

Neurológia

PRE PRAX

2

2013

www.solen.sk

ISSN 1335-9592

ROČNÍK XIV.

HLAVNÁ TÉMA

- NEUROTRAUMATOLÓGIA

PREHĽADOVÉ ČLÁNKY

- EPILEPSIA U PACIENTOV SO SKLERÓZOU MULTIPLEX
- KETOGENNÍ DIETA
- BEHAVIORÁLNÍ KOMPLIKACE DOPAMINERGNI TERAPIE V POKROČILÉ FÁZI PARKINSONOVY NEMOCI

Z POMEDZIA NEUROLÓGIE

- MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY A LIEČBY DIABETICKEJ AUTONÓMNEJ NEUROPATIE

INFORMÁCIE Z PRAXE

- PARKINSONSKÝ SYNDROM U PACIENTA S DLOUHODOBOU PRACOVNÍ EXPOZICIÍ MANGANU
- NEUROMYOTONIE

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

LYRICA® ...

... pre komplexný manažment neuropatickej bolesti

- Rýchly nástup účinku
- významná redukcia bolesti
počas 2-7 dní vs. placebo^{1,2}
- Výhodný bezpečnostný profil
aj tolerabilita⁴
- Zlepšenie kvality života pacienta³

www.bezbolesti.sk

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

LYRICA 75 mg tvrdé kapsuly, LYRICA 150 mg tvrdé kapsuly, LYRICA 300 mg tvrdé kapsuly.

Každá tvrdá kapsula obsahuje 75 mg, 150 mg alebo 300 mg pregabalínu. **Indikácie:** Neuropatická bolesť: Liečba periférnej a centrálnej neuropatickej bolesti u dospelých. Epilepsia: Prídavná liečba u dospelých s parciálnymi záchvatmi s alebo bez sekundárnej generalizácie. Generalizovaná úzkostná porucha: Liečba generalizovanej úzkostnej poruchy (GAD = Generalised Anxiety Disorder) u dospelých. **Dávkovanie:** Rozsah dávkovania je 150 až 600 mg denne, podáva sa rozdelené v dvoch alebo troch dávkach. Neuropatická bolesť: 1. deň: 150 mg denne, ak je to potrebné, po 3 až 7 dňoch možno dávku zvýšiť na 300 mg denne a po ďalšom 7-dňovom intervale až na maximálnu dávku 600 mg denne. Epilepsia: 1. deň: 150 mg denne, ak je to potrebné, po 7 dňoch možno dávku zvýšiť na 300 mg denne a po ďalšom 7-dňovom intervale až na maximálnu dávku 600 mg. Generalizovaná úzkostná porucha: 1. deň: 150 mg denne, ak je to potrebné, po 1 týždni možno zvýšiť dávku na 300 mg denne, po ďalšom týždni na 450 mg, maximálnu dennú dávku 600 mg možno dosiahnuť až po ďalšom týždni. Ak sa musí liečba pregabalínom prerušiť, odporúča sa, aby sa to urobilo postupne počas minimálne 1 týždňa. U pacientov s poškodenou funkciou obličiek sa dávka musí znížiť individuálne podľa klirensu kreatinínu. Lyrice sa neodporúča používať u detí mladších ako 12 rokov a adolescentov kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti. Starší pacienti (nad 65 rokov) môžu vyžadovať zníženie dávky z dôvodu zníženej renálnej funkcie. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.

Osobitné upozornenia: U niektorých diabetických pacientov môže byť potrebné upraviť hypoglykemickú liečbu. Boli zaznamenané hlásenia o reakciách z precitlivosti vrátane prípadov angioedému. Liečba pregabalínom sa musí okamžite ukončiť, ak sa vyskytnú príznaky angioedému. Liečba pregabalínom sa dáva do súvisu so závratom a somnolenciou. Boli hlásené nežiaduce reakcie na zrak, vrátane straty zraku, rozmazaného videnia, mnohé boli prechodné. Po ukončení liečby pregabalínom boli u niektorých pacientov pozorované abstinenčné príznaky. Uvádzajú sa nasledujúce účinky: insómnia, bolesť hlavy, nauzea, úzkosť, hnačka, chripkový syndróm, nervozita, depresia, bolesť, potenie a závrat. Počas užívania pregabalínu alebo krátko po ukončení liečby pregabalínom sa môžu vyskytnúť krče vrátane epileptických záchvatov a záchvatov typu grand mal. Boli hlásené prípady kongestívneho srdcového zlyhávania najčastejšie u starších pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami počas liečby pregabalínom na neuropatickú indikáciu. Pri liečbe centrálnej neuropatickej bolesti v dôsledku poškodenia miechy sa zaznamenal zvýšený výskyt nežiaducich reakcií všeobecne, nežiaducich reakcií centrálnej nervovej sústavy a zvlášť somnolencie. Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady týkajúce sa zhoršenej funkcie dolného tráviaceho traktu, keď sa pregabalín podával spolu s liekmi, ktoré môžu spôsobovať obštipáciu, ako sú napr. opioídne analgetiká. Keď sa bude pregabalín užívať v kombinácii s opioídm, môžu sa zväziť opatrenia na predchádzanie obštipácii (zvlášť u žien a starších pacientov). Boli hlásené prípady nadmerného užívania liekov. Treba byť opatrný u pacientov s anamnézou nadmerného užívania drog. Boli hlásené prípady encefalopatie, hlavne u pacientov s pridruženými stavmi, ktoré môžu vyvolať encefalopatiu. Pacienti so zriedkavými dedičnými vrodenými poruchami galaktózy intolerance, lapačským deficitom laktázy alebo

glukózo-galaktózovou malabsorpciou, nesmú tento liek užívať. Metaanalýza štúdií s antiepileptikami ukázala zvýšené riziko samovražedných myšlienok a správania. **Interakcie:** nepozorovali sa žiadne klinicky relevantné farmakokinetické interakcie medzi pregabalínom a fenytoínom, karbamazepínom, kyselinou valproovou, lamotrigínom, gabapentínom, lorazepamom, oxycodónom alebo etanolom. Pri užívaní s perorálnymi kontraceptívmi noretisterónom a/alebo etinylestradiolom nemá vplyv na ich farmakokinetiku. Pregabalín môže zosilňovať účinky etanolu a lorazepamu. Po uvedení lieku na trh existujú hlásenia o respiračnom zlyhaní a kóme u pacientov užívajúcich pregabalín a iné lieky utlmujúce CNS. **Gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití pregabalínu u gravidných žien. Lyrice sa má užívať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Počas liečby pregabalínom sa dojčenie neodporúča. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** LYRICA môže vyvolať závraty a ospalosť, a preto môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté: závraty, somnolencia. Časté: zvýšená chuť do jedla, euforická nálada, zmätenosť, pokles libida, iritabilita, dezorientácia, insómnia, ataxia, porucha koordinácie, tremor, dyzartria, poruchy pamäti, porucha koncentrácie, parestézie, sedácia, porucha rovnováhy, letargia, bolesť hlavy, zahmlené videnie, diplopia, vertigo, sucho v ústach, obštipácia, vracanie, flatulencia, erektilná dysfunkcia, únava, periférny edém, pocit opitosti, edém, abnormálna chôdza, zvýšená hmotnosť. Menej časté: Nazofaryngitída, anorexia, hypoglykémia, halucinácie, panický atak, nepokoj, agitovanosť, depresia, depresívna nálada, kolísanie nálady, depersonalizácia, ťažkosti s vyhľadávaním slov, abnormálne sny, vzostup libida, anorgazmia, apatia, synkopa, stupor, myoklonus, psychomotorická hyperaktivita, strata chuti, dyskinéza, posturálne závraty, intenzívny tremor, nystagmus, kognitívne poruchy, porucha reči, hyporeflexia, hypotézia, amnézia, hyperstézia, pocit pálenia, poruchy videnia, opuch očí, defekty v zornom poli, zníženie zrakovej ostrosti, bolesti oka, astenopia, suché oči, zvýšená lakrimácia, hyperakúzia, tachykardia, AV blokáda 1. stupňa, sčervenanie, návaly horúčavy, hypotenzia, hypertenzia, dyspnoe, suchý nos, abdominálna distenzia, gastroezofageálna refluxová choroba, zvýšená salivácia, znížená citlivosť v ústach, papulózny exantém, hyperhidróza, svalové zŕškavy, opuch kĺbov, svalové kŕče, myalgia, artralgia, bolesti chrbta, bolesti v končatinách, svalová stuhnutosť, močová inkontinencia, dyzúria, oneskorená ejakulácia, sexuálna dysfunkcia, padanie, pocit napätia na hrudníku, asténia, smäd, bolesť, abnormálny pocit, triaška, zvýšená kreatínfosfokináza v krvi, zvýšené ALT, AST v krvi, trombocytopénia. Frekvencia nie je známa: agresivita, nevoľnosť, kŕče, strata vedomia, mentálne poškodenie, kŕče, nevoľnosť, strata zraku, keratitída, kongestívne srdcové zlyhávanie, predĺženie QT, pľúcny edém, opuchnutý jazyk, hnačka, nauzea, Stevensov-Johnsonov syndróm, pruritus, retencia moču, edém tváre, gynekomastia. Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis. **Balenie dostupné v SR: 56 kapsúl v blistroch.** Pred podaním lieku sa zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). **Dátum revízie textu:** Február 2012. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Veľká Británia. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Luxembourg SARL o.z., tel: +421-2-3355 5500. **Upravené podľa SPC schváleného ŠUKL 24.1.2012.**

Referencie: 1. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double blind, multicentre, placebo controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain*. 2005;115(3):254-63. 2. Freynhagen R, Busche P, Konrad C, et al. Effectiveness and time to onset of pregabalin in patients with neuropathic pain. *Schmerz*. 2006;20(4):285-2. 3. Mallison R, Tilke C, Brasser M, et al. Pregabalin bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen. *MW Fortschr Med*. 2007 (149 Jg.):S13-20. 4. LYRICA® SPC (EMA 17JUN2011)



PFIZER Luxembourg SARL,
Pribinova 25, 811 09 Bratislava, tel.: 02/33 55 55 00, fax: 02/33 55 54 99, www.pfizer.sk

LYRICA®
PREGABALIN

Rýchly nástup, nepretržitá kontrola

Vážené kolegyně a vážení kolegové,

Světlanu uklízí v nemocnici. Je mladá, hezká a usmívá se. Kdykoliv promluví, usměje se. Úsměv je konstantní součástí její komunikace. Má tendenci jej opětvat. Obvykle se neusmívám, když mne uklízečka s prachovkou v ruce vyháňá od počítače.

Všichni víme, že úsměv navozuje příjemnou atmosféru. Úsměv může být upřímný, nebo jenom zdvořilý, veselý nebo nucený – pokud není zlý, výsměšný, zlomyslný a ironický, provokuje k vstřícnosti. Někdy je používán jako nástroj – jistě i vy jste mnohokrát zaznamenali nacvičený úsměv prodejců, třeba léků. Netroufám si jej nazvat neupřímným, vždyť je součástí instrumentaria, které má vést k úspěchu, a ten si prodejce (či jiná profese) přeje upřímně.

Úsměv má svůj biologický kontext a biologickou podstatu. Kojenci se již velmi záhy, někdy už od 8. týdne, usmívají, v reakci nebo očekávaní příjemného. Okolí reaguje posílením pozitivní vazby k roztomilému dítětku. V matčině mozku se aktivuje dopaminergní systém odměny (1). Existuje záchvatový patologický smích a pláč bez emočního doprovodu, který není epileptického původu a souvisí s poruchou ponto-cerebelárních drah (2). Úsměv, při vyšší intenzitě smích, lze vyvolat elektrickou stimulací několika mozkových struktur. Těba anteriorního raménka capsula interna a nucleus accumbens u pacientů s obsedantně-kompulzivní poruchou (3). Stimulací několika temporálních struktur nebo orbitofrontálního kortexu lze vyvolat euforii, která může být spontánní anebo radostnou reakcí na zevní podněty. U pacienta s intracerebrálními elektrodami jsme pozorovali úsměv bez emočního doprovodu při rozšíření paroxysmální aktivity do cingula. Gelastické záchvaty (4) typické pro hypotalamické hamartomy či smích provokovaný hlubokou mozkovou stimulací okolí nucleus subthalamicus (4) svědčí pro to, že biologickým podkladem úsměvu, smíchu, dobré nálady či euforie, jsou rozsáhlé neuronální sítě, široce distribuované v kortexu i subkortikálně. Trochu jinou otázkou je, zda modulaci nálady lidí prostřednictvím arteficiální stimulace neotevíráme Pandořinu skříňku s následky, o jakých čteme v pokleslých sci-fi.

Úsměv má svůj civilizační kontext. V hanojském hotelu jsem pozoroval skupinu navzdajem se zdravících japonských byznysmenů. Hloubka úklonu byla úměrná šířce úsměvu. Prošedivělý důstojný muž se ukláněl a usmíval tím méně, čím byli zdravící mladší. Nejmladším jenom pokynul hlavou, zatímco oni se ukláněli po pás a ústa měli od ucha k uchu. Asi nejsem sám, kdo trpí alergií na úlisný úsměv s oslovením „my friend“, který doprovází nátlak na nákup čehokoliv v řadě zemí na jižním pobřeží Středozemního moře. Dobře známé rozesmáté Američany – při prvním setkání máte pocit, že jste nejlepší přátelé, za hodinu vás nepoznají. Jistě, jejich úsměv je konvenční, ale usnadňuje komunikaci a možná, že souzní s celkově optimistickým nastavením severoamerické společnosti. Když je poznáte lépe, usmívají se asi stejně často jako my. Nejenom konvence, i atmosféra, ve které žijeme, se odráží na výrazu našeho obličeje. Jako student, když jsem průvodcoval v cestovní kanceláři mládeže, bavil jsem se odhadováním národnosti podle výrazu v obličeji. Rusové byli vážní, Němci seriózní, Rakušané o něco méně, Italové jako by nezapomínali, že mají vypadat dobře... Neumím výrazy detailněji popsat, ale mé odhady měly vysokou úspěšnost. Skutečností ovšem je, že obličej nevnímáme izolovaně, díváme se na držení těla, chůzi... Na tel-avivském letišti nápadně kontrastovaly vzpřímené postavy nakrátko ostříhaných a sebevědomě se tvářících Izraelců od shrbených postav a klátivé chůze jejich aškenázských příbuzných z Evropy. Držení těla Izraelců asi odráželo jejich dlouhou vojenskou službu, výraz v obličeji třeba i to, že tato služba je riskantní a má smysl.

Exkurzi po světě úsměvů skončím tam, kde jsem začal – v mé pracovně na klinice. Světlanu, zeptal jsem se, na Ukrajině jste také uklízela? Ne, odpověděla, byla jsem servírkou. Proč nejste servírkou tady? Muž mi to zakázal. Řekl, že se příliš moc usmívám, Češi nejsou na úsměvy zvyklí...

Na vaše příspěvky se i s redakční radou s úsměvem těší

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc. – předseda redakční rady



Obrázek 1. Stovky kamenných úsměvů v kambodžském Angkor Vat. Na tomto obrázku jich je šest. Obrázek 2. Dva podobné úsměvy, každý znamená něco jiného. Dívka prostě pózuje, ví, že jí úsměv sluší. Portrét Maa má symbolizovat dobrotivost velkého vůdce, který s úsměvem hledí vstřícně zářné budoucnosti

Literatura

1. Lane Strathearn, et al. Read Montague. What's in a Smile? Maternal Brain Responses to Infant Facial Cues. Pediatrics. 2008; 122(1): 40–51.
2. Parvizi J, et al. Pathological laughter and crying – A link to cerebellum. Brain 2001; 124: 1708–1719.
3. Iltsham U Haq, et al. Smile and Laughter Induction and Intraoperative Predictors of Response to Deep Brain Stimulation for Obsessive Compulsive Disorder. Neuroimage. 2011; 247–S255.
4. Parvizi J, et al. Gelastic Epilepsy and Hypothalamic Hamartomas: Neuroanatomical Analysis of Brain Lesions in 100 Patients. Brain 2011; 134: 2960–2968
5. Krack P, et al. Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation. Mov Disord. 2001; 16: 867–875.

Neurologia pre prax

Ročník 14, 2013, číslo 2, vychádza 6-krát ročne

Dátum vydania: marec 2013

Časopis Neurologia pre prax vychádza v spolupráci so Slovenskou neurologickou spoločnosťou SLS.

Predseda redakčnej rady:

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.

Podpredseda redakčnej rady:

prof. MUDr. Pavel Traubner, PhD.

Redakčná rada:

prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.,
doc. MUDr. Vladimír Donáth, PhD.,
doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.,
prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.,
doc. MUDr. Otakar Keller, CSc.,
prof. MUDr. Peter Kukumberg, PhD.,
prof. MUDr. Egon Kurča, PhD.,
MUDr. Pavel Rössner, Ph.D.,
doc. MUDr. Jan Roth, CSc.

Širšia redakčná rada:

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc., prof. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.,
doc. MUDr. Ján Benetin, CSc., MUDr. David Doležal, Ph.D.,
MUDr. Miloslav Dvorský, PhD., prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc.,
MUDr. Jan Hadač, Ph.D., prof. MUDr. Eva Havrdová, CSc.,
doc. MUDr. Jakub Hort, Ph.D., MUDr. Jan Hromada,
prof. MUDr. Zdeněk Kadaňka, CSc., MUDr. Miroslav Kalina,
prof. MUDr. Vladimír Komárek, CSc., doc. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.,
prof. MUDr. Ľubomír Lisý, DrSc., doc. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.,
doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D., doc. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.,
doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc., doc. MUDr. Jarmila Szilasiová, Ph.D.,
prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., doc. MUDr. Peter Valkovič, PhD.

Vydavateľ:

SOLEN, s. r. o., IČO 35865211

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Sídlo vydavateľa a adresa redakcie:

SOLEN, s. r. o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava,
www.solen.sk, fax: 02/5465 1384, redakcia@solen.sk

Redaktorka:

Mgr. Miroslava Doubková,
02/5413 1381, 0911 900 599, doubkova@solen.sk

Grafická úprava a sadzba:

Ján Kopčok, kopcok@solen.sk

Obchodné oddelenie:

Renáta Kajanovičová,
02/54 65 06 47, 0910 902 599, kajanovicova@solen.sk

Predplatné na rok 2013:

Cena predplatného za 6 čísel na rok 2013 je 18 €
Časopis si môžete objednať na www.solen.sk,
e-mailom: predplatne@solen.sk,
faxom: 02/5465 1384

Vydavateľ v ČR:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

Redaktorka v ČR:

Zdenka Bartáková, bartakova@solen.cz

Všetky publikované články prechádzajú dvojistou recenziou.

Registrácia MK SR pod číslom EV 3577/09

ISSN 1335-9592

Časopis je indexovaný v Bibliographia Medica Slovaca (BMS).

Citácie sú spracované v CiBaMed.

Citačný index: Neurol. prax

Vybrané články z časopisu Neurologie pro praxi, ktorý vydáva spoločnosť Solen, s. r. o., Česká republika, sú vydávané v Slovenskej republike na základe licencie poskytnutej spoločnosťou Solen, s. r. o., Česká republika.

Spoločnosť Solen, s. r. o., Slovenská republika, má výhradné právo na publikáciu článkov z časopisu Neurologie pro praxi a z ďalších časopisov spoločnosti Solen, s. r. o., Česká republika. Akákoľvek časť obsahu Neurologia pre prax nesmie byť kopírovaná alebo rozmnožovaná s cieľom ďalšieho rozširovania akýmkoľvek spôsobom a v akejkoľvek forme (mechanickej, fotografickej, xerografickej či elektronickej) bez písomného súhlasu spoločnosti Solen, s. r. o., ako vlastníka autorských práv na území Slovenskej republiky. O zhotovovanie a zasielanie kópií stránok či jednotlivých článkov publikovaných v časopisoch spoločnosti Solen možno žiadať výlučne redakciu alebo spoločnosť Solen.

Vydavateľ nenesie zodpovednosť za údaje a názory autorov jednotlivých článkov či inzerátov.

Úvodné slovo

- 63 prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.
Úvodné slovo

Hlavná téma

Neurotraumatológia

- 68 prof. MUDr. Egon Kurča, Ph.D. – editor hlavnej témy
Neurotraumatológia – úvod k hlavnej téme
- 69 MUDr. Vilém Juráš, Ph.D., prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D.
Novinky v akutní péči o kraniocerebrální poranění
- 74 MUDr. Štefan Sivák, PhD., MUDr. Vladimír Nosál, PhD., prof. MUDr. Egon Kurča, PhD.
Súčasný názory na problematiku ľahkého mozgového poranenia
- 78 MUDr. Katarína Klobučníková, PhD., MUDr. Zuzana Čarnická,
MUDr. Petra Keményová, doc. MUDr. Branislav Kollár, PhD.
Posttraumatická epilepsia
- 82 prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., MBA, doc. MUDr. Olga Švestková, Ph.D.,
MUDr. Ondřej Navrátil, Ph.D.
**Kraniocerebrální poranění a možnosti následné neurorehabilitace
– popis problematiky a přehled literatury**

Ideálna kombinácia pre patogenetickú terapiu diabetickej polyneuropatie**NAJPRV****Thiogamma® Turbo-Set**

sol inf 10 x 50 ml/600 mg

Hotový infúzný roztok kyseliny tioktovej pripravený na i. v. podanie, s praktickým uškom na zavesenie fľaše a s nepriehľadným obalom na ochranu pred svetlom.

**POTOM****Thiogamma® 600 oral**

kyselina tioktová 600 mg

Filmom obalené tablety s rýchlou a uniformnou biologickou dostupnosťou.



Skrátená informácia o lieku: Thiogamma® Turbo-Set.

Liečivo a lieková forma: Jedna infúzna fľaša s obsahom 50 ml infúzneho roztoku obsahuje 1167,70 mg acidum thiocticum megluminovej soli (zodpovedá 600 mg acidum thiocticum). Indikácie: Liek sa používa na liečbu diabetickej polyneuropatie spojenej s poruchami citlivosti a bolesťou. Dávkovanie a spôsob podávania: Pri ťažkých poruchách citlivosti sprevádzajúcich ťažkú diabetickej polyneuropatiu sa podáva denne 600 mg kyseliny tioktovej (toto množstvo zodpovedá obsahu jednej infúznej fľaše Thiogamma Turbo-Set) po dobu 2-4 týždňov. Ďalšie informácie pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Thiogamma® Turbo-Set. Kontraindikácie: Liek je kontraindikovaný u pacientov s precitlivosťou na kyselinu tioktovú alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Poznámka: Deťom a mladistvým sa liek nepodáva pre nedostatok klinických skúseností. Nežiaduce účinky: Pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Thiogamma® Turbo-Set. Bezpečnostné opatrenia: Gravidita a laktácia: Všeobecnou zásadou farmakoterapie je, že liek sa počas gravidity a laktácie môže používať po dôkladnom vyhodnotení pomeru rizika a prínosu. Preto tehotné a dojčiacie ženy môžu podstúpiť liečbu kyselinou tioktovou, ak lekár zváži ich striktnú indikáciu, a keď reprodukčné toxikologické štúdie nepreukázali nežiaduci vplyv na fertilitu a skorý vývoj embrya a neexistujú sa u lieku embryotoxické vlastnosti. Nie je známe, či sa liek vylučuje do materského mlieka. Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje: Liek neovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Druh obalu a obsah balenia: 1 infúzna fľaša s obsahom 50 ml infúzneho roztoku a 1 ochranný svetlo neprepúšťajúci obal. 10 infúzných fľaš s obsahom 50 ml infúzneho roztoku a 10 ochranných svetlo neprepúšťajúcich obalov. Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Würwag Pharma GmbH & Co. KG, Böblingen, Nemecko. Registračné číslo: 87/0280/02-S. Dátum revízie textu: Jún 2010. Spôsob výdaja: Na lekársky predpis.

Skrátená informácia o lieku: Thiogamma® 600 oral.

Liečivo a lieková forma: Acidum thiocticum 600 mg v 1 filmom obalenej tablete. Indikácie: Poruchy citlivosti pri diabetickej polyneuropatii. Dávkovanie a spôsob podávania: Dospelým sa pri poruchách citlivosti pri diabetickej polyneuropatii podáva 1 filmom obalená tableta lieku Thiogamma 600 oral denne, toto množstvo zodpovedá odporúčanej dennej dávke 600 mg kyseliny tioktovej. Ďalšie informácie pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Thiogamma® 600 oral. Kontraindikácie: Thiogamma 600 oral je kontraindikovaný u pacientov s precitlivosťou na kyselinu tioktovú. Nežiaduce účinky: Nie je popísaný výskyt nežiaducich účinkov po užití lieku s obsahom kyseliny tioktovej. Avšak nie je možné vylúčiť výskyt nežiaducich účinkov, ktoré boli popísané po intravenóznom podaní kyseliny tioktovej aj po užití filmom obalených tabliet. Ďalšie informácie pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Thiogamma® 600 oral. Bezpečnostné opatrenia: Gravidita a laktácia: Nie sú dostupné údaje o bezpečnosti užívania lieku počas tehotenstva, preto liečba s liekom Thiogamma 600 oral môže počas tehotenstva pokračovať len po porade s lekárom. Nie je známe, či kyselina tioktová prechádza do materského mlieka. Počas laktácie sa liek neodporúča užívať. Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje: Liek neovplyvňuje schopnosť viesť motorové vozidlo a obsluhovať stroje. Veľkosť balenia: 30, 60, 90 alebo 100 filmom obalených tabliet. Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Würwag Pharma GmbH & Co. KG, Böblingen, Nemecko. Registračné číslo: 87/0348/98-S. Dátum poslednej revízie textu: Apríl 2012. Spôsob výdaja: Na lekársky predpis.

Pred predpísaním lieku si prečítajte prosím, Súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na www.sukl.sk, alebo na adrese:

Würwag Pharma GmbH & Co. KG, P. O. BOX 194, 830 00 Bratislava 3, tel. 02/4488 9920, info@worwag.sk, www.worwagpharma.sk, www.diabetik.sk

THIOINZ0213



TIMED Váš spoľahlivý partner...

Dantec™

MagVenture

RIMED 
For your peace of mind



Dantec keypoint G4



Dantec Focus portable



MagPro 100



Rimed Digi-Lite

TIMED s.r.o., Trnavská cesta 112, 821 01 Bratislava
Tel.: 02/482 09 540, Fax: 02/482 09 536, timed@timed.sk

Prehľadové články

- 86 MUDr. Zuzana Čarnická, MUDr. Katarína Klobučníková, PhD., MUDr. Pavel Šiarnik, MUDr. Lucia Krížová, doc. MUDr. Branislav Kollár, PhD., prof. MUDr. Peter Turčáni, PhD.
Epilepsia u pacientov so sklerózou multiplex
- 90 MUDr. Klára Brožová, MUDr. Jan Hadač, Ph.D.
Ketogenní dieta
- 93 MUDr. Kateřina Menšíková, MUDr. Igor Nestrašil, prof. MUDr. Ján Pavlov Praško, CSc.
Behaviorální komplikace dopaminergní terapie v pokročilé fázi Parkinsonovy nemoci

Z pomedzia neurológie

- 98 MUDr. Miriam Kozárová, PhD., MUDr. Mária Rašiová, PhD., prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, PhD.
Možnosti diagnostiky a liečby diabetickej autonómnej neuropatie

Informácie z praxe

- 104 MUDr. David Franc, MUDr. Petra Smolková, MUDr. Kateřina Menšíková, prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.
Parkinsonský syndrom u pacienta s dlhodobou pracovnou expozíciou manganu
- 107 MUDr. Jana Junkerová, MUDr. Vítězslav Novák
Neuromyotonie

Komentáre

- 111 doc. MUDr. Vladimír Donáth, CSc.
Komentár k článku Klobučníkovej K. a kol. „Posttraumatická epilepsia“

Odborné podujatia

- 112 doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.
XXIII. bratislavské postgraduálne dni detskej neurológie, 22. – 23. marca 2013, Bratislava

Referáty z literatúry

- 114 **Publikujeme v zahraničí**

Z histórie neurológie

- 115 MUDr. Kateřina Menšíková, prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., prof. MUDr. Ing. Petr Hlušík, Ph.D.
James Parkinson a jeho doba

Ďakujeme za podporu tohto čísla *Neurológie pre prax*:



Slovenská lekárska spoločnosť
Slovenská neurologická spoločnosť
Česká neurologická spoločnosť
Slovenská neuropsychiatrická spoločnosť
Neurologické oddelenie NsP Spišská Nová Ves, a. s., SVET ZDRAVIA
VNsP, a. s., Levoča
I. neurologická klinika a Centrum pro neurovědy
LF Masarykovy univerzity, Brno
Fond pomoci neurologicky chorým, n. f.
Mesto Levoča
prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.
prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.
MUDr. Miloslav Dvorák, PhD.
Spoločnosť SOLEN

vás pozývajú na



VII. pracovné dni neuropsychiatrie v Levoči

12. 9. – 14. 9. 2013
Mestské divadlo, Levoča

Hlavné témy

- **Neuropsychiatrické aspekty neurodegeneratívnych ochorení**
- **Neuropsychiatrické aspekty záchvatových ochorení**
- **Medikamentózne navodené neuropsychiatrické poruchy**
- **Akútne neuropsychiatrické stavy**
- **Neuropsychiatrické aspekty autoimunitných ochorení**
- **Neuropsychiatrické aspekty bolesti**
- **Sexuálne poruchy**
- **Klub abnormálnych pohybov**
- **Varia**

PRIHLÁŠKY NA PASÍVNU ÚČASŤ:

Zasielajte do 5. 9. 2013

- poštou na adresu: Lovinského 16, 811 04 Bratislava • e-mailom: kongres@solen.sk • faxom: +421 2 5465 1384
- cez stránku: www.solen.sk v sekcii Kongresy a semináre

Po prijatí prihlášky vám bude zaslaná zálohová faktúra s určeným variabilným symbolom.

Telefonické prihlásenie sa na podujatie nebude akceptované.

Registračný poplatok:

Vopred prihlásení **do 31. 7. 2013**: členovia SNeS – **50 €**, nečlenovia – **60 €**

Registrácia **od 1. 8. 2013** a na mieste: členovia SNeS – **65 €**, nečlenovia – **80 €**

PRIHLÁŠKY NA AKTÍVNU ÚČASŤ A ABSTRAKTY:

Zasielajte najneskôr do **30. 4. 2013** na adresu kongres@solen.sk, v kópii na patafrimm@post.sk a miloslav.dvorak@slovanet.sk,

alebo prostredníctvom stránky: www.solen.sk, v časti kongresy a semináre, kde nájdete registračný formulár. O zaradení

prihlasovanej práce medzi prednášky alebo do posterovej sekcie rozhodne na základe abstraktu programová komisia. Autori prijatých prác budú kontaktovaní organizátorom a informovaní o forme a požadovanom formáte prezentácie najneskôr do **31. 5. 2013**.

Prihlášku na podujatie nájdete na strane 68.

Organizátor: SOLEN, s. r. o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava

Ing. Monika Liedlová, tel.: 02/5413 1365, fax: 02/5465 1384, e-mail: kongres@solen.sk, www.solen.sk

Registrácia a ubytovanie: Marcela Bobeková, bobekova@solen.sk

Kontakt pre vystavovateľov: Renáta Kajanovičová, 0910 902 599, kajanovicova@solen.sk

odborný program podporili

generálny partner

Lundbeck



hlavní partneri

biogen idec



Neurotraumatológia

prof. MUDr. Egon Kurča, Ph.D. – editor hlavného tématu

Neurologická klinika Jesseniovej LF Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Martin

Neurol. prax 2013; 14(2): 68

Problematika neurotraumatológie je na prvý pohľad nezaujímavá a s minimálnymi novými poznatkami či už v diagnostike alebo terapii rôznych typov kraniocerebrálnych tráum. Starostlivosť o vážne poranenia hlavy a mozgu by mala byť vyhradená do kompletne vybavených neurotraumatologických pracovísk. V rámci diagnostiky sú štandardom vysokodokonalé zobrazovacie postupy (CT, MR) v súbehu s monitoringom základných systémových parametrov (EKG, pulzná oxymetria, krvný tlak, telesná teplota, laboratórne sérové parametre, centrálny venózný tlak, vodná a minerálová bilancia), ktoré umožňujú predikciu vývoja úrazu hlavy a mozgu a zvolenie adekvátneho konzervatívneho a/alebo chirurgického postupu. Ďalšími dôležitými sledovanými parametrami sú meranie intrakraniálneho tlaku a meranie cerebrálneho perfúzného tlaku. Relatívnou novinkou je monitorovanie ďalších tzv. lokálnych parametrov (monitoring tkanivovej oxymetrie, near-infrared spectroscopy, monitoring mozgového prietoku krvi a mikrodialýza mozgového tkaniva). Uvedené otázky vrátane interpretácie a významu jednotlivých monitorovacích možností ako aj spôsoby hodnotenia klinického neurologického stavu a CT monitoring rozoberá aktuálny článok autorov Juráš a Smrčka. Sivák et al. po-

dáva v druhom článku informácie o dnešných názoroch na ľahké poranenie mozgu (mild traumatic brain injury – MTBI). K MTBI radíme osoby s úrazom hlavy a s GCS v rozpätí 13–15 bodov. MTBI dnes už na mnohých pracoviskách nahrádza diagnostickú kategóriu otras mozgu (brain concussion). Problematika MTBI je v súčasnosti osobitne zaujímavá z pohľadu profesionálneho športu, a to obzvlášť v kontaktných disciplínach. Diagnostické kritériá MTBI, prognosticky rizikové faktory ako aj manažment tejto skupiny pacientov je obsahom článku. V závere je spomenutý z posudkového a forenzného hľadiska dôležitý postkomočný syndróm. Klobučníková et al. poskytuje v kompaktnom článku informácie o dnešných názoroch na včasnú a neskorú posttraumatickú epilepsiu ako aj na epileptické prejavy v hyperakútnej fáze kraniocerebrálnej traumy. Je to relatívne kontroverzná oblasť epileptológie, v ktorej sa niektoré radikálnejšie názory z pomerne nedávnej minulosti začínajú postupne obrusovať. Posledným príspevkom je práca autorov Smrčka et al. zaoberajúca sa komplexnou neurorehabilitáciou po úrazoch hlavy a mozgu (ale nielen po nich). Komplexná neurorehabilitácia je v našich krajinách relatívne nový pojem, ktorý zahŕňa rehabilitáciu v jej medicínsko-odbornom kontexte vrátane kognitívnych a emotívnych

procesov so zreteľom na kvalitu života. Rovnako sú jej obsahom sociálne, spoločenské a ekonomické aspekty, ktorých sofistikovaným využitím má byť dosiahnutá maximálne možná kvalita života poranených v čo najkratšom poúrazovom období pri spolupráci odborníkov z celého radu rôznych odborov (fyzioterapeut, neurológ, logopéd, afaziológ ...) a maximálna možná sociálna integrácia týchto osôb. Za zmienku stojí aj skutočnosť, že komplexná neurorehabilitácia je pojem, ktorý je v mnohých krajinách EÚ priamo zakotvený aj v legislatíve.

Záverom chcem poďakovať profesorovi Smrčkovi, ktorého považujem za spoluzostaviteľa a spolugaranta hlavnej témy neurotraumatológie 2013, bez ktorého ochoty a spolupráce by tento tematický blok nevznikol.

Všetkých čitateľov pozdravuje Egon Kurča

prof. MUDr. Egon Kurča, Ph.D.
Neurologická klinika Jesseniovej
LF Univerzity Komenského
a Univerzitnej nemocnice, Martin
Kollárova 2, 035 59 Martin
egonkurca@gmail.com

prihláška na podujatie

VII. pracovné dni neuropsychiatrie v Levoči

12. 9. – 14. 9. 2013, Mestské divadlo, Levoča

PRÍEZVISKO, MENO, TITUL (čitateľne): _____

☐ Aktivná účasť (do 30. 4. 2013)

☐ Pasívna účasť (do 5. 9. 2013)

ADRESA PRACOVISKA: _____

ADRESA PRE FAKTURÁCIU: _____

TEL., FAX: _____

E-MAIL (POVINNÝ): _____

IČO: _____

DIČ: _____

REG. Č. SLOVENSKEJ LEKÁRSKEJ KOMORY: _____

KONGRESOVÝ POPLATOK (zaškrtnite vhodnú kolónku):

☐ členovia SNeS do 31. 7. 2013 – **50 €**, od 1. 8. 2013 a na mieste – **65 €**

☐ nečlenovia do 31. 7. 2013 – **60 €**, od 1. 8. 2013 a na mieste – **80 €**

Mám záujem o ubytovanie: (v prípade záujmu Vás budeme neskôr kontaktovať):

☐ z 11. 9. na 12. 9. 2013

☐ z 12. 9. na 13. 9. 2013

☐ z 13. 9. na 14. 9. 2013

CHCEM BYŤ UBYTOVANÝ(Á) S: _____

Týmto dávam súhlas spoločnosti SOLEN, s. r. o., na spracovanie mojich osobných údajov, uvedených v tomto dokumente na účel spracovania prihlášok a rozosielanie informačných e-mailov v zmysle zákona č. 428/2002 Z. z. o ochrane osobných údajov a rovnako na poskytovanie údajov tretím osobám v zmysle zákona č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach. Tento súhlas je možné kedykoľvek odvolať písomnou formou.

Vyplnenú prihlášku prosíme zaslať na adresu organizátora poštou, mailom, faxom.

Organizátor: SOLEN, s. r. o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava, e-mail: kongres@solen.sk

Akceptujeme aj prihlášku cez web stránku spoločnosti SOLEN, s. r. o. na adrese: www.solen.sk v sekcii Kongresy a semináre.

Telefonické prihlásenie na podujatie nie je možné.

PODPIS: _____

Novinky v akutní péči o kraniocerebrální poranění

MUDr. Vilém Juráš, Ph.D., prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D.

Neurochirurgická klinika FN a LF MU Brno

V přehledné práci jsou podrobněji popsány možnosti současné akutní péče o kraniocerebrální poranění s důrazem na neuromonitoring. V první části je zmíněn monitoring základních systémových parametrů, jako je EKG, pulzní oxymetrie, krevní tlak, tělesná teplota, laboratorní monitoring, centrální žilní tlak a bilance tekutin z pohledu možného negativního vlivu jejich patologických hodnot na mozkovou tkáň. Ve druhé části jsou podrobněji popsány možnosti cerebrálního monitoringu s globálními monitorovacími parametry, jako jsou měření nitrolebečního tlaku a měření mozkového perfuzního tlaku a dále lokální monitorovací parametry, kam patří monitoring tkáňové oxymetrie, near-infrared spectroscopy, monitoring mozkového krevního průtoku a mikrodialýza mozkové tkáně. Popsána je rovněž metodika zavedení a interpretace některých monitorovaných hodnot. Je zmíněn i CT monitoring a hodnocení neurologického stavu. Bez možnosti neuromonitoringu není současná péče o těžká kraniocerebrální poranění možná a pro svou ekonomickou náročnost patří pouze do plně vybavených traumacenter.

Klíčová slova: neuromonitoring, poranění mozku, mozkový perfuzní tlak, tkáňová oxymetrie, near-infrared spectroscopy.

Craniocerebral injury news in acute care

In a synoptic work are described possibilities of current acute care of craniocerebral injury with emphasis on neuromonitoring. In the first part there is mentioned monitoring of basic system parameters such as ECG, pulse oximetry, blood pressure, body temperature, laboratory monitoring, central venous pressure and fluid balance in a view of the potential negative impact of their pathological values in brain tissue. The second part describes in more details the possibilities of cerebral monitoring with global monitoring parameters such as measurement of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure measurement and local monitoring parameters, which include monitoring of tissue oximetry, near-infrared spectroscopy, monitoring of cerebral blood flow and brain microdialysis. There is also described the methodology implementation and interpretation of some monitoring values. CT monitoring and evaluation of neurological status is also mentioned. Without the ability of neuromonitoring the care is not possible for severe craniocerebral injuries and for its economic sophistication belongs only to fully equipped trauma centers.

Key words: neuromonitoring, brain injury, cerebral perfusion pressure, tissue oximetry, near-infrared spectroscopy.

Neurol. prax 2013; 14(2): 69–73

Seznam zkratk

ACA – arteria cerebri anterior
ACM – arteria cerebri media
ADH – antidiuretický hormon
ARDS – akutní respirační distress syndrom
CBF – mozkový krevní průtok
CPP – mozkový perfuzní tlak
CSWS – cerebral salt wasting syndrom
CT – počítačová tomografie
CVP – centrální žilní tlak
GCS – Glasgow Coma Scale
ICP – nitrolebeční tlak
JIP – jednotka intenzivní péče
KCP – kraniocerebrální poranění
MAP – střední arteriální tlak
MDCT – multidetektorová počítačová tomografie
NIRS – near-infrared spectroscopy
PRx – pressure reactivity index
PtiO₂ – Brain tissue oxygen
SIADH – syndrom inadekvátní sekrece antidiuretického syndromu

Úvod

Akutní péče o pacienty s kraniocerebrálním poraněním doznala v posledních letech maximálního rozvoje na poli intenzivní medicíny a neuromoni-

toringu. Zatímco urgentní CT diagnostika a neurochirurgická operační léčba je do značné míry standardizovaná, nové modality neuromonitoringu, které jsou podrobněji zmíněny v naší práci, výrazně vstupují do titrace intenzity konzervativní terapie, timingu CT kontrol a neurochirurgických intervencí. Současná péče o těžké úrazy mozku by měla být směřována do traumacenter, která mají možnost nejen kdykoliv provést neurochirurgickou nebo jinou traumatologickou operaci, ale i kdykoliv zavést a měřit nitrolebeční parametry, bez kterých nelze včas u pacienta v bezvědomí reagovat na ohrožení mozku ischemií.

Monitoring u pacientů po těžkém kraniocerebrálním poranění

Pacienti s těžkým poraněním mozku jsou definováni jako pacienti se stavem vědomí na úrovni GCS 3–8b. Léčebné úkony, které se provádějí v rámci intenzivní péče o pacienta po těžkém poranění mozku, jsou v současné době uskutečňovány racionálně na základě řady monitorovaných parametrů, mluvíme o tzv. multimodálním monitoringu. Základní multimodální monitoring byl již doporučován evropskými a americkými guidelines jako monitorovací

standard u pacientů s těžkým KCP koncem 90. let 20. století (Maas et al., 1997; The American Association of Neurological Surgeons, 1996).

Monitoring základních systémových parametrů (EKG, pulzní oxymetrie, krevní tlak, tělesná teplota, laboratorní monitoring, centrální žilní tlak, bilance tekutin, atd.) patří do systému péče o pacienta na většině JIP, a proto zmíníme pouze modality podstatné pro pacienty po KCP.

Pulzní oxymetrie

Saturace hemoglobinu kyslíkem v periferní krvi by měla být u pacientů po těžkém poranění mozku na hodnotě nad 95 %, abychom zamezili rozvoji sekundární mozkové ischemie. Problémy s nízkou saturací vznikají u pacientů s polytraumaty, kontuzemi hrudníku nebo s rozvinutým ARDS. Hodnotu saturace můžeme ovlivnit nastavením ventilačního režimu, včetně přechodného zvýšení frakce kyslíku ve vdechované směsi nad obvyklých 40 %.

Krevní tlak

Provádíme kontinuální měření arteriálního krevního tlaku invazivně, nejčastěji cestou a. radialis. Tento monitoring slouží nejen ke zjištění aktuálních hodnot systémového krevního tlaku,

ale také hodnoty středního arteriálního krevního tlaku nezbytné k určení mozkového perfuzního tlaku (CPP). Hypertenzi využíváme v případech, kdy léčíme podle CPP protokolu a nejsme schopni jinak než pomocí vazopresorů dosáhnout CPP většího než 60 mmHg. Korelace hodnot krevního tlaku a ICP se také používá ke zjištění schopnosti autoregulace mozkových cév (tzv. pressure reactivity index, PRx) (Zweifel et al., 2008).

Tělesná teplota a hypotermie

Zvýšená tělesná teplota prokazatelně zhoršuje rozvoj sekundárního ischemického poškození mozku. Pacienti na řízené ventilaci mají navíc často nejrůznější infekční komplikace, které vedou k hyperpyrexii. V takovém případě je kromě obvyklé léčby infekce standardním postupem indikováno také fyzikální chlazení za účelem dosažení **normotermie**. Vhodnou metodou měření tělesné teploty u těchto pacientů je měření centrální teploty pomocí čidla v močovém katétru. Přestože studie, které sledovaly efekt **mírné hypotermie (34–35 °C)** na celkový výsledek léčby pacientů po KCP, nejsou jednoznačné, efekt hypotermie na snížení ICP byl opakovaně potvrzen (Fox et al., 2010).

Laboratorní monitoring

V tomto případě se nejedná o kontinuální monitoring, ale u pacientů po těžkém poranění mozku by měla být četnost těchto vyšetření poměrně vysoká. Optimální hodnoty arteriálních krevních plynů jsou: $\text{pO}_2 > 13,3 \text{ kPa}$; $\text{SaO}_2 > 95\%$; $\text{pCO}_2 4,2\text{--}4,8 \text{ kPa}$; pH – norma. $\text{PaCO}_2 < 4,2 \text{ kPa}$ již představuje specifickou léčebnou modalitu – hyperventilaci. Velmi nutné je v akutní fázi úrazu předoperační vyšetření hemokoagulace z důvodu časté warfarinizace, abnormální jaterní funkce, koagulopatie a trombotie (u acetylsalicylátů).

Vyšetření iontů, urey, kreatininu v plazmě a osmolality moči je také velmi důležité pro možnost rozvoje cerebral salt wasting syndromu (CSWS) a syndromu inadekvátní sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) (Moro et al., 2007).

Centrální žilní tlak (CVP)

Monitoring CVP u pacientů po těžkém poranění mozku provádíme intermitentně 6–12 h. Pacienti po těžkém KCP vyžadují zvýšenou polohu horní poloviny těla na asi 30 stupňů a kontinuálně monitorovaná hodnota CVP by neodpovídala realitě. Vzhledem k častému využití antiedematózní terapie pomocí diuretik je měření CVP (v souvislosti s bilancí tekutin) velmi důležitý parametr (Powner et al., 2005). Naši snahou je antiedematózní terapie a nikoliv prostá dehydratace.

Snažíme se o udržení CVP v normálních mezích, tedy u ventilovaných pacientů 10–15 cm H_2O , u neventilovaných od 0 do + 5 cm H_2O .

Bilance tekutin

Měření bilance tekutin se provádí obvykle 1–4 h. Mozkový edém je častou komplikací těžkého poranění mozku a přispívá k rozvoji nitrolebeční hypertenze. V těchto případech použití diuretik a antiedematózních látek způsobuje nejen přesuny tekutin z mozkového parenchymu do cév mozkového řečiště, ale také zvýšenou diurézu. U pacientů po těžkém poranění mozku hradíme tekutiny do mírně pozitivní bilance (+ 600 ml/24 h) a snažíme se o příjem asi 3 litrů tekutin za 24 h (Maas et al., 1997). V některých případech iontové dysbalance a poruchy sekrece ADH (CSWS a SIADH) může být velikost diurézy až život ohrožující stav, a to zvláště u dětí (Jimenez et al., 2008).

Monitoring cerebrálních (nitrolebečních) parametrů Neurologický stav

Základní zhodnocení neurologického nálezu je nutné již od prvního vyšetření v přednemocniční fázi péče o kraniocerebrální poranění, kdy ještě pacient není pod vlivem sedace a relaxace. V hodnocení neurologického stavu od přijetí na urgentní příjem pokračuje anesteziolog, traumatolog, neurochirurg, a pokud je dostatek času, i neurolog.

Pokud je pacient po přijetí do nemocnice již pod vlivem sedace a relaxace a jeho neurologický stav před podáním farmak není spolehlivě znám (především GCS), je v některých případech vhodné provést wake-up test. Zejména hodnocení GCS, stav zornic a postavení bulbů musí být prováděno opakovaně 1 h i u pacientů sedovaných a relaxovaných (Teasdale et Jennett, 1974). Je nezbytné, aby tuto činnost uměl provádět a zaznamenávat do dokumentace i střední zdravotnický personál.

V případě, že urgentně provedené MDCT prokáže chirurgickou lézi a je nutný neodkladný neurochirurgický nebo chirurgický výkon, pak komplexní neurologické vyšetření neurologem, pokud by mělo znamenat další zdržení operačního výkonu, provedeme až po operaci (život ohrožující diagnózu již známe). Za zmínku stojí opatrnost při opakovaném otevírání očních víček pacienta. Mechanické poškození rohovky nebo přenos infekce může mít za následek rohovkový vřed a případně i trvalé poškození zraku.

Monitoring nitrolebečního tlaku (ICP)

Fyziologická hodnota ICP v poloze vleže je u dospělých pacientů mezi 7–15 mmHg, u dětí

je mezi 3–7 mmHg. Dlouhodobé zvýšení ICP nad 20 mmHg je všeobecně považováno jako patologické (Powner et al., 2005). Nejčastější příčinou zvýšeného ICP po traumatu hlavy je mozkový edém, obstrukce v cirkulaci mozkomíšního moku nebo hematom v nitrolebí, který představuje nový kompartment. Vliv objemových změn na velikost nitrolebečního tlaku je dán určitými možnostmi kompenzačních mechanismů. Mozkomíšní mok se přesune z nitrolebí do spinálního kanálu a dále se ve zvýšené míře resorbuje do žilního systému. Objem krve v cévním systému mozku se (zvláště v žilách) sníží. Dochází také ke snížení elasticity (compliance) mozku. Po vyčerpání kompenzačních mechanismů roste nitrolebeční tlak exponenciálně. Jako hraniční hodnoty nitrolebečního tlaku jsou uváděny u dospělých pacientů hodnoty mezi 20–25 mmHg, hodnoty ICP nad 30 mmHg bereme jako výrazné patologické a hodnoty ICP nad 50 mmHg jsou při delším trvání (desítky minut) kritické až neslučitelné se životem. Neléčená nitrolebeční hypertenze může vést až k tzv. Cushingově triádě (hypertenze, bradycardie, nepravidelné dýchání), která je předzvěstí fatální kraniokaudální deteriorace.

Indikace k ICP monitoringu

U pacientů s poraněním mozku byly stanoveny tyto indikace pro ICP monitoring (The Brain Trauma Foundation):

- pacient s $\text{GCS} \leq 8$ + abnormální CT nález (hematom, kontuze mozku, edém mozku, komprese bazálních cisteren),
- pacient s $\text{GCS} \leq 8$ + normální CT nález a přítomnosti aspoň dvou z těchto podmínek: věk > 40 let, porucha hybnosti, TK syst. < 90 mmHg.

Metodika zavedení ICP monitoringu

Zlatým standardem z hlediska měření ICP zůstává **intraventrikulární katétr** se snímačem tlaku nebo v kombinaci s elektronickým měřením. Kontinuální nebo frakcionovaná evakuace likvoru do uzavřeného sběrného systému, kterou tento způsob měření umožňuje, je nejen léčebnou, ale i diagnostickou metodou. Stejnou výpovědní hodnotu stran ICP má také **intraparenchymové čidlo**, které však neumožňuje derivaci a vyšetření likvoru. Jiná lokalizace snímače ICP již není v současné době doporučovaná (Schneider et al., 2002).

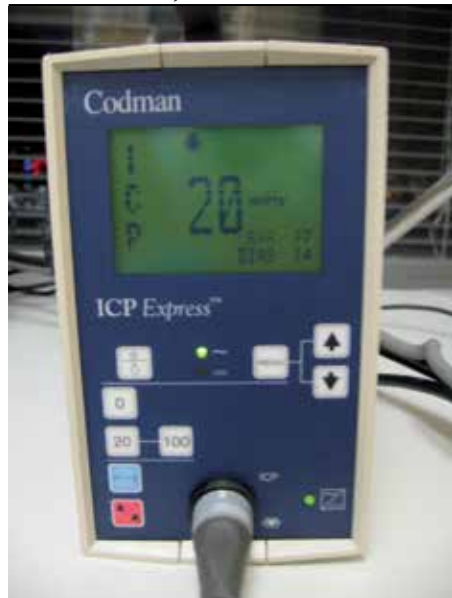
Technika zavedení snímače ICP

Provedení tohoto výkonu patří do rukou neurochirurga. Při CT nálezů rozšíření komorového

systému obvykle indikujeme **intraventrikulárny** měření ICP, v ostatních případech volíme parenchymové čidlo. Typickou lokalizací trepanace je 1–2 cm před koronárním švem a 2–3 cm od střední čáry (tzv. Kocherův bod). Punkci drénu vedeme směrem na vnitřní koutek homolaterálního oka v rovině procházející zevním zvukovodem. Po asi 4–5 cm od povrchu mozku bychom měli cítit ztrátu odporu a přes katétr začne vytékat likvor často s příměsí krve. Dle hladiny přepadu lze od úrovně zevního zvukovodu změřit iniciální tlak v komorách, který často přesahuje i 40 cm vodního sloupce. **Intraparenchymové** zavedení ICP snímáče provádíme přes trepanaci ve stejné lokalizaci, výhodné je použití fixačního šroubu, který pevně drží snímáč v kalvě. Při použití vícecestného šroubu je možná instalace dalších snímačů – např. sondy pro tkáňovou oxymetrii nebo mikrodialyzační katétr. Stranu pro zavedení čidel volíme do těžšího poškození mozku dle CT nebo do strany s větším edémem mozku. V případě, kdy není patrná stranová převaha poškození mozku, volíme pravou (častěji nedominantní) hemisféru.

U pacientů po urgentní dekompresivní kraniotomii je monitoring ICP dle našich zkušeností také indikován. Doporučujeme zavedení ICP čidla do hemisféry, kde kost zůstala, což umožní stabilní polohu čidla v kalvě. Měření ICP umožní přesné určení CPP v nedekomprimované hemisféře, titraci antiedematózní terapie a timing CT kontrol (The Brain Trauma Foundation, 2007) (obrázek 1).

Obrázek 1. Přístroj na měření nitrolebečního tlaku



Monitoring mozkového perfuzního tlaku (CPP)

Mozkový perfuzní tlak je definován jako rozdíl mezi arteriálním tlakem (tlakem krve před vstupem do mozku) a venózním tlakem (tlakem krve po výstupu z mozku).

K výpočtu CPP je v praxi používána rovnice: $CPP = MAP - ICP$.

Současné monitorovací systémy na JIP z těchto dvou invazivních tlaků již automaticky CPP kalkulují a máme tak vedle kontinuálního měření ICP také kontinuální monitoring CPP. Příliš nízký CPP způsobuje ischemii, příliš vysoký hyperemii. Autoregulace mozkového krevního průtoku je vlastnost, která brání rozvoji mozkové ischemie tím, že mezi určitými hodnotami CPP udržuje relativně konstantní krevní průtok. Krevní průtok je za fyziologických okolností konstantní mezi hodnotami CPP 40–100 mmHg (autoregulační křivka).

V současné době existují dva koncepty léčby zvýšeného ICP. Tzv. Lundský koncept, který je preferován především ve Švédsku, se v léčbě těžkého poranění mozku orientuje zejména na snižování patologicky zvýšeného ICP. Podávání vazopresorů za účelem zvýšení mozkového perfuzního tlaku (CPP) považuje tento koncept za škodlivé.

Většinový koncept CPP orientované terapie spočívá v tom, že prioritní je především udržet dostatečný CPP (podle současných amerických guidelines to má být nad 60 mmHg), a to i za cenu mírně zvýšeného ICP. V poslední době oba koncepty mírně konvergují, neboť evropské a americké guidelines již také považují za škodlivé zvyšování CPP nad 90 mmHg (White et Venkatesh, 2008). Doporučení Brain Trauma Foundation z roku 2007 je udržet CPP mezi 50 a 70 mmHg.

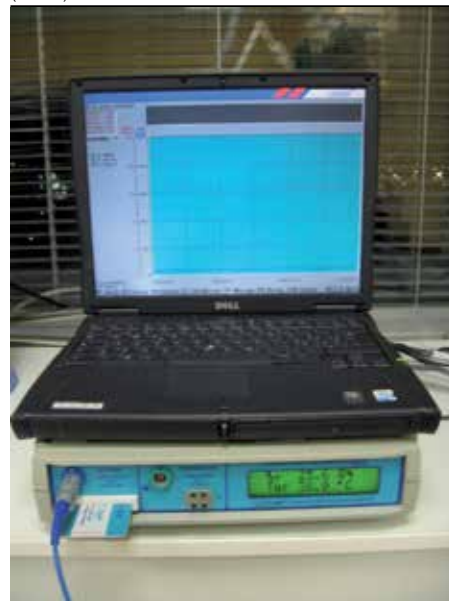
Monitoring tkáňové oxymetrie (PtiO₂)

V posledních letech se stává standardní součástí multimodálního sledování u těžkých mozkových traumat také měření tkáňového kyslíku v mozkové tkáni (PtiO₂). Hodnota PtiO₂ je odvislá jak od systémové a místní koncentrace kyslíku, tak rovněž od mikrovaskulární perfuze v mozkové tkáni (Nortje et al., 2008). Monitorováním a měřením PtiO₂ získáváme kontinuální kvantitativní data, která napomáhají vedení léčby, poskytují důležité prognostické a patofyziologické údaje k detekci sekundárního poranění mozku.

Metodika monitoringu tkáňové oxymetrie

V současnosti je nejběžněji užívaný systém Licox (GMS, Kiel-Mielkendorf, Germany), který používá Clarkovu polarografickou mikroelektrodu (obrázek 2). Nově je k dispozici také multimodální čidlo Neurovent PTO (Raumedic). Čidlo se nejčastěji zavádí z Kocherova bodu – viz metodika zavedení ICP čidla.

Obrázek 2. Přístroj na měření tkáňové oxymetrie (Licox)



U kraniocerebrálního traumatu se sonda může také zavést alternativně do oblasti, která je dle CT nálezu ohrožená – tzv. penumbra. Místo pro zavedení čidla v takovém případě závisí na lokalizaci poranění, čidlo se však nikdy nezavádí přes nebo do elokventních oblastí.

Po zavedení čidla následuje období stabilizace (kalibrace), jehož délka je variabilní a pohybuje se mezi 2–8 hod. Pro správnou činnost systému Licox je nezbytný údaj o tkáňové teplotě, který lze buď vkládat do monitoru ručně, nebo měřit pomocí teplotního čidla. Dle údajů výrobce připadá na rozdíl 1°C chyba v naměřené hodnotě PtiO₂ 4%. Čidlo je schopno poskytovat validní údaje dle našich zkušeností po dobu deseti dnů, čidlo nejpozději po této době rušíme, abychom předešli riziku infekčních komplikací (obrázek 3).

Obrázek 3. Simultánní monitoring PtiO₂ a mozkové teploty



Interpretace monitoringu tkáňové oxymetrie

Na základě publikovaných doporučení považujeme za dostatečnou hodnotu tkáňového kyslíku alespoň 20 mmHg. Za alarmující pova-

žujeme pak hodnotu 10 mmHg. Hodnota PtO_2 ve zdravé tkáni koreluje se změnami CPP (tzn. roste při nárůstu MAP či poklesu ICP). Nárůst PtO_2 byl prokázán např. po provedení dekompresivní kraniektomie společně s poklesem ICP a vzestupem CPP (Hejčl et al., 2007). PtO_2 také roste při zvýšení inspirační frakce kyslíku ve vdechované směsi (FiO_2) u ventilovaných pacientů. Hodnota PtO_2 rovněž koreluje s poruchami fokální perfuze ve sledovaném povodí. Pro detekci ischemizace v oblasti ACA zavádíme čidlo v úrovni Kocherova bodu, ale úhel zavedení volíme více mediálně a frontálně od kolmice, ke sledování ischemie v povodí ACM volíme úhel zavedení laterálnější od kolmice, abychom čidlo umístili do teritoria příslušné tepny.

Near-infrared spectroscopy (NIRS)

NIRS měří neinvazivně transkraniálně hladinu chromoforu oxygenovaného a deoxygenovaného hemoglobinu v mozku cestou rozptylu fotonů. Nejedná se tedy o měření tkáňového kyslíku, ale vlastně o měření saturace mozkového hemoglobinu kyslíkem (Kirkpatrick et al., 1995). Bohužel není přesně jasné, z jaké hloubky a objemu mozkové tkáně jsou tyto parametry snímány.

Má se za to, že změny v těchto parametrech by měly odrážet relativní změny v PtO_2 nebo v mozkovém krevním průtoku (cerebral blood flow, CBF). Metoda by mohla být využitelná např. při kontinuálním monitoringu mozkové autoregulace CBF. Nedávno byl také odvozen od NIRS tzv. index THx (total hemoglobin index) sloužící k neinvazivnímu měření cerebrovaskulární reaktivity. Jedná se o perspektivní technologii, jejíž hlavní předností je její neinvazivita. Přestože dochází k dalšímu technickému rozvoji NIRS, zatím se jedná spíše o výzkumnou metodu (Buchner et al., 2000).

Monitoring mozkového krevního průtoku (CBF)

Přímé měření mozkového krevního průtoku v absolutních hodnotách (ml/100 g tkáně/min) je v současné době možné čidlem pracujícím na principu termodifuze (tzv. Bowmanův monitor – Hemedex). Distální termistor na sondě se zahřívá na teplotu o 2–3 °C vyšší, než je teplota okolní mozkové tkáně. Proximální termistor se nachází 8 mm nad distálním. Z rychlosti poklesu rozdílu teplot a tedy ze změny tepelné vodivosti mozkové tkáně je vypočítán fokální CBF.

Aplikace čidla je obdobná jako u PtO_2 . Normální hodnota CBF je asi 60 ml/100 g/min v šedé hmotě mozku a asi 30 ml/100 g/min v bílé hmotě mozku. Hodnota CBF naměřená pomocí přístroje Hemedex koreluje také s jinými, již osvěd-

čenými monitorovacími metodami, jako ICP, CPP, $PbtO_2$, a ukazuje se též jako přínosná ke zjištění mozkové autoregulace a vazoreaktivity (Rosenthal et al., 2010). Měření je přerušováno asi 5minutovou kalibrací každých 90 minut a je také zastaveno při teplotě mozkové tkáně nad 39 °C, aby nedošlo k termickému poškození mozku (obrázek 4).

Obrázek 4. Přístroj pro přímé měření CBF v absolutních hodnotách (Hemedex)



Mikrodialýza mozkové tkáně

První zkušenosti s mikrodialýzou jsou ze 70. let minulého století, ale k rozšíření této monitorovací metody u těžkých poranění mozku došlo až v 90. letech ve Švédsku (Stohl et al., 2001). Principem je fokální měření tkáňových metabolitů pomocí katétru s dvojité dutou membránou. Do katétru je vhnána tekutina na bázi Ringerova roztoku a přes vnější membránu do něj difundují látky a metabolity z extracelulárního prostředí mozkové tkáně. Pomocí mikrodialýzy se vyšetřuje těchto pět základních metabolitů: glukóza, laktát, pyruvát, glycerol a glutamát. V případě ischemie se glukóza a pyruvát metabolizují anaerobně za vzniku laktátu. Poměr mezi laktátem a pyruvátem (LP poměr) je významná monitorovaná hodnota. Zatímco vysoká hodnota laktátu může značit probíhající hypermetabolismus, vysoký poměr mezi laktátem a pyruvátem indikuje probíhající ischemii. Při závažné ischemii také dochází k degradaci buněčných membrán a vyplavuje se glycerol coby základní stavební kámen fosfolipidů. Glutamát je excitační aminokyselina, která se vyplavuje z neuronů v průběhu ischemie a je také nepřímou známkou poškození buněk mozku.

Prognostický význam pro výsledky léčby pacientů po těžkém poranění mozku mají hodnoty

poměru laktát/pyruvát jako známky ischemie a též hodnoty glycerolu jako výrazu poškození buněčné integrity. Někteří autoři uvádějí, že posuny v těchto parametrech mohou dokonce předcházet nitrolebeční hypertenzi (Belli et al., 2008).

CT monitoring

Stav nitrolebí po těžkém poranění mozku se často mění překotně zvláště během prvních 24 h. V případech, kdy je CT provedeno tzv. „z ulice“ do 1–2 hodin po úrazu, jsme nuceni provést další CT kontrolu za 3–6 hodin. Velmi často až druhé CT nebo dokonce třetí CT (12–24 h po úrazu) ukáže chirurgickou lézi v nitrolebí.

U pacientů, u kterých je vstupní CT provedeno v delším odstupu po úrazu (12–24 h), není již časná CT kontrola nutná a spokojíme se při stabilizovaném klinickém stavu s kontrolou za 24 h.

CT kontrolu dále provádíme následující den po operačním výkonu, abychom zhodnotili úspěšnost operace.

Timing dalších CT kontrol u komatózních pacientů může zásadně ovlivnit monitoring nitrolebečních parametrů, které, pokud jsou stabilní (ICP, CPP, PtO_2), můžeme prodloužit nebo při patologických hodnotách naopak indikovat akutně. V těchto fázích může CT kontrola přispět např. k indikaci dekompresivní kraniektomie z důvodu narůstajícího edému mozku s přesunem středočárových struktur. V subakutní fázi úrazu (5.–10. den) nám CT mnohdy odhalí rozvoj hygromu nebo posttraumatického hydrocefalu.

V současné době je určitá frustrace z nedokonalosti fokálního multimodálního monitoringu kompenzována na některých pracovištích ve světě zaváděním mobilních CT přístrojů na stanice neurointenzivní péče. Také perfuzní CT scan nám pomůže korelovat fokálně měřený parametr se skutečnou hodnotou perfuze v mozku v měřené oblasti. Perfuzní CT nám také ukáže, zda monitorujeme normální mozkovou tkáň, penumbrou, nebo zda je čidlo zavedeno do poškozené avitální tkáně s porušenou perfuzí. Interpretace monitorovaných parametrů potom může být daleko přesnější a návrhy léčebných opatření cílenější (Wintermark et al., 2008). Limitující je dostupnost CT perfuze v běžné klinické praxi.

Závěr

Se změnou chápání patofyziologie u poranění mozku došlo ke změně terapeutických postupů, od původní snahy udržet primárně normální intrakraniální tlak (ICP 0–20 mmHg) ke snaze udržet i dostatečný mozkový perfuzní tlak (CPP nad 60 mmHg). Trendem klinického výzkumu poslední doby je monitoring nejen

mozkové perфуze, ale i metabolismu (PtiO₂, CBF, mikrodialýza, NIRS). Výsledky väčšieho počtu štúdií prokázali, ktoré z týchto metod se stanou súčasťou bežnej klinickej praxe.

Literatura

1. Belli A, Sen J, Petzold A, Russo S, Kitchen N, Smith M. Metabolic failure precedes intracranial pressure rises in traumatic brain injury: a microdialysis study. *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150(5): 461–469.
2. Buchner K, Meixensberger J, Dings J, Roosen K. Near-infrared spectroscopy – not useful to monitor cerebral oxygenation after severe brain injury. *Zentralbl Neurochir.* 2000; 61(2): 69–73.
3. Fox JL, Vu EN, Doyle-Waters M, Brubacher JR, Abu-Laban R, Hu Z. Prophylactic hypothermia for traumatic brain injury: a quantitative systematic review. *CJEM* 2010; 12(4): 355–364.
4. Hejčl A, Bartoš R, Humhej I, Bolcha M, Bejšovec D, Prochazka J, Sameš M. Dekompresivní kraniektomie v léčbě posttraumatického edému mozku a přínos nových monitorovacích metod. *Čas Lek Čes* 2007; 146(4): 307–312.
5. Jimenez R, Casado-Flores J, Nieto M, Garcia-Teresa MA. Cerebral salt wasting syndrome in children with acute central nervous system injury. *Pediatr Neurol* 2006; 35(4): 261–263.
6. Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Czosnyka M, Menon DK, Pickard JD. Near-infrared spectroscopy use in patients with head injury. *J Neurosurg* 1995; 83(6): 963–970.
7. Maas AI, Dearden M, Teasdale GM, Braakman R, Cohadon F, Iannotti F, Karimi A, Murray G, Ohman J, Persson L, Servadei F, Stocchetti N, Unterberg A. EBIC Guidelines for Management of Severe Head Injury in Adults. *European Brain Injury Consortium.* *Acta Neurochir* 1997; 139(4): 286–294.
8. Moro N, Katayama Y, Igarashi T, Mori T, Kawamata T, Kojima J. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: incidence, mechanism, and response to sodium supplementation or retention therapy with hydrocortisone. *Surg Neurol* 2007; 68(4): 387–393.
9. Nortje J, Coles JP, Timofeev I, Fryer TD, Aigbirhio FI, Smielewski P, Outtrill JG, Chatfield DA, Pickard JD, Hutchinson PJ, Gupta AK, Menon DK. Effect of hyperoxia on regional oxygenation and metabolism after severe traumatic brain injury: preliminary findings. *Crit Care Med* 2008; 36(1): 273–281.
10. Powner DJ, Miller ER, Levine RL. CVP and PAOP measurements are discordant during fluid therapy after traumatic brain injury. *J Intensive Care Med* 2005; 20(1): 28–33.
11. Rodling Wahlstrom M, Olivecrona M, Nystrom F, Koskinen LO, Naredi S. Fluid therapy and the use of albumin in the treatment of severe traumatic brain injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53(1): 18–25.
12. Rosenthal G, Sanchez-Mejia RO, Phan N, Hemphill JC, Martin C, Manley GT. Incorporating a parenchymal thermal diffusion cerebral blood flow probe in bedside assessment of cerebral autoregulation and vasoreactivity in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2010; 114(1): 62–70.
13. Schneider GH, Bardt T, Lanksch WR, Unterberg A. Decompressive craniectomy following traumatic brain injury: ICP, CPP and neurological outcome. *Acta Neurochir Suppl* 2002; 81: 77–79.
14. Stahl N, Ungerstedt U, Nordstrom CH. Brain energy metabolism during controlled reduction of cerebral perfusion pressure in severe head injuries. *Intensive Care Med* 2001; 27(7): 1215–1223.
15. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A Practical scale. *Lancet* 1974; 2(7872): 81–84.
16. The American Association of Neurological Surgeons. Brain Trauma Foundation. *J Neurotrauma* 1996; 13(11): 639–734.
17. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Indications for intracranial pressure monitoring. *J Neurotrauma* 2007; 24(Suppl 1): S37.
18. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Recommendations for intracranial pressure monitoring technology. *J Neurotrauma* 2007; 24(Suppl 1): S45.
19. Wintermark M, Sincic R, Sridhar D, Chien JD. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. *J Neuroradiol* 2008; 35(5): 253–260.
20. White H, Venkatesh B. Cerebral perfusion pressure in neurotrauma: a review. *Anesth Analg* 2008; 107(3): 979–988.
21. Zweifel C, Lavinio A, Steiner LA, Radolovich D, Smielewski P, Timofeev I, Hiller M, Balestreri M, Kirkpatrick PJ, Pickard JD, Hutchinson P, Czosnyka M. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity in patients with head injury. *Neurosurg Focus* 2008; 25(4): E2.

Článek doručen redakci: 26. 11. 2012

Článek přijat k publikaci: 23. 3. 2013

MUDr. Vilém Jurán, Ph.D.

Neurochirurgická klinika FN a LF MU
Jihlavská 20, 625 00 Brno
vjuran@fnbrno.cz



Časopis **Neurológia** PRE PRAX a spoločnosť SOLEN vyhlasujú súťaž

CENA ARNOLDA PICKA

za najlepšiu informáciu z praxe
publikovanú v roku 2013 v časopise

Neurológia PRE PRAX

podporovaná spoločnosťou Lundbeck Slovensko
sumou **1 000 €**



Redakčná rada časopisu Neurológia pre prax vyhlásila súťaž o najlepšiu prakticky orientovanú prácu či príspevok z praxe (kazuistiku, videokazuistiku) publikovanú v roku 2013 v časopise Neurológia pre prax.

Všetky práce od slovenských autorov publikované v roku 2013 v časopise Neurológia pre prax v príslušnej rubrike budú do súťaže zaradené automaticky. Prácu vyhodnotí redakčná rada, ktorá tajným hlasovaním rozhodne o víťaznej publikácii.

Víťazná práca bude vyhlásená na Sympóziu praktickej neurológie – Neurológia pre prax v roku 2014.



Súčasné názory na problematiku ľahkého mozgového poranenia

MUDr. Štefan Sivák, PhD., MUDr. Vladimír Nosál, PhD., prof. MUDr. Egon Kurča, PhD.

Neurologická klinika JLF UK a UNM, Martin

Ľahké mozgové poranenie (ĽMP), respektíve otras mozgu, predstavuje 70–90 % všetkých kraniocerebrálnych poranení a jednu z najčastejších neurologických a neurotraumatologických diagnóz. V článku sa autori venujú terminologickým problémom, epidemiológii, patofyziológii, najnovším pohľadom na akútnu diagnostiku a následný manažment ľahkých úrazov hlavy. Medzi závažné komplikácie ĽMP patria perzistujúce postkomočné príznaky, postkomočný syndróm, syndróm druhého nárazu a chronická traumatická encefalopatia. Zásadný spoločenský význam má prevencia kraniocerebrálnych poranení.

Kľúčové slová: ľahké mozgové poranenie, otras mozgu.

Current opinions on mild brain injury

Mild traumatic brain injury (MTBI), or concussion, accounts for 70%–90% of all craniocerebral injuries and is one of the most common neurological and neurotraumatological diagnoses. The article deals with terminology issues, epidemiology, pathophysiology as well as the current concepts of acute diagnosis and subsequent management of mild head injuries. Serious complications of MTBI include persistent post-concussion symptoms, post-concussion syndrome, second-impact syndrome, and chronic traumatic encephalopathy. Of major social importance is prevention of craniocerebral injuries.

Key words: mild brain injury, concussion.

Neurol. prax 2013; 14(2): 74–77

Seznam zkratk

DAP – difúzne axonálne poškodenie
GCS – Glasgow Coma Scale
ĽMP – ľahké mozgové poranenie
MR – magnetická rezonancia
WHO – Svetová zdravotnícka organizácia

Úvod

Ľahké mozgové poranenie (ĽMP), respektíve otras mozgu, predstavuje 70–90 % všetkých kraniocerebrálnych poranení. Celosvetová incidencia ĽMP je približne 600/100 000 obyvateľov/rok a incidencia ĽMP vyžadujúcich hospitalizáciu sa pohybuje od 100 do 300/100 000 obyvateľov/rok. Muži sú postihnutí dvakrát častejšie v porovnaní so ženskou populáciou, pričom najviac riziková je veková skupina 15–24 rokov. Hlavnou príčinou ĽMP sú dopravné nehody a pády (Holm et al., 2005). V Slovenskej republike bolo v roku 2010 hospitalizovaných 308 pacientov s kraniocerebrálnou traumou na 100 000 obyvateľov (dg. S06 podľa MKCH-10). V susednej Českej republike bol v roku 2011 počet hospitalizácií osôb s ĽMP (dg. S06.0 podľa MKCH-10) 223 na 100 000 obyvateľov (63 % mužov a 37 % žien), čo je pokles v porovnaní s počtom z roku 2003, keď bolo hospitalizovaných 310 na 100 000 obyvateľov (65 % mužov a 35 % žien) (NCZI SR 2012, ÚZIS ČR 2012).

Terminológia

Pravdepodobne ako prvý použil termín „otras mozgu“ jeden z najväčších arabských lekárov a filozofov Razi Abú-Bakr Muhammed ibn Zakarija známy v Európe pod menom Rhazes (850–923 n. l.). Otras mozgu opísal ako abnormálny stav funkcie mozgu bez jeho zjavného traumatického poškodenia, a tým určil dôležitý historický medzník v jeho chápaní (McCrory a Johnston, 2002). V 16. storočí francúzsky chirurg Ambroise Paré už používa termín *commotio cerebri*. Neskôr v 20. storočí spolu s vytvorením Glasgow Coma Scale (GCS) Jennettom a Teasdalom vzniká termín ľahké mozgové poranenie pre stavy s GCS 13–15 ako synonymum pre *commotio cerebri*. V anglosaskkej terminológii sú používané pre stavy s ĽMP rôzne slovné spojenia (mild traumatic brain injury, mild brain injury, mild head injury).

V súčasnej literatúre je uvedených niekoľko definícií otrasu mozgu a ĽMP, ktoré sa vzájomne prekrývajú, pričom neexistuje všeobecne uznávaný konsenzus v tejto otázke (McCrea, 2008).

V roku 2008 bola panelom autorít počas tretej medzinárodnej konferencie Concussion in Sport v Zürichu navrhnutá revidovaná definícia otrasu mozgu, ktorý je charakterizovaný takto:

■ Je spôsobený priamym úderom do hlavy, tváre, krku alebo ktorejkoľvek časti tela s prenosom zotrvačných síl do oblasti mozgu.

- Vedie k náhle vzniknutým krátkotrvajúcim spontánne odznievajúcim zmenám neurologických funkcií.
- Zmeny vybraných neurologických funkcií sú v akútnom štádiu otrasu výsledkom skôr funkčných ako štrukturálnych zmien mozgového tkaniva.
- Vedie k súboru subjektívnych a objektívnych príznakov, ktorý nemusí obsahovať bezvedomie. Ústup príznakov je obvyčajne postupný. U malého percenta pacientov postkomočné príznaky pretrvávajú dlhšie.
- Je prítomný normálny nález štruktúry mozgu pri štandardných zobrazovacích vyšetreniach (McCrory et al. 2009).

Osobitná pracovná skupina Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO Collaborating Task Force on Mild Traumatic Brain Injury) definuje ĽMP ako poranenie vzniknuté pôsobením vonkajšej mechanickej energie na oblasť hlavy spojené s následnou poruchou funkcie centrálného nervového systému. Klinický obraz musí spĺňať aspoň jedno z nasledujúcich kritérií:

- zmätenosť a/alebo dezorientácia
- bezvedomie v trvaní do 30 minút
- posttraumatická amnézia v trvaní do 24 hodín
- iná tranzitná neurologická symptomatika (ložiskový neurologický deficit, kŕčový stav)

a detegovaná intrakraniálna lézia nevyžadujúca neurochirurgickú intervenciu

Hodnotenie stavu je založené na klinickom neurologickom vyšetrení vrátane skóre GCS stanoveného po 30 a viac minútach od úrazu. Klinický obraz nesmie byť spôsobený penetrujúcim kraniocerebrálnym poranením, liekmi a návykovými látkami, iným ochorením (napríklad akútna posttraumatická stresová porucha) a ďalšími okolnosťami (napríklad jazyková bariéra) (Holm et al., 2009).

Európska federácia neurologických spoločností (EFNS) definuje LMP ako úraz hlavy s GCS 13–15 a trvaním bezvedomia (ak je prítomné) do 30 minút (Vos et al., 2012).

Vzájomná súvislosť medzi týmito dvoma najrozšírenejšími termínmi nie je presne určená. Medzi LMP sa podľa definície zaraďujú aj stavy s dokázanými nekomplikovanými intrakraniálnymi léziami pri konvenčných zobrazovacích metódach (CT, MR). Pri otrase mozgu je obvyčajne normálny nález. Novšie modalitty pri MR vyšetrení, ako napríklad difúziou vážené (DWI), gradient echo sekvencie (T2*, SWI), sú však senzitívnejšie na zobrazenie štrukturálnych abnormalít, čím stierajú rozdiely medzi obidvoma termínmi (Kurča et al., 2006). Termín ľahké mozgové poranenie (mild traumatic brain injury) je uprednostňovaný v súčasnej anglicky písanej medicínskej literatúre. OTRAS mozgu (commotio cerebri, brain concussion) sa naďalej používa v športovej medicíne (McCrory et al., 2009) a z historických dôvodov v Európskych krajinách. Česká neurologická spoločnosť vo svojom návrhu štandardu sa takisto prikláňa k termínu ľahké mozgové poranění (Bednařík et al., 2003).

Patofyziológia

Hlavnou príčinou symptomatiky otrasu mozgu je difúzne axonálne poškodenie (DAP), ktoré vzniká strihovým mechanizmom pri prudkej akcelerácii alebo decelerácii pohybu hlavy ako výsledok pôsobenia vonkajších dynamických síl (Povlishock et al., 1983; Kellerová a Štefan, 2003). Mozog nie je homogénna štruktúra, pretože je zložený z častí s rozdielnymi fyzikálnymi vlastnosťami (sivá hmota, biela hmota, likvorové priestory a pod.). Pri angulárnej alebo rotačnej akcelerácii/decelerácii dochádza k relatívnemu posunu susediacich častí s rôznou mernou hmotnosťou, a teda aj zotrvačnosťou. Nervové vlákna a malé cievy v hraničnej oblasti uložené tangenciálne k rovine posunu sú stláčané a súčasne napínané. Radiálne prechádzajúce vlákna a cievy sú rovnako vystavené strihovým silám a bývajú najviac poškodené. Obdobný strihový mechanizmus medzi kostnými štruktúrami lebky a mozgom

má za následok ruptúru premostujúcich žíl a vznik akútneho subdurálneho hematómu. Poškodenie axónov strihovými silami je proces, ktorý sa vyvíja rádovo v priebehu hodín až dní. Takzvaná primárna axotómia (okamžité prerušenie kontinuity axónu v čase úrazu) je zriedkavá. Mechanickým fyzikálnym inzultom vzniká porucha permeability axoplazmatickej membrány s poruchou prenosu vŕzuchov, poruchou axoplazmatického transportu, regionálnym edémom axónu a degeneráciou cytoskeletu. Dôsledkom uvedeného môže byť v závažnejších prípadoch sekundárna axonotómia (Kellerová a Štefan