrný časový interval od diagnózy anaplastického astrocytumu k jeho progresi v glioblastom je dva roky
- Oligodendrogliom – je poměrně zřídka se vyskytující nádor vyskytující se v dospělosti s maximem mezi 40.-50. rokem života
 - Histologicky se jedná o středně buněčné nádory s mikrokalcifikacemi, mírně vyjádřenou jadernou atypií a občasnými mitózami odpovídajícími grade II
 - Terapie je obdobná jako u nízce stupňových astrocytárních nádorů a prognosticky je průměrná doba přežití od 4 do 10 let
- Anaplastický oligodendrogliom – je oligodendrogliom s místními a difúzními známkami malignity a méně příznivou prognózou
 - Léčba je radikální chirurgický zákrok
 - Udávaný rozptyl střední doby přežití je 1-4 roky
- Multiformní glioblastom (astrocytom grade IV) je nej malignější astrocytární tumor rychle rostoucí, složený ze špatně diferencovaných nádorových astrocytů
 - Může se vyvíjet upgradingem z nižších stupňů astrocytomů – sekundární glioblastom, ale daleko častěji vzniká de novo, jako primární glioblastom
 - Glioblastom je nejčastějším nádorem mozku, nejčastěji mezi 45-70 rokem
 - Klinicky se zpravidla projevuje ložiskovými příznaky
 - Nástup neurologické symptomatologie, která se objeví po období charakterizovaném zejména cefaleou
 - CT či MRI přinese významnou diagnostickou informaci, kterou lze pokládat za definitivní až po obdržení histologického nálezu
 - Terapie:
 - Pro indikaci k operační terapii je rozhodující lokalizace, velikost nádoru a celkový klinický stav nemocného
 - Zpravidla nikdy nelze na CT anebo MRI snímcích určit přesnou hranici mezi nádorem a zdravou mozkovou tkání
 - Operační řešení spolu s aplikací kortikosteroidů vede u většiny nemocných ke zlepšení neurologického nálezu
 - Biologický charakter onemocnění má však za následek postupné zhoršování klinického stavu, které již není ovlivnitelné žádnou terapeutickou metodou
 - K chirurgické léčbě se přidružuje onkologická chemoradioterapie
 - I přes neustále probíhající výzkum se tato nevyléčitelná nemoc nedaří zastavit a prognóza nemocných je zatím stále velmi vážná

- Průměrná doba přežití po operaci multiformního glioblastomu s onkologickou léčbou činí asi 12-16 měsíců

Pilocyární astrocytom

- Jedná se o ohraňovaný, pomalu rostoucí často cystický nádor postihující převážně děti a mladé jedince s gradem I
- Tento typ tumoru je nejčastějším gliomem u dětí
- Klinická prezentace bývá ložiskovou symptomatologií nebo nespecifickými příznaky jako cefalea, endokrinopatie
- Po radikálním odstranění velice dobrou prognózu

Ependymální nádory

- Tato skupina nádorů vyrůstá z ependymálních buněk, které tvoří stěny mozkových komor a centrálního míšního kanálu
- Jejich manifestace je většinou v mladším věku a do této skupiny patří:
 - Ependymom
 - Anaplastický ependymom
 - Myxopapilární ependymom
 - Subependymom

Nádory chorioidálního plexu

- Původ těchto nádorů je v epitelu chorioidálního plexu mozkových komor
- Postihuje převážně děti a je nejčastějším mozkovým nádorem prvního roku života
- Histologicky a prognosticky má 2 skupiny:
 - Papilom chorioidálního plexu – benigní, pomalu rostoucí nádor, může působit obstrukci likvorových cest a radikální odstranění vyléčí pacienta
 - Karcinom chorioidálního plexu – maligní varianta s anaplastickými rysy, invazivním růstem a metastazováním

Embryonální nádory

- Pro tyto expanze se využíval společný název primitivní neuroektodermové tumory:
 - Meduloblastom
 - Ependymoblastom
 - Medulomyoblastom
 - Supratentoriální PNET
- Meduloblastom – jedná se o maligní invazivně rostoucí embryonální tumor mozečku
- Nádor má přirozený sklon k metastazování likvorovými cestami
- Klinický obraz zahrnuje ataxii, poruchy chůze a hydrocefalus způsobený obstrukcí likvorových cest
- Léčba je zaměřena na radikální chirurgický zákrok a agresivní následnou chemoradioterapii

Meningiom

- Meningiom je běžným nádorem negliálního původu postihující mozek či míchu
- Jedná se o nádory dospělého věku s výskytem převážně ve vyšších věkových skupinách s převahou u ženské populace

- Jsou složené z nádorových meningoteliálních (arachnoidálních) buněk
- 90 % meningiomů se vyskytuje v supratentoriální lokalizaci a 10 % infratentoriálně
- Jedná se obecně o nádory benigní, ale ani jejich radikální odstranění nemusí zabránit recidivě
- Vzácné jsou agresivnější formy grade II a velice vzácné formy grade III
- Růst meningiomů může být v některých případech velmi pomalý, což je nutno brát do úvahy při stanovování operační indikace u starých anebo rizikových nemocných
- Úmrtnost při operacích meningiomů je nízká a pohybuje se kolem 3-4 %
- U osob starých lze využít v léčbě metody radiochirurgické
 - o Pro léčbu gama nožem jsou vhodné meningiomy do průměru 35 mm
 - o Všechny nemocné po operaci trvale dispenzarizujeme s cílem zavčas zachytit případnou recidivu

Nádory hlavových a periferních nervů

- Ve velké většině případů postihují periferní nervy nebo spinální kořeny
- Intrakraniálně roste pouze jeden typ těchto nádorů – schwanom

Schwannom

- Jedná se o opouzdřený benigní nádor složený z diferencovaných nádorových Schwannových buněk (= neurinom)
- Nádor může vyrůstat ze Schwannových buněk jakéhokoli hlavového nervu, ale nejčastěji je postižen VIII. hlavový nerv, méně často V.
 - o U nemocných s neurofibromatózou (m. Recklinghausen) lze očekávat i bilaterální výskyt neurinomů sluchového nervu
- Klinický obraz je dán velikostí nádoru, rozlišují se 4 stupně
 - o I. stupeň – intrakanalikulární růst nádoru (ve vnitřním zvukovodu)
 - o II. stupeň – nádor roste částečně i extrameatálně a klinicky se opět projeví poruchou sluchu
 - o III. stupeň – nádor se šíří v mostomozečkovém koutu a dosahuje velikosti do 3 cm
 - o IV. stupeň – nádor je větší než 3 cm a vyplňuje mostomozečkový kout, komprese kmene vede k postižení pyramidové dráhy, vzniká hydrocefalus a syndrom nitrolebeční hypertenze
- Diagnóza – MR
- Léčba spočívá v operačním řešení
 - o Možností léčebného postupu je také ozáření neurinomu gama nožem (do 3 cm)

Nádory selární oblasti

- Podle původu dělíme nádory v této oblasti na:
 - o Nádory z hypofýzy

Adenomy hypofýzy

- Klinické příznaky závisí na jejich hormonální aktivitě, z tohoto pohledu je provedeno i jejich základní rozdělení na adenomy hormonálně afunkční (inaktivní) a adenomy hormonálně funkční (aktivní)

- Adenomy inaktivní neprodukují žádný hormon, ale jejich růst vede k útlaku hypofýzy, v některých případech je paradoxně přítomna hyperprolaktinémie
 - Při supraselární propagaci způsobují zrakové poruchy útlakem zrakových nervů a chiasmatu (typicky bitemporální hemianopsie)
- Hormonálně funkční adenomy vedou k endokrinním syndromům a při dosažení určitých rozměrů rovněž způsobují zrakové poruchy
- Operační terapie adenomů hypofýzy se týká zejména afunkčních adenomů
 - Častěji bude nutno k operaci přistoupit také v případech, kdy se jedná o akromegalii či Cushingovu chorobu
- V současné době je metoda volby pro operaci tumorů hypofýzy endoskopicky

Kraniofaryngeom

- Jedná se o nádor vyrůstající z embryonálního základu adenohypofýzy, tzv. Rathkeovy výchlípky
- Tkáň je složena ze solidní tkáně a cyst
- Nádor je biologicky benigní, ale vzhledem k lokalizaci a invazivnímu charakteru růstu je velmi obtížně radikálně odstranitelný
- Kompresí hypofýzy vede k hypopituitarismu, útlak zrakových nervů a chiasmatu vede ke zrakovým poruchám
- Léčba je zpravidla chirurgická se snahou o maximální radikalitu exstirpace

Metastatické nádory

- Postihují asi třetinu nemocných s karcinomem, z toho v polovině případů jde o bronchogenní karcinom (dále karcinom prsu a kolorekta)
- Vzhledem k pokročilosti maligního onemocnění je neurochirurgické léčení indikováno jen u vybraných osob
- U řady nemocných s metastázou v mozku není primární nádor znám a metastáza je prvním klinickým projevem dosud skrytého maligního onemocnění
- U nemocných v dobrém klinickém stavu se nabízí několik možností terapeutického postupu:
 - Chirurgická exstirpace
 - Ozáření radiochirurgickou technikou
 - Konvenční radioterapie
 - Chemoterapie
- Pro terapii metastáz chirurgickou exstirpací je další podmínkou chirurgická dostupnost, ve výjimečných případech lze připustit odstranění dvou či tří metastáz
 - Po operaci zpravidla následuje radioterapie
- Patologické ložisko v mozku nemocného s ověřeným karcinomem však nemusí být vždy nutně metastázou a tento fakt je potřeba mít na paměti

Nádory s častým výskytem v dětském věku

- Nádory u dětí bývají často lokalizovány infratentoriálně
- Často proto vedou k hydrocefalu s prudkým rozvojem nitrolebeční hypertenze
 - Pilocytární astrocytom, gliomy mozkového kmene, meduloblastom, ependymom

26. Meningeomy

- Meningiom je běžným nádorem negliálního původu postihující mozek či míchu
- Jedná se o nádory dospělého věku s výskytem převážně ve vyšších věkových skupinách s převahou u ženské populace
- Jsou složeny z nádorových meningoteliálních (arachnoidálních) buněk
- 90 % meningiomů se vyskytuje v supratentoriální lokalizaci a 10 % infratentoriálně
- Jedná se obecně o nádory benigní, ale ani jejich radikální odstranění nemusí zabránit recidivě
- Nejčastější histologické typy grade I jsou meningiomy:
 - o Meningoteliální
 - o Fibromatózní
 - o Smíšený
- Vzácné jsou agresivnější formy grade II a velice vzácné formy grade III (papilární, rhabdoidní a anaplastický)
- Růst meningiomů může být v některých případech velmi pomalý, což je nutno brát do úvahy při stanovování operační indikace u starých anebo rizikových nemocných
- Velmi však závisí na výběru nemocných indikovaných k operaci a na spektru lokalizací, ve kterých se nádor nachází
- U osob starých lze využít v léčbě metody radiochirurgické
 - o Radiochirurgické metody se uplatňují i při léčení reziduí meningiomů po neúplných exstirpacích
 - o Všechny nemocné po operaci trvale dispenzarizujeme s cílem zavčas zachytit případnou recidivu

Meningeom míchy

- Častěji postihuje ženy
- Roste pomalu a postupně komprimuje míchu
- Pomalá progresse neurologické symptomatologie může vést k náhlému dramatickému zvratu
- Včas provedená operace vede k vyléčení nemocného
- Dispenzarizace po operaci je však žádoucí pro možnost recidivy

27. Spinální a intraspinální nádory

- Spinální nádory postihující páteř bývají většinou sekundární a jejich příčinou je metastazování při maligních onemocněních
- V klinickém obraze jsou vyjádřeny příznaky komprese míchy či kořenů kaudy
- K diagnóze přispějí po základním neurologickém vyšetření zobrazovací metody, naprosto suverénní metodou pro zobrazení míchy je MRI

Extradurální spinální nádory

- Nejčastěji se jedná o metastázy následujících nádorů:
 - o Bronchogenní karcinom, karcinom ledviny, prostaty, prsu
- V diagnostice se uplatní CT a MRI
- Léčení závisí na lokálním rozsahu poškození, stádiu onkologické choroby, celkovém stavu nemocného a neurologickém nálezu
- V případech déle trvající paraplegie dolních končetin lze pokládat neurologické poškození za nevratné
- Kromě dekomprese míchy a odstranění nádorové tkáně je cílem rovněž provést stabilizaci páteře, je-li třeba
- Součástí terapie je i komplexní léčení onkologické

Intradurální extramedulární nádory

- V této lokalizaci se vyskytují v podstatě dva benigní nádory – meningiom a schwannom

Meningeom míchy

- Častěji postihuje ženy, roste pomalu a postupně komprimuje míchu
- Včas provedená operace vede k vyléčení nemocného, dispenzarizace po operaci je však žádoucí pro možnost recidivy

Schwannom

- Vyrůstá z míšních kořenů a projevuje se kompresí míchy či kompresí kořenů kaudy
- V některých případech utlačuje foramen intervertebrale, jehož rozšíření je patrné na nativním RTG snímku
- Extraspinální propagace vede k vytvoření tzv. dumb-bell tumoru (nádor tvaru přesýpacích hodin), který může propagovat extraspinálně například do mediastina
- Jde o nádory benigní s příznivou prognózou

Intramedulární nádory

- Jejich výskyt je vzácný
- Po stránce histologické se jedná o ependymom či astrocytom
- Projevují se paretickými poruchami, disociací cití, sfinkterovými poruchami a častým příznakem bývají i bolesti

- Radikální chirurgické odstranění může být obtížné zejména u nedokonale ohraničených nádorů a vždy je nutné využití peroperační neuromonitorace k zabránění zhoršení neurologického deficitu

28. Nemoc s Lewyho tělísky a její spektrum (klinické jednotky, hlavní patologický nález, klinické obrazy, diagnostika a léčba)

- Do této skupiny nemocí řadíme následující nemoci:
 - Idiopatická a familiární Parkinsonova nemoc
 - Parkinsonova nemoc s demencí (PDD)
 - Demence s Lewyho tělísky (DLB)

Idiopatická a familiární Parkinsonova nemoc

Nosologie a klasifikace

- Určitý posun v klasifikaci byl v minulosti realizován – objev demence s Lewyho tělísky
- O něco později byla také z „klasické“ diagnózy Parkinsonovy nemoci vyčleněna a pojmenována Parkinsonova nemoc s demencí
- Avšak i v této přísněji definované skupině jsou variability v rychlosti rozvoje symptomů či odpovědi na léčbu – již jsme tedy v období dalšího rozdělování různých podtypů
 - Dnešní rozdělení:
 - Early onset
 - „Juvenile onset“ (se začátkem do 21 let věku)
 - „Young onset“ (tzv. YOPD), se širokým začátkem po 21. roce života přibližně do 40 až 50 let věku
 - Common
 -

Srovnávaná oblast	Early onset	Common
Počátek	Asymetrický	Asymetrický
Rychlost progresu	Pomalejší – delší přežití	
Léčba	Agonisté dopaminu	Levodopa/Karbidopa
Komplikace léčby	Časnější nástup poruch motoriky	
Chirurgická léčba	Lepší výsledky	Horší výsledky
Pohyb	Lepší celkový stav	Přidružená onemocnění
Ženská sexualita	Ženy ve fertilním věku	Ženy v menopauze
Mužská sexualita	Erektální dysfunkce z deprese	ED z přirozeného stárnutí
Pracovní aktivita	Větší potřeba pracovat	Důchodci

- Neurodegenerativní juvenilní Parkinsonova nemoc je velmi vzácná, zejména v populaci Evropy a USA
- Naopak YOPD má klinický obraz odpovídající sporadické PN a není tak vzácná, její incidence se zvyšuje s věkem posuzované populace

Patofyziologie a patologie

- Hlavní příčinou rozvoje parkinsonismu je nedostatek modulačního neurotransmiteru dopaminu ve striatu, a tedy insuficientní stimulace dopaminových receptorů, které jsou zde umístěny
- Nedostatek dopaminu je zapříčiněn jeho nedostatečnou tvorbou v oblasti substantia nigra (pars compacta), odkud je axonálním transportem dopravován do striata
- Důvodem nedostatečné tvorby je zánik melaninových nigrálních neuronů, jehož příčinou je mitochondriální dysfunkce
 - o Tato mitochondriální dysfunkce je většinou startována aberantní produkcí patologického proteinu (již zmíněného alfa-synukleinu)
- V současné době jsou formulovány (kromě prokázané příčiny genetické) 3 další hypotézy možného vzniku Parkinsonovy nemoci
- *Endogenní hypotéza* vychází z představy, že v nigrostriální oblasti působí lokalizovaný oxidativní stres → volné radikály → rozklad dopaminu enzymem monoaminoxidázou B (MAO-B)
- *Exogenní hypotéza* vychází z objevu efektů látky nazývané MPTP (3,4 methyl-phenyl- tetrahydropyridin)
 - o MPTP je toxin, který selektivně působí na katecholaminové, především dopaminergní buňky
- *Apoptotická hypotéza* vychází z částečné znalosti mechanismu tzv. „programované buněčné smrti“

Příznaky a klinický obraz

- Dominantním následkem degenerativních procesů je u Parkinsonovy nemoci poškození nigrálních buněk a následný rozvoj presynaptického parkinsonského syndromu, který je způsoben nedostatečnou tvorbou dopaminu v substantia nigra a jeho nedostatečným transportem do striata
- Nedostatek modulačního neurotransmiteru ve striatu způsobuje „zadrhnutí“ ve fázi aktualizace motorického vzorce v motorických okruzích
- Za klinický korelát této poruchy je považována tzv. hypokineze, celkové zpomalení pohybu, případně úplný „záraz“ pohybu – akineze
- Dalšími dominantními motorickými projevy parkinsonského syndromu jsou klidový třes a svalový hypertonus
 - o Třes je patrně působen disinhibicí thalamického oscilátoru nebo patologickou funkcí vyšších oscilačních struktur
 - o Hypertonus je působen poruchou supraspinální inhibice gama-motoneuronů předních rohů míšních
- Tuto „klasickou“ triádu symptomů poměrně nedávno doplnila na tetradu posturální instabilita, která je nyní uváděna jako jeden z neopominutelných příznaků Parkinsona způsobený degenerativním poškozením autonomních jader v mozkovém kmeni a míše
- Kromě zmíněných poruch existují u Parkinsonovy nemoci další subkortikální a kortikální poškození, která jsou podkladem dalších příznaků (poškození rhinencefala → hyposmie, poškození frontorbitální kůry → kognitivní deficit, poškození okohybných jader → porucha sledovacích pohybů bulbů)
 - o Proto se dnes klinická manifestace PN popisuje ve třech stádiích – premotorickém, non-motorickém a motorickém

Premotorické stádium

- Premotorické stádium je charakterizované přítomností poruch, které mohou motorickou manifestaci nemoci předcházet o mnoho let, aniž by byly považovány za příznaky neurologického onemocnění – redukováná mimika a velmi řídké mrkání
- Poruchy chování v REM fázi spánku se manifestují nočními děsy, výkřiky ze spánku, nočním pláčem, zmateností při náhlém probuzení, motorickým neklidem
 - o Není specifickou poruchou, předchází manifestaci nejen Parkinsonovy nemoci, ale i demence s Lewyho tělisky a multisystémové atrofie
 - Je tedy specifická obecně pro onemocnění označovaná jako alfa-synukleinopatie
- Porucha čichu – hyposmie/anosmie (až 85 % pacientů s PN)
- Zácpa bývá přítomna až u 70 % pacientů trpících PN, a je dávana do souvislosti s postižením enterického plexu synukleinopatií
- Poruchy nálady se nejčastěji manifestují jako deprese nebo anxieta (30 %)

Non-motorické stádium

- Non-motorické stádium PN je charakterizováno situací, kdy se již sice objevují motorické příznaky, ale převažují příznaky non-motorické
- Poruchy u premotorického stádia + hypersalivace, hyperhidróza, poruchy močení, bolest, únava, nevykonnost, poruchy pozornosti, denní spavost, kognitivní deficit různé tíže (lehká až střední demence)
- Často bývá v popředí erektilní/sexuální dysf.
- S progresí nemoci se do popředí klinického obrazu dostávají motorické příznaky

Motorické stádium

- V motorickém stadiu se z eponymních čtyř příznaků nejvýrazněji manifestuje třes typicky na jedné z HKK, rytmický, klidový, nejčastěji je popisován jako „počítání mincí“
- Dále je v této fázi onemocnění možno zjistit zvýšené tzv. elementární reflexy posturální (ERP), minimálně na třesem postižené končetině či straně těla, a zvýšený plastický svalový tonus
- Není-li obraz překryt léčbou, třes nabývá na intenzitě a šíří se – postihuje i druhou část těla, bradykineza se stává výraznější a zvyšuje se i svalový tonus až do obrazu rigidity
- K základním symptomům se přidávají flekční držení těla, dysfonie, mikrografie
- Dalším typickým příznakem nemoci je porucha chůze, která je pomalá, šouravá, malými krůčky, s omezením nebo chyběním synkinéz na HKK
- K poruše chůze patří i porucha iniciace chůze (tzv. „gait ignition disorder“), doprovázená tzv. festinací při náhlé změně těžiště (pacient se „rozcupitá“)
- S progresí nemoci a také jako důsledek dlouhodobé dopaminergní léčby se rozvíjejí non-motorické i motorické komplikace pozdního stadia PN
 - o Motorické komplikace jsou charakterizovány hlavně fluktuacemi stavu – z „ON“ stavu, kdy je pacient dobře pohyblivý, do stavu „OFF“, kdy je pohyblivý špatně nebo není schopen pohybu vůbec
- Je jen malou útěchou pro pacienta i lékaře, že při progresi nemoci do terminálního stadia postupně mizí fluktuace a dominantním klinickým obrazem je akineze

Monogenní mendeliánské formy juvenilního („juvenile“) a obvyklého („common“) parkinsonismu

- Dnes je prokázáno, že 10 genových mutací může způsobit rozvoj parkinsonských symptomů v mladém věku
- Jako první byla v roce 1997 popsána mutace alfa-synukleinového genu, která je dnes nazývána SNCA nebo spíše PARK1
- Několik recentně popsaných mutací způsobuje rozvoj parkinsonismu v pokročilejším dospělém věku, který je fenotypicky prakticky identický se „sporadickou“ formou Parkinsonovy nemoci, řada mutací však způsobuje manifestaci spíše atypického parkinsonského syndromu:
 - o Parkinsonovy nemoci s demencí (PDD)
 - o Progresivní supranukleární paralýzy (PSP)
 - o Multisystémové atrofie (MSA)
 - o Parkinsonismu s pyramidovými příznaky (PPS)

Koncept „sporadické“ nebo „idiopatické“ Parkinsonovy nemoc

- Jako „sporadickou“ Parkinsonovu nemoc lze patrně označit jakýkoliv parkinsonský syndrom, manifestující se tetádou „bradykineze, rigidita, tremor, posturální instabilita“
- Přísně literárně by diagnóza „sporadické“ Parkinsonovy nemoci měla být stanovena na základě tzv. United Kingdom Parkinson's disease Brain Bank Criteria – 3 kroky ke zjištění diagnózy Parkinsonovy nemoci:
 - o Krok 1 – diagnóza PS = tetáda
 - o Krok 2 – vylučující kritéria pro PS
 - o Krok 3 – podpurná prospektivní pozitivní kritéria Parkinsonovy nemoci
- Poslední 2 kroky jsou plně nespecifických, často dnes již obsolentních příznaků či anamnestických dat

Diagnóza a diferenciální diagnóza

Klinické vyšetření

- Diagnóza Parkinsonovy nemoci není jednoznačně diagnózou „per exclusionem“, je však jednoznačně diferenciální diagnostikou parkinsonského syndromu
- Je tedy třeba určit, zda parkinsonský syndrom není klinickou manifestací jiné poruchy než PN:
 - o Multisystémové atrofie (MSA)
 - o Progresivní supranukleární paralýzy (PSP)
 - o Kortikobazální degenerace (CBD)
 - o Frontotemporální demence (FTD)
 - o Demence s Lewyho tělísky (DLB)
 - o Huntingtonovy nemoci (HD)
- Důkladné neurologické vyšetření, i opakované, je pravděpodobně stále nejlepším klíčem k diagnóze parkinsonského syndromu
- Při klinickém vyšetření by měl lékař nejprve zhodnotit celkový habitus nemocného, držení těla, deformity trupu, přítomnost axiální dystonie apod

- Stejně tak by měla být na začátku vyšetření hodnocena chůze, nejlépe v situaci, kdy nemocný ještě neví, že je vyšetřován
 - o Například apraxie chůze, typická pro PSP, je mnohem nápadnější právě v této situaci než, je-li nemocný na závěr klinického vyšetření vyzván, aby „se prošel“
- Dále si všímáme dyskinezií:
 - o Třes, myoklonus, chorea, končetinová dystonie, vzácně hemibalismus
 - o Vyšetřující lékař by si měl všimnout lateralizace
- Samo klinické neurologické vyšetření pak probíhá hodnocením příznaků na končetinách a trupu:
 - o Svalová síla, charakter svalového tonu a jeho případné poruchy (se zvláštním zřetelem na přítomnost dystonie, spasticity), kvalitu propioceptivních a elementárních posturálních reflexů
 - o Změněný charakter pyramidových jevů
 - o Charakter dyskineze (statická/intenční)
 - o Mozečkové příznaky (diadochokineze, ataxie)
- Vyšetření přítomnosti mimovolní motoriky v oblasti obličeje a krku
- Závěrečnou částí klinického vyšetření je opět vyšetření stability, postury, a chůze
 - o Pull-test, testy stability v Bracht-Rombergových postojích, bed-side testy, Thomasův test, vyšetřením kvality písma

Laboratorní vyšetření séra a likvoru

- I přes intenzivně probíhající studie nebyl dosud nalezen biomarker, který by byl jednoznačně průkazný v diagnostice atypických parkinsonských syndromů
- Mezi nadějně kandidáty patří především α -synuklein, tau protein, lehký řetězec neurofilament a amyloidový prekurzorový protein
- Alfa-synuklein se podílí na uvolňování neurotransmiterů ze synaptických zakončení
- Tau protein je nezbytný pro správnou funkci buněčných mikrotubulů
- Lehký řetězec neurofilament
- Amyloidový prekurzorový protein (APP) je prekurzorem pro β -amyloid 1-42, který je hlavní komponentou neuritických plaků u Alzheimerovy nemoci

Neurofyzilogická vyšetření

- Vyšetřovací metody užívané v neurofyzilogii se z hlediska diagnostiky atypických parkinsonských syndromů řadí jednoznačně mezi metody pomocné, jejich význam spočívá hlavně ve sledování dynamiky funkčních změn nervové soustavy v čase

Zobrazovací vyšetření

- S přihlédnutím k novějším morfologickým nálezům u parkinsonských syndromů se vyšetření zobrazovacími technikami (zejména rutinní MRI) nabízí jako vhodná pomocná metoda v diferenciální diagnostice uvedených klinických syndromů
- U PSP je patologická topografie přece jen odlišná, kdy neurodegenerativní proces postihuje predilekčně mezencefalón, subthalamus, pallidum, nucleus dentatus a frontální lalok
 - o Na konvenčním MRI (cMRI) v T1 a T2 vážených obrazech a FLAIR sekvenci je u PSP dobře známým rysem atrofie středního mozku

- Kombinace významné atrofie středního mozku s oploštěním jeho dorza s relativně morfologicky zachovalým pontem = silueta stojícího tučňáka či příznak kolibříka
- U multisystémové atrofie se drobné abnormality v oblasti bazálních ganglií a mozkového kmene mohou objevit již v časných stádiích nemoci
 - FDG-PET je metodou pro vyšetření pacientů s kontraindikací k MRI, vyšetření a jeho interpretace jsou založeny na průkazu hypometabolismu v putamen, mozkovém kmeni a mozečku u MSA-P a hypometabolismu mozečkových hemisfér a pedunkulů u MSA-C
- U demence s Lewyho tělísky jsou výsledky vyšetření za pomoci konvenčních zobrazovacích metod většinou nespecifické s různými projevy atrofie
 - Naopak FDG-PET ukazuje rozsáhlý pokles FDG aktivity s poklesem metabolismu v obou occipitálních lalocích a parietooccipitálně

Léčba Parkinsonovy nemoci

- Obecně se však dá říci, že se jedná o léčbu symptomatickou
- L-DOPA (levodopa) je stále vnímána jako tzv. „zlatý standard“ léčby motorických příznaků Parkinsonovy nemoci, a to v počátečním i pokročilém stadiu
 - L-DOPA → přes střeva a HEB do striata → Přeměna na dopamin → působení na dopaminergních receptorech jako náhrada za endogenní dop.
 - Vnímána jako efektivní a dostatečně bezpečná – jediný závažnější nežádoucí účinek považována ortostáza
- Agonisté dopaminu jsou heterogenní skupinou molekul, jejichž společnou vlastností je afinita k dopaminovým receptorům v mozku
 - Preparáty jsou podle chemické struktury molekuly děleny do dvou skupin, na ergolinové a non-ergolinové
 - Ergoliny: Bromokriptin, Dihydroergokryptin, Lisurid, Pergolid
 - Non-ergoliny: Pramipexol, Ropinirol, Apomorfin
 - U všech dopaminových agonistů patří k postranním účinkům občasná denní spavost a možnost náhlého usnutí, tzv. sleep attacks
- Inhibitory katechol-O-metyl-transferázy (COMT) jsou preparáty, které byly vyvíjeny se záměrem napodobit efekt dopa-dekarboxylázy a inhibitorů monoaminoxidázy, a zablokovat další cestu metabolického rozkladu podané L-DOPA
- Preparáty lze pochopitelně podávat pouze v kombinaci s L-DOPA.
 - Tolcapone – přísné podmínky podání
 - Entacapone – inhibitor COMT pouze periferně
 - Preparát, který kombinuje L-DOPA, dopa-dekarboxylázu a inhibitor je indikován u pacientů s již počínajícími fluktuacemi klinického stavu
- Z inhibitorů monoaminoxidázy B jsou rutinně používány pouze selegilin a rasagilin, oba dva jsou primárně určeny k léčbě počátečního stadia
- Dystonie – botulotoxin, BZD
- Myoklonus – clonazepam, levetiracetam

Parkinsonova nemoc s demencí (PDD)

- Prevalence demence u Parkinsonovy nemoci je 40 % všech pacientů trpících Parkinsonovou nemocí

- Mezi hlavní rizikové faktory patří:
 - Pokročilý věk
 - Brzká manifestace zmatenosti nebo psychózy navozených podáváním L-DOPA
 - Přítomnost poruchy řeči a další axiální symptomatiky
 - Nepřiměřeně těžká motorická symptomatika
 - Nízké skóre při kognitivních testech (zejména verbální fluence)
 - Deprese
 - Kouření
- Jedná se zpočátku o postupně se rozvíjející dysexekutivní syndrom, kde hlavními iniciálními příznaky jsou selektivní poruchy exekutivních funkcí
 - Porucha formulace konceptů, řešení problémů, neschopnost zpracovat a udržet informace
- Kromě dysexekutivního syndromu jsou přítomny další charakteristické znaky pro demenci u PDD:
 - Fluktuující porucha pozornosti
 - Porucha paměti, výbavnosti, osobnosti, vizuospaciální orientace
 - Porucha verbální fluence (slovní plynulosti) se zachovanými ostatními charakteristikami řeči
 - Zachovaná rekognice, minimální porucha praxe

Klinická diagnostická kritéria Parkinsonovy nemoci s demencí

Souhrn příznaků

- I. Základní příznaky
 - Syndrom demence s pozvolným začátkem a pomalou progresí, vyvíjející se v kontextu existující PN, diagnostikovaný na základě anamnézy, klinického a psychologického vyšetření a definovaný jako:
 - Porucha ve více než jedné kognitivní doméně
 - Deficit je dostatečný, aby způsobil poruchu běžných denních činností
- II. Asociované klinické příznaky
 - Kognitivní příznaky
 - Porucha pozornosti
 - Exekutivní dysfunkce (iniciace, plánování, formování konceptů)
 - Porucha vizuospaciální orientace včetně schopností percepce a konstrukce
 - Porucha paměti (spíše porucha staropaměti než novopaměti)
 - Porucha řeči jen v oblasti vybavování slov a porozumění složitým souvětím
 - Behaviorální příznaky
 - Apatie
 - Změny osobnosti a nálady včetně deprese a úzkosti
 - Halucinace, většinou vizuální a komplexní (osoby, zvířata...)
 - Bludy, většinou paranoidní
 - Nadměrná denní spavost

Demence s Lewyho tělísky (DLB)

- Jedná se patrně o relativně časté onemocnění, tvrdí se, že až 15-20 % pacientů postižených ve stařeckém věku demencí bylo postiženo DLB
 - o To by znamenalo, že DLB je patrně po AD druhou nejčastější příčinou demence v lidské populaci

Patologie onemocnění

- Patologicky je choroba charakterizována difúzní mozkovou atrofií s difúzním nálezem Lewyho tělísek (LB, Lewy bodies), a to v mozkovém kmeni i v kortexu
- Místa, kde jsou v mozku LB nacházena predilekčně, jsou mozkový kmen, subkortikální šedá hmota, limbický kortex (zejména cingulum) a neokortex
 - o Kortikální LB jsou někdy poněkud hůře viditelná
- V mozcích pacientů s DLB jsou někdy nacházeny i změny typické pro AD, jako jsou depozita β -amyloidu a senilní plaky
- Pro patologickou diagnózu DLB byla vypracována diagnostická kritéria, která jsou uvedena zde:
 - o Nezbytná pro diagnózu DLB
 - Lewyho tělíska subkortikálně i kortikálně
 - o Doprovázející, ale nikoliv nezbytná pro diagnózu (tj. některé může chybět, nicméně nezbytná je přítomnost alespoň 2 z nich)
 - Neuritické změny Lewyho typu
 - Plaky (všech morfologických typů)
 - Neurofibrilární klubka
 - Ohraničený neuronální úbytek (zejména v mozkovém kmenu)

Klinický obraz onemocnění

- Kognitivní porucha je dominantním příznakem v drtivé většině případů
 - o Opakované epizody zmatenosti, které se postupně stávají častějšími a delšími
 - o Typicky je již v počátku onemocnění přítomna porucha pozornosti a vizuospeciální dysfunkce → Dif. dg. při srovnávání s AD
 - Pacienti s DLB ve srovnání s pacienty trpícími AD lépe skórují v testech verbální paměti a hůře v testech vizuospeciální orientace
- Poměrně rychle progredující typická mentální deteriorace (snížení inteligence) je patrně nejtypičtější příznakem DLB, který ji odlišuje od jiných typů demencí
 - o Progrese vede poměrně rychle ke globální demenci, a to v časovém horizontu spíše měsíců než let
 - o Nejcharakterističtější iniciálním příznakem DLB bývá izolovaná porucha exekutivních funkcí nebo porucha verbální fluence pro kategorie předmětů a písmena
- Řada pramenů uvádí (vedle nápadných vizuálních a sluchových halucinací) jako typické psychiatrické příznaky DLB i bludy nebo apatii a anxieta
 - o Tyto příznaky mohou být dokonce prvními, které přivedou nemocného k lékaři
- Extrapiramidová nebo spíše motorická parkinsonská symptomatika se manifestuje prvními motorickými příznaky až během průběhu onemocnění
 - o Ze zvyklých příznaků je u pacientů s DLB nejčastěji nacházena rigidita a bradykineze, dysfonie a poruchy chůze (pomalá, šouravá, malými krůčky)

- Porucha spánku je extrémně důležitým příznakem pro diferenciální diagnózu neurodegenerativních onemocnění
- Autonomní porucha u DLB je reprezentována nejčastěji ortostatickou hypotenzí s hypersenzitivitou karotického sinu
 - Projevuje se pocity nejistoty v prostoru, „stavy na omdlení“, presynkopami nebo přímo synkopami s pádem, samotnými pády bez ztráty vědomí
- Pokud srovnáme DLB s nejčastější neurodegenerativní demencí, AD, je progrese DLB rychlejší a délka přežití (od stanovení diagnózy k exitu) je u DLB kratší

Diagnóza a diferenciální diagnóza

- Při snaze o rozlišení jednotlivých fenotypů LBD je z diferenciálně diagnostického hlediska nutno zdůraznit vzájemný vztah parkinsonské symptomatiky a demence
 - Arbitrárně bylo stanoveno, že pokud se demence objeví do 12 měsíců po manifestaci parkinsonské symptomatologie, je nutno pomýšlet spíše na DLB než na PDD

29. Atypický parkinsonismus (obecné charakteristiky, klinické jednotky, hlavní patologické nálezy, klinický obraz, diagnostika a léčba)

- Parkinsonský syndrom rozdělujeme následujícím způsobem:
 - o Neurodegenerativní
 - Nemoc s Lewyho tělísky a její spektrum
 - Idiopatická (sporadická) a familiární Parkinsonova nemoc
 - Parkinsonova nemoc s demencí (PDD)
 - Demence s Lewyho tělísky (DLB)
 - Atypický parkinsonismus
 - Multisystémová atrofie (MSA)
 - Progresivní supranukleární paralýza (PSP)
 - Kortikobazální degenerace (CBD)
 - o Sekundární
 - Polékový parkinsonismus
 - Toxický parkinsonismus
 - Vaskulární parkinsonismus
 - Parkinsonismus při Wilsonově chorobě

Multisystémová atrofie (MSA)

- Jde o neurodegenerativní onemocnění, manifestující se několika poměrně typickými fenotypy:
 - o Striatonigrální degenerace
 - o Olivopontocerebelární atrofie
 - o Idiopatická ortostatická hypotenze – postižení centrální autonomní oblasti
- Podle toho, která symptomatika dominuje, jsou rozlišovány:
 - o MSA-P – dominující parkinsonská symptomatika
 - o MSA-C – dominující mozečková symptomatika

Výskyt a dědičnost

- MSA je dosud považována za sporadické onemocnění, přestože existuje nepochybně i ve familiární variantě
 - o Byly popsány rodiny s autosomálně dominantně i recesivně děděným onemocněním fenotypu MSA

Patologie nemoci

- MSA je řazena k alfa-synukleinopatiím (spolu s Parkinsonovou nemocí a demencí s Lewyho tělísky)
- Makroskopicky jeví mozkové struktury pacientů zemřelých v pokročilém stadiu nemoci zřetelné změny:
 - o Atrofie kmene
 - o Ztráta pigmentu v oblasti putamen a substantia nigra

- Atrofie mozečku s výraznějším rýhováním
- Celkově nižší hmotnost mozečkových a kmenových struktur
- Typické je postižení Onufova jádra v sakrální míše (v segmentech S2-S4), zodpovědné za klinickou poruchu sfinkterů
- Typickým rysem MSA je nález α -synuklein pozitivních oligodendroglálních cytoplazmatických inkluzí

Klinická manifestace a průběh

- Patrně nejtypičtější manifestací MSA je pozvolna progredující postižení charakteru autonomní dysfunkce doprovázené příznaky postižení dalších systémů CNS: extrapyramidového, cerebelárního a i pyramidového
- Obvyklým prvním příznakem bývá některý z příznaků motorických, většinou parkinsonský nebo mozečkový
- Z parkinsonských motorických příznaků nejčastěji vidáme hypokinézu nebo rigiditu
- Dominujícím příznakem pokročilého stadia nemoci bývá porucha chůze
- K projevům dystonie u MSA patří dále torticollis nebo anterocollis a dystonie, včetně raritně popsaného typu napodobujícího „risus sardonicus“
- Důležitým příznakem může být i porucha spánku v REM fázi, porucha mikce
- Kognitivně zůstává většina pacientů, kteří onemocní MSA, dlouhou dobu zcela intaktní

Diagnóza a diferenciální diagnóza

- Potíže mohou činit spíše extrémní manifestace jednotlivých fenotypů, kdy se MSA-P blíží svým klinickým obrazem idiopatické Parkinsonově nemoci a MSA-C hereditárním spinocerebelárním atrofiím
- Poněkud složitější je situace u MSA s dominantní autonomní poruchou
 - Obecně se jako marker přítomnosti autonomní dysfunkce užívá přítomnost ortostatické hypotenze, pro jejíž charakteristiku je používán bed-side test podle Thomase (pacient leží ve vodorovné poloze a je měřen TK a pulsová frekvence, po pětiminutovém ležení se pacient postaví a jsou ihned změřeny tytéž hodnoty vstojе, přičemž za projev ortostatické hypotenze je považován pokles systolického tlaku o 30 torr a diastolického o 15 torr spolu se vzestupem tepové frekvence o 15/min)
- U MSA-P v počátečním stadiu je to nepochybně především idiopatická Parkinsonova nemoc
 - Kognitivně zůstávají pacienti trpící MSA prakticky intaktní, takže odlišení od těch forem parkinsonismu, které mají jako součást klinického obrazu demenci, by nemělo být příliš obtížné
- U MSA-C fenotypu formy je nutno zvažovat především hereditární spinocerebelární ataxii (SCA)

Paraklinická diagnostická vyšetření

- Možnosti pomocných vyšetření při ověřování diagnózy MSA jsou bohužel omezené
- Ze zobrazovacích vyšetření mají určitý význam při ověřování diagnózy MSA pouze MR mozku a SPECT
- MR mozku – v T2
 - Atrofie putamen, středního mozečkové pedunkulu, pontu a/nebo mozečku
 - Hot cross bun sign v T2

Léčba a prognóza

- Léčba MSA je bohužel málo účinná a jen symptomatická
- U pacientů postižených MSA-P fenotypem mají dopaminergní preparáty jen omezený a krátkodobý efekt, u MSA-C bývají zcela bez efektu

Progresivní supranukleární paralýza (PSP)

Výskyt a dědičnost

- Výskyt PSP v populaci pacientů trpících parkinsonismem je odhadován mezi 7-12 %
- Choroba se poněkud více často vyskytuje u mužů

Patologie nemoci

- MA je u PSP typicky nacházena:
 - o Atrofie mezencefala a pontinního tegmenta + frontální lalok
 - o Dyskolorace v oblasti substantia nigra
- PSP je typickou tauopatií – patologickému obrazu dominují neurofibrilární klubka (NFT) v mozkové tkáni
 - o Podobné NFT u AD a CBD
- NFT jsou jako klíčový patologický diagnostický element vytvářeny z abnormálních bílkovinných formací – tau-proteinů, jejichž mikrostruktura je pro PSP typická
 - o Hyperfosforylovaný tauoprotein
- Neurochemicky je PSP charakterizována především významným snížením hladin dopaminu a kyseliny homovanilmandlové (metabolitu dopaminu)
- Avšak kromě zmíněné presynaptické léze nigrostriatálního dopaminergního systému je u PSP patrna i léze postsynaptická
 - o Znamená to, že u PSP dochází k závažnému poškození postsynaptických dopaminergních receptorů obou tříd (D1-like i D2-like) v oblasti striata, což způsobuje resistenci PSP na léčbu dopaminergními preparáty a levodopou

Klinický obraz nemoci

- Historicky byla PSP charakterizována jako nemoc manifestující se parkinsonským syndromem s převahou axiální rigidity, posturální instabilitou s častými pády, okohybnými poruchami, kognitivním deficitem a demencí
- V roce 2009 publikovali Williams a Lees zásadní text, který nově zavedl chápání PSP jako tauopatie, která se může manifestovat pod obrazem několika odlišných fenotypů, které však všechny byly označeny jako pro PSP typické:
 - o Richardsonův syndrom (Richardson's syndrome)
 - o PSP-P (PSP – parkinsonism) a další

Richardsonův syndrom

- Je charakteristický *akcentovanou rigiditou, bradykinesou a hypokinezou axiálního svalstva* a téměř úplnou absencí rigidity a bradykineze končetin a třesu parkinsonského charakteru
- *Posturální instabilita* patří k velmi důležitým symptomům PSP – typická vrávoravá chůze „opilého námořníka“
- Pro PSP jsou charakteristické i *okohybné poruchy*:

- Nejtypičtější okohybnou poruchou u PSP je supranukleární porucha vertikálního pohledu směrem dolů nebo vzhůru (Parinaudův syndrom)
- Kromě toho je pro pacienta s PSP charakteristická retrakce horních víček
- *Bulbární příznaky*, které se mohou objevit v průběhu progresu nemoci, zahrnují mumlavý, chrčivý charakter řeči, daný dysartrií a dysfonií; přítomna bývá i dysfagie
- *Kognitivní deficit* u PSP je dalším charakteristickým znakem choroby
 - Po dobu 2–3 let od prvních příznaků je u pacientů patrný skutečně pouze kognitivní deficit, nikoliv rozsáhlá demence
 - Patognomickým příznakem je tzv. příznak tleskání, kdy pacient poté, co je vyzván, aby zatleskal, započne tuto činnost a ukončí ji až na pokyn vyšetřujícího (někdy i po docela dost dlouhé době)

PSP – P (PSP-parkinsonismus)

- U přibližně 10-15 % pacientů trpících PSP se nemoc manifestuje fenotypem připomínajícím Parkinsonovu nemoc, a to včetně bradykineze a rigidity končetin, klidového třesu a dobře patrné pozitivní odpovědi těchto příznaků na podání L-DOPA
- Zároveň u těchto pacientů nejsou přítomny příznaky typické pro klasickou formu PSP, (okohybné poruchy, charakteristická posturální instabilita s pády a příznaky bulbární)

Paraklinická vyšetření a jejich role v diagnóze PSP

- Z neurofyzilogických vyšetření je patrně nejvýznamnější *elektrookulografie*
 - Udává se, že kvalitně provedené elektrookulografické vyšetření je schopno diagnostikovat pacienty již v iniciálních stádiích nemoci
- Právě u pacientů s PSP, u kterých je zpomalení pohybu spojeno se zpomalením zpracování informace, má velký význam vyšetření *kognitivních evokovaných potenciálů*
- Ze zobrazovacích vyšetření se v diagnóze PSP uplatňují *CT, MRI, SPECT i PET*
 - Zřetelná atrofie mezencefala a v oblasti třetí komory rezultující v její zvětšení
 - Při vyšetření 123-IMP SPECT je u pacientů patrný hypometabolismus v oblasti frontálního kortexu a striata oboustranně
- Jediným vyšetřením, které může in vivo diagnózu prokázat, je mozková biopsie

Klinická diagnostická kritéria PSP

- Postupně progredující onemocnění
- Začátek ve věku 40 a více let
- Obrna vertikálního konjugovaného pohledu
- Zpomalené vertikální sakády a významná posturální instabilita s pády během prvního roku průběhu nemoci

Léčba PSP

- V současné době existuje pouze málo účinná paliativní léčba choroby
- Přesto že je známo, že u pacientů s PSP je odpověď na levodopu pouze dočasná a mizející, je prakticky všem pacientům podávána
- Symptomaticky jsou v léčbě jednotlivých symptomů PSP užívána oftalmologika (ve snaze zabránit tzv. syndromu suchého oka), botulotoxin, antidepressiva, ataraktika

Kortikobazální degenerace

- Současný koncept kortikobazálních poruch totiž zavádí dva termíny:
 - o Kortikobazální syndrom (CBS) je označení pro komplex symptomů, které ukazují na postižení kortexu a subkortikální šedi jedné hemisféry
 - o Kortikobazální degenerace (CBD) je potom jedna z možných příčin manifestace kortikobazálního syndromu
- Z klinicko-patologického hlediska se jedná o sporadické onemocnění, které je typickou tauopatií, kdy je v kortexu, subkortexu i gliálních buňkách nacházena akumulace mikrotubulárních tau proteinů
- Důležité je, že tyto změny jsou patrné pouze ve strukturách jedné hemisféry
- CBS je považována za sporadické onemocnění

Patologie CBD

- Patologický nález je pro CBD charakteristický:
 - o Kortikální degenerativní proces, který působí jednostrannou kortikální atrofii
 - o Neuronálním úbytkem spolu s neuronální achromázií (barvoslepostí) a gliózou v oblasti pars compacta substantia nigra
- Typické je, že postižené buňky v této oblasti obsahují intraneuronální inkluze tau-proteinu, většinou fibrilárního charakteru
- Makroskopicky je na mozku nacházena jednostranná kortikální atrofie, která je typicky lokalizována na straně kontralaterální klinické symptomatologii
 - o Stejně tak je v oblasti příslušné hemisféry patrné zvětšení postranní komory
- Mikroskopické zkoumání odhalilo významný neuronální úbytek v postižené kortikální oblasti, spolu s vymizením normálních kortikálních vrstev a značnou fibrilární gliózou
 - o Přetrvávající neurony a astrocyty obsahují depozita tau-proteinů

Klinický obraz nemoci

- Začátek klinických příznaků je popisován nejčastěji ve věku vyšším než 50 let
- Všechny fenotypy CBD se vyznačují unikátní kombinací unilaterálního parkinsonského syndromu (bez klidového třesu) s nejvíce vyjádřenou hypokineziou a rigiditou spolu s příznaky poruchy kortikálních funkcí z hemisféry kontralaterální ke straně parkinsonské symptomatologie
- Společně s poruchou svalového tonu je na postižené končetině přítomna i apraxie
 - o Zpočátku se projevuje neobratností končetiny, postupná progrese pak mění tyto příznaky do obrazu plně vyvinuté ideomotorické apraxie, kdy pacient není schopen ani spontánního pohybu ani pohybu podle pokynu
- Jako kortikální symptomatika se u pacientů s CBD mohou vyskytnout tyto poruchy:
 - o „Alien hand“ nebo „alien limb“ je příznak, kdy pacienti o své takto postižené končetině hovoří jako o „cizí“, při bližším vyšetření je patrné, že všechny pohyby, které postižená končetina vykonává, jsou spontánní, a jsou prakticky neovlivnitelné jakýmkoliv duševním úsilím pacienta
 - o Zrcadlové pohyby („mirror movements“) se manifestují jako mimovolní pohyb, který vykonává končetina na opačné straně těla než končetina vyšetřovaná, která provádí pohyby spontánní nebo na pokyny vyšetřujícího
 - o Porucha citivosti, fatické poruchy spolu s dalšími poruchami symbolických funkcí (alexie, agrafie, agramatismus, amusie...)

- Třes je možno označit za poměrně běžný příznak CBD
 - Je zásadně odlišný od klidového parkinsonského třesu – kortikální třes je většinou posturální a akční, pohybem se akcentuje, naopak jej uvedení končetiny do klidu mírní
- Okulomotorická apraxie je porucha iniciace sakád, přičemž rychlost a amplituda sakád jsou zachovány

Paraklinická a laboratorní diagnostika

- Zásadní význam mají vyšetření zobrazovací, která (zejména MRI) mohou prokázat zřetelnou jednostrannou kortikální atrofii spolu s jednostranným zvětšením postranní komory
 - SPECT a PET za pomoci odpovídajících ligand prokáží jednostranné postižení kortikálního metabolismu, stejně tak PET vyšetření za použití 18 - fluorodopy může prokázat unilaterální poruchu v oblasti nigrostriatálních projekcí
- Význam neurofyzilogických vyšetření je omezený
- Výsledky všech rutinních laboratorních testů biochemických a imunologických parametrů krevního séra a krevních elementů bývají u pacientů s CBD zcela normální

Terapie

- Léčba CBD je záležitost spíše neradostná – levodopa naopak většinou provokuje rozvoj těžkého a rezistentního dyskinetického syndromu, dopaminergní agonisté jsou zcela bez efektu
- Většina léčebné péče u pacientů s CBD musí být tedy směřována spíše do oblasti ošetrovatelské, kdy lze promyšlenými opatřeními alespoň zpříjemnit neradostné období pacientova života

30. Frontotemporální demence (obecná charakteristika, klinické varianty, diagnostika, léčba)

- Frontotemporální demence (FTD) je neurodegenerativní onemocnění charakterizované progredující atrofií frontálních a/nebo temporálních laloků
- Jedná se o heterogenní klinický syndrom zahrnující:
 - o Behaviorální variantu FTD (bvFTD)
 - o Primární progresivní afázi (PPA)
- Klinicky jsou frontotemporální demence charakterizovány behaviorálními změnami, poruchami exekutivních funkcí a řeči, které mohou být již v časném průběhu onemocnění doprovázeny příznaky onemocnění motoneuronu či parkinsonismem
 - o Klinický syndrom, charakterizovaný progredující afázií, apraxií a behaviorálními změnami spojenými s atrofií frontálních a temporálních laloků
- Každý ze syndromů FTD je charakterizován specifickým nálezem atrofie při zobrazení mozku

Epidemiologie

- FTD představuje třetí nejčastější příčinu neurodegenerativních demencí po Alzheimerově nemoci a demencí s Lewyho tělisky

Patologické aspekty frontotemporálních demencí

- Základní histopatologický obraz FTD je označován jako frontotemporální lobární degenerace (FTLD)
- FTLD je charakterizovaná selektivní atrofií frontálního a temporálního kortexu, s úbytkem neuronů, gliózou a spongiózou povrchových vrstev
- Termín Pickova nemoc je vyhrazen pouze pro ty případy FTLD, u nichž se zobrazí intraneuronální argyrofilní inkluze, tzv. Pickova tělíska
- FTLD-tau je nejčastější variantou FTLD
 - o Inkluze, které lze nalézt v rámci FTLD-tau, zahrnují Pickova tělíska lokalizované ve frontálním a temporálním kortexu, v hipokampu a subkortikálních jádrech

Genetické aspekty frontotemporálních demencí

- Pozitivní rodinnou anamnézu lze nalézt u 30-50 % pacientů s bvFTD
- Z genetického hlediska je FTLD také značně heterogenní jednotkou; poměrně recentně bylo popsáno několik mutací

Klinický obraz frontotemporálních demencí

- Obecně jsou v klinických obrazech FTD přítomny významné rozdíly v závislosti na pravostranném nebo levostranném postižení:
 - o Dominující *pravostranná* atrofie – emočně odtažití, často mají narušeny rodinné vztahy a trpí poruchami chování
 - o Dominující *levostranné* postižení – poruchy řeči a jazyka
- bvFTD (behaviorální varianta) je nejčastěji se vyskytujícím syndromem v rámci FTD

- Dominujícím klinickým znakem bvFTD jsou poruchy chování
- Jelikož časně neurodegenerativní změny postihují především limbický systém, patří k počátečním symptomům zejména sociální disinhibice, snížená motivace, apatie a ztráta empatie
- Primární progresivní afázie (PPA) je porucha řeči a jazyka zahrnující poruchu schopnosti mluvit, číst, psát a rozumět tomu, co jiní říkají
 - Jde o příznaky asociované s časnou atrofií temporálního laloku
 - Diagnostika PPA by měla být prováděna v několika krocích:
 - Nejprve by měl pacient splňovat základní charakteristiku PPA – přítomnost postižení jazykových funkcí limitujících jeho každodenní životní aktivity
 - Následně by měly být posouzeny hlavní jazykové domény, které zahrnují tvorbu slov, opakování, porozumění významu slov, čtení...
 - Nakonec by měla být na základě specifických řečových a jazykových projevů charakteristických pro jednotlivé subtypy určena klinická varianta PPA
- Atypický parkinsonismus u frontotemporálních demencí
 - Behaviorální poruchy i poruchy řeči jsou u FTD poměrně často doprovázeny motorickou symptomatikou, zejména parkinsonismem a/nebo příznaky postižení horního a dolního motoneuronu

31. Huntingtonova nemoc a choreatická onemocnění (etiopatogeneze, klinické obrazy, diagnostika a léčba)

Chorea

- Choreatické dyskineze jsou mimovolní, kontinuální, nepravidelné pohyby různých částí těla většinou s akrální převahou
- Pohyby bývají krátké a rychlé, přichází chaoticky a jsou nereprodukovatelné
- Vzniká důsledkem poškození striata
- Za variantu chorey považujeme balismus, charakterizovaný prudkými pohyby většího rozsahu vycházejícími z proximálních segmentů končetin

Huntingtonova nemoc

- Huntingtonova nemoc (HN) je neurodegenerativní onemocnění charakterizované následující triádou:
 - o Motorické příznaky
 - o Kognitivní deficit progredující až do obrazu demence
 - o Psychiatrické/behaviorální příznaky

Etiopatogeneze

- Podstatou onemocnění je zmnožení trinukleotidu CAG na 5' konci genu kódujícím protein huntingtin
 - o Gen je lokalizován na krátkém raménku 4. chromozomu
- Procesem translace je podle CAG trinukleotidů vytvářena polyglutaminová doména v proteinu huntingtinu
 - o Tato je u zdravých lidí normálně tvořena 11-34 glutaminovými zbytky, u pacientů s HCH je jich více než 36
- S narůstající délkou polyglutaminové domény dochází ke změnám vlastností proteinu, vzniká tzv. struktura skládaného listu
- Degradaci proteinu se pak tvoří stabilní oligomery, které se akumulují v neuronech a vytváří nerozpustné intranukleární inkluze

Patofyziologie

- V časných fázích nemoci dochází k úbytku GABA ve striatu, který je zapojen do nepřímé motorické dráhy bazálních ganglií
 - o Důsledkem je rozvoj choreatických mimovolních pohybů
- S další progresí dochází k úbytku i neuronů obsahujících GABA a substanci P, zapojených do přímé motorické dráhy
 - o Důsledkem je pak utlumení až úplné vymizení chorey, rozvoj dystonie a později parkinsonského syndromu
- Narušení striata vede u HN vede k rozvoji psychiatrických a kognitivních poruch

Něco málo ke genetice

- AD onemocnění s úplnou penetrací u jedinců, kteří mají v genu pro huntingtin 40 a více CAG repetit a neúplnou penetrací u jedinců s 36-39 CAG repetitci

- Nositelé 27-35 repetitivních samých neuronemocných, nicméně hrozí riziko expanze trinukleotidů do patologických hodnot v další generaci při paternálním přenosu

Klinický obraz

- Jednou z nejdůležitějších determinant rozhodujících o době nástupu klinických příznaků je počet CAG repetitivních
 - o S větším množstvím repetitivních je nástup příznaků časnější
- Podle věku nástupu prvních příznaků rozlišujeme 3 formy onemocnění:
 - o Klasická
 - o Juvenilní
 - o Pozdní (tzv. „late onset“)
- U klasické formy (90 %) se první příznaky se objevují nejčastěji mezi 35. - 50. rokem a objevují se příznaky motorické, psychiatrické i behaviorální
 - o Typickým motorickým příznakem je chorea, která se objevuje již v časných fázích onemocnění
 - Chorea je generalizovaná, postihuje hlavu, krk, trup i končetiny
 - V průběhu let se nejprve zesiluje, po několika letech ale začne slábnout, v pokročilé fázi nemoci dominuje dystonie, následně rigidita a akineze
 - o Dalším z motorických příznaků je narušení volní hybnosti způsobující nešikovnost a poruchu koordinace pohybů, což spolu s choreou vede k selhávání v běžných denních aktivitách
- Typickým psychiatrickým projevem HN jsou změny osobnosti
 - o Apatie, nedostatek zájmu, typická je také zvýšená iritabilita, agresivita
 - o V časných stádiích nemoci dominují izolované kognitivní deficity, především poruchy exekutivních funkcí, pozornosti, učení, vizuospaciálních funkcí a zpomalení psychomotorického tempa
 - S progresí onemocnění dochází k rozvoji demence, která je subkortikálního typu
- Juvenilní forma neboli primární Westfalova varianta (5 %) dosahuje prvních příznaků onemocnění již před 20. rokem věku
 - o Typické jsou poruchy chování a poruchy intelektu, spolu s motorickými příznaky způsobuje nezvládnutí školních/pracovních povinností
 - o Motorické symptomy představuje hypokineza, rigidita a dystonie, rychle progredující porucha stability a chůze
 - o Choreatické dyskineze, typické pro klasickou formu, se u juvenilní formy nevyskytují vůbec
- U pozdní (tzv. „late onset“) formy (5 %) se první příznaky objevují po 60. roce věku
 - o Tato forma onemocnění se ve většině případů manifestuje motorickými příznaky
 - o Kognitivní deficit je na počátku popisován jen asi u třetiny pacientů
 - o U pozdní formy HN může být problém s diagnostikou:
 - Pokud není prvním příznakem chorea, pak se na HN často nemyslí
 - Sami pacienti často považují poruchu paměti a narušení motorických funkcí za přirozený projev stárnutí a nevyhledají lékaře

Diagnostika

- Pomocné vyšetřovací metody by měly být provedeny ještě před vlastním genetickým testováním k vyloučení jiného onemocnění manifestujícího se obdobnými příznaky jako HN
- MR mozku – typickým nálezem u HN je atrofie striata
- Psychologické vyšetření – v počínajících fázích onemocnění je kognitivní deficit často zjištěn až podrobným neuropsychologickým vyšetřením
- Nejdůležitějším diagnostickým nástrojem u HN je genetické testování a rozlišujeme:
 - Diagnostický test
 - U pacientů s příznaky k potvrzení/vyloučení diagnózy.
 - Prediktivní/presymptomatický test
 - U osob v riziku HN, tedy u příbuzných pacientů
 - Prenatální test
 - Testování z provedené amniocentézy nebo biopsie choriových klků u těhotné ženy trpící HN
 - Preimplantační test
 - Vázán na metodu umělého oplodnění
 - Cílem je implantovat pouze embrya, u kterých byla vyloučena přítomnost mutace pro HN

Terapie

- Léčba HN je pouze symptomatická
- Choreu tlumíme antipsychotiky (neuroleptiky), které blokují postsynaptické dopaminové receptory ve striatu
 - Výhodou těchto léků je i ovlivnění iritability, agresivity a psychotických příznaků, nevýhodou je možné prohloubení apatie
 - Nejčastěji se užívá tiaprid nebo risperidon
 - Choreatické dyskineze může tlumit i klonazepam
- Psychiatrické projevy – ke zklidnění agresivity a iritability využíváme v akutních případech benzodiazepiny, poté nasazujeme atypická neuroleptika

Chorea minor Sydenhami

- Sydenhamova chorea je komplikací nákazy β -hemolytickým streptokokem skupiny A
- Je neurologickým příznakem revmatické horečky
- Jedná se o celosvětově nejčastější choreu vůbec, etiologicky se předpokládá zkřížená tvorba protilátek proti neuronům striata
- Prvními příznaky jsou drobné mimovolní rychlé pohyby především v obličeji a na horních končetinách, postupně se rozvíjí generalizovaná chorea
- Současně je přítomna dysartrie, celková hypotonie svalstva, někdy i epileptické záchvaty
- Typický je výskyt neuropsychiatrických symptomů (obsedantně-kompulzivní chování, změny osobnosti, podrážděnost nebo apatie, nesoustředěnost, úzkost)
- V léčbě se doporučuje penicilin, symptomatická léčba
 - K ovlivnění dyskinez se doporučuje valproát nebo karbamazemin
 - U perzistující chorey nereagující na symptomatickou léčbu lze zahájit imunomodulační léčbu kortikoidy

Chorea v těhotenství

- Chorea v těhotenství může být dvojího typu:
 - Chorea in graviditate
 - V prvním trimestru těhotenství a jde pouze o časovou koincenci těhotenství a Sydenhamovy chorey
 - Chorea gravidarum
 - Po 1. trimestru (většinou ve 3. trimestru), patofyziologicky se předpokládá senzitivizace dopaminových receptorů hormonálními vlivy

32. Amyotrofická laterální skleróza (etiopatogeneze, klinický obraz, diagnostika, diferenciální diagnostika a léčba)

- ALS řadíme do skupiny progresivních neurodegenerativních onemocnění, které jsou charakteristické postižením motorického systému
 - o Do této skupiny řadíme ještě spinální muskulární atrofii (SMA)
- Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je nejčastější formou onemocnění motoneuronu, charakterizovaná degenerací horního i dolního motoneuronu
- Hlavní neuropatologické změny zahrnují:
 - o Ztrátu motoneuronů v předních rožích míšních a mozkovém kmeni
 - o Degeneraci kortikospinálního traktu
 - o Ztrátu pyramidových neuronů primárního motorického kortexu
- Společným rysem s ostatními neurodegeneracemi je hromadění proteinových agregátů v degenerovaných neuronech a glii
- U většiny pacientů s ALS byl prokázán jaderný RNA-protein TDP-43

Epidemiologie

- Onemocnění je častější u mužů mezi 65-70 lety
- 85-90 % je sporadických forem, 10-15 % je familiárních forem

Patofyziologie

- Na neurodegeneraci se mohou podílet specifické rysy motoneuronů (postmitotické buňky neschopné se dělit a ubývající s věkem)
- Patří mezi největší buňky nervového systému, a mají proto značné energetické nároky na vysoký obsah proteinu v neurofilamentech, jejichž relativní nadbytek zvyšuje zranitelnost těchto buněk
- V patogenezi ALS je zapojena i glutamát indukovaná excitotoxicita
 - o Glutamát je hlavní excitační neurotransmiter v CNS s vazbou na NMDA a AMPA receptory na postsynaptické membráně
 - o Defekt v metabolismu, transportu nebo uchovávání glutamátu má excitotoxický účinek na neurony
 - o Nadměrná aktivace těchto receptorů glutamátem vede k vysoké koncentraci glutamátu → prolongovaná depolarizace membrány neuronu, zvýšení koncentrace Ca, poruchu homeostázy s aktivací lytických enzymů, produkci volných radikálů a buněčnou smrt
- Buňky jako astrocyty a mikroglie mohou také přispět k degeneraci cestou sekrece neurotoxických mediátorů a modulací exprese glutamátových receptorů
- U většiny pacientů byl jako hlavní komponenta cytoplasmatických proteinových agregátů rozpoznán TDP-43

Klinické fenotypy a průběh ALS

- ALS se dnes považuje za velmi variabilní onemocnění a v současnosti rozlišujeme 8 fenotypů
 - o Spinální fenotyp

- Počátek příznaků na končetinách a s kombinací postižení horního a dolního motoneuronu – nejčastější (70 %)
- Bulbární fenotyp
 - Počátek příznaků v bulbární oblasti manifestující se poruchou řeči a polykání a k rozvoji končetinové symptomatiky dochází až později v průběhu onemocnění – 25 %
 - Progresivní svalová atrofie s čistým postižením dolního motoneuronu
 - Primární laterální skleróza s čistým postižením horního motoneuronu
 - *A další...*
- ALS má nejčastěji fokální začátek, s převahou postižení distálních svalů, pacienti si stěžují na neobratnost, obtíže při zapínání knoflíků, odemykání dveří, šití
- Na dolních končetinách je prvním příznakem často tzv. „padavá“ noha (neschopnost zvednout nohu)
- S postupnou atrofizací svalstva a svalovou slabostí se v nich objevují fascikulace
- Mezi bulbární příznaky patří dysfagie, dysartrie, atrofie a fascikulace jazyka
- Postižení respiračních svalů vede k hypoventilaci a hyperkapnii a časným ranním bolestem hlavy, a postupně k respiračnímu selhání, které je také příčinou smrti pacientů s ALS
- Postižení dolního motoneuronu zahrnuje fascikulace, svalové atrofie, v bulbární oblasti atrofie svalů jazyka, fascikulace, slabost patra, nasolalií a chrapot
- Doba přežití od stanovení diagnózy je přibližně v 50 % do 30 měsíců

Diagnostika

- Diagnostická kritéria:
 - *Pozitivní* – léze periferního i centrálního motoneuronu a progres v čase
 - *Negativní* – chybí sfinkterové poruchy, poruchy očních pohybů a významnější kognitivní deficit
- Pomocné vyšetřovací metody:
 - Při EMG nacházíme normální senzitivní akční potenciály, motorické vedení je zpočátku v normě, později vykazuje známky axonální ztráty, v jehlové EMG je typická přítomnost denervačních a reinervačních projevů (fibrilace, fascikulace, pozitivní ostré vlny) v těchto místech:
 - Mozkový kmen (svaly jazyka, m. masseter)
 - Oblast hrudní míchy (paraspinální a břišní svaly)
 - Oblast krční
 - Oblast lumbosakrální
 - Hlavní význam MRI zobrazovacích metod spočívá ve vyloučení jiné patologie.
 - Na MRI jsou popisovány T1 hyperintensity v anterolaterální části krční míchy a intrakraniálně u pacientů s predominantním postižením horního motoneuronu
 - V době, kdy pacienti splňují El Escorial kritéria, jsou často již v pokročilém stadiu nemoci, a proto se současný výzkum zaměřuje na hledání biomarkerů v likvoru, které by pomohly stanovit diagnózu již v časných stádiích
 - V této souvislosti se nejčastěji vyšetřuje výskyt neurofilament v likvoru, zejména těžké řetězce, které jsou u pacientů s ALS zvýšené

Léčba

- Farmakologická – riluzol
 - Benzothiazolový derivát, inhibující uvolňování glutamátu na presynaptických nervových zakončeních
- Symptomatická:
 - Velmi důležité je udržení dostatečné výživy
 - Při progresi bulbárních potíží s nemožností polykání se zavádí nazogastrická sonda nebo perkutánní gastrostomie
 - S progresí dechových obtíží je možné požádat o domácí přetlakovou plicní ventilaci, v terminálním stadiu je již však nutné znát předchozí přání nemocného, který má právo odmítnout dechovou podporu

Nonmotorické příznaky ALS:

- Amyotrofická laterální skleróza byla dlouho považována za neurodegenerativní onemocnění postihující pouze motorické neurony, dnes je však zřejmé, že mohou být poškozeny i další systémy, a ALS se tak stává multisystémovým onemocněním
- Často se setkáváme s kognitivním deficitem (splňující kritéria frontotemporální demence) či s mírně vyjádřeným parkinsonským syndromem nereagujícím na léčbu levodopou (tzv. ALS-parkinsonismus), který je charakterizován především posturální instabilitou a pády nazad

Diferenciální diagnostika ALS:

- Cervikální myelopatie
 - V anamnéze jsou bolesti krční páteře, poruchy cití, kořenové bolesti, chybí bulbární příznaky a známky léze periferního motoneuronu bývají jen na HKK
- Spinobulbární svalová atrofie (Kennedyho choroba)
 - Jedná se o hereditární X vázané onemocnění
 - Je přítomna pomalu progredující slabost a svalové atrofie s fascikulacemi na končetinách a na jazyku
 - Chybí postižení centrálního motoneuronu

Spinální muskulární atrofie (SMA)

- Jde o skupinu hereditárních degenerativních chorob postihujících přední rohy míšní a motorická jádra hlavových nervů
- Rozlišujeme 5 typů SMA, jsou způsobeny mutací v SMN 1 genu na dlouhém raménku 5. chromosomu
- SMA 0 - prenatální:
 - Nejzávažnější forma, typická manifestace hned po narození výraznou svalovou slabostí, děti zmírají před dosažením 6 měsíců.
- SMA 1: (Werdnig-Hoffmann)
 - Zahrnuje většinu případů SMA
 - Symptomy jsou přítomny již při narození nebo v prvních měsících po narození
 - Klinicky je u těchto dětí svalová slabost, difuzní hypotonie, děti nejsou schopny sedu bez asistence, mají potíže s polykáním, mají narušen sací reflex a trpí respiračními komplikacemi
 - Smrt nastává následkem respiračního selhání většinou před dosažením druhého roku života

- SMA 2:
 - Symptomy se objevují mezi 6.-12. měsícem věku, charakteristická je svalová slabost, hypotonie, děti jsou schopné samostatného sedu, chůze jen s oporou
 - Doba přežití je do adolescence, příčinou smrti je opět respirační selhání
- SMA 3:
 - Symptomy se objevují po dosažení dvou let věku, významné je postižení zejména dolních končetin, je patrná skolióza, zkrácené šlachy a respirační komplikace
 - Chůze jsou děti schopné bez dopomoci
- SMA 4:
 - Vzácný typ, počátek příznaků je v dospělosti, klinické příznaky jsou podobné jako u SMA 3

33. Hereditární spastické paraparézy (obecná charakteristika, klinický obraz, diagnostika a léčba)

- Hereditární spastické paraparézy (HSP) jsou heterogenní skupinou dědičných neurodegenerativních onemocnění
- Hlavním klinickým příznakem je progredující spasticita dolních končetin
- Dědičnost je většinou autosomálně dominantní
- Existují formy:
 - o Nekomplikované (čisté) – pouze spinálním postižením
 - o Komplikované – asociované s dalšími příznaky (ataxie, mentální retardace, demence, extrapyramidové poruchy, zrakové či sluchové poruchy)
- Patologicky je hlavním znakem axonální degenerace, která je nejvýraznější v terminálních částech kortikospinálního traktu (maximálně v hrudní oblasti) a zadních provazců (maximálně v cervikomedulární oblasti)

Epidemiologie

- Komplikovaná forma je zastoupena asi v 10 %

Klinická klasifikace

- *Dle Hardingové* se HSP dělí na nekomplikované (též nazývány čisté) a komplikované
- U nekomplikovaných forem je neurologický deficit limitován na:
 - o Progredující spasticitu dolních končetin
 - o Hypertonický neurogení močový měchýř
- Komplikované formy jsou kromě progresivní spastické paraparézy asociovány s dalšími neurologickými abnormitami, které nelze přisoudit jinému onemocnění

Nekomplikovaná (čistá) hereditární spastická paraparéza

- Nejběžnější manifestací je porucha chůze, časté bývají pocity ztuhlosti DKK, v noci se mohou objevit crampi (křeče) zejména lýtkových svalů
- Ke zhoršení spasticity DKK, a tím i chůze, někdy dochází v průběhu zimních měsíců
- Až v 50 % se vyskytují poruchy močení, zejména při déletrvajícím průběhu nemoci
- Při klinickém vyšetření je typická spasticita s hyperreflexií a pozitivitou iritačních pyramidových jevů na dolních končetinách
 - o → Klasická porucha chůze s cirkumdukci a chůzí po špičkách
- Klinickým projevem je snížené vibrační cití nebo porucha polohocitu na DKK

Komplikovaná hereditární spastická paraparéza

- V případě komplikované HSP je spastická paraparéza pouze jedním z příznaků variabilního fenotypu a je asociována s různými neurologickými i jinými postiženími
 - o Atrofie optiku, retinopatie, katarakta, hluchota, extrapyramidové poruchy, ataxie, dysartrie, periferní neuropatie, demence, epilepsie a další
- Epilepsie asociovaná s HSP se může projevovat různými typy záchvatů, a to i v téže rodině

- Demence asociovaná s HSP se projevuje poruchou recentní paměti, pozornosti, snížením vnímavosti a postižením vizuomotorické koordinace
- Lze tedy předpokládat, že pro HSP je charakteristická demence subkortikálního typu

Diagnostika

- HSP by měla být považována za diagnózu per exclusionem
- *EMG a kondukční studie*
 - Tyto metody slouží k vyloučení jiných nemocí, a to zejména z okruhu onemocnění postihující motoneuron
 - Většinou nacházíme normální nález u nekomplikované HSP
- *Somatosenzorické (SEP) a motorické (MEP) evokované potenciály*
 - SEP snímané při stimulaci DKK mohou prokazovat zpomalení vedení zadními provazci nebo nízkou amplitudu až absenci snímaných potenciálů
 - Při MEP vyšetření jsou prodloužené centrální kondukční časy, případně až nevybavnost odpovědi při kortikální stimulaci k DKK
- *Magnetická rezonance (MR)*
 - MR míchy je většinou normální nebo s atrofií hrudní a krční míchy
 - MR mozku je normální
- *Vyšetření mozkomíšního moku*
 - U pacientů s HSP nacházíme obvykle normální likvorologický nález
- *Genetika*
 - Klinická heterogenita HSP je částečně odrazem heterogenity genetické

Terapie

- Léčba HSP je velmi svízelná, zatím neexistuje léčba, která by mohla odvrátit či zamezit progredující axonální degeneraci
- K dispozici je pouze symptomatická terapie umožňující léčit spasticitu nebo poruchy močení
- K léčbě spasticity lze použít baclofen, dantrolen, tizanidine nebo botulotoxin typu A
 - Botulotoxin se naváže se na membránu presynaptické části nervosvalové ploténky, dojde k internalizaci toxinu a rozštěpení transportního proteinu (SNAP 25 a syntaxin) → blokáce uvolnění synaptických vezikul s acetylcholinem do synaptické štěrbiny
 - Tímto mechanismem dojde k dlouhodobé bloádě neuromuskulárního přenosu (3–4 měsíce) a může být prodlouženo řízeným rehabilitačním programem
- Nenahraditelná je pravidelná fyzioterapie vedoucí ke zlepšení rozsahu pohybů a zachování svalové síly dolních končetin
- K ovlivnění imperativní mikce s urgencemi lze užít léky s anticholinergním působením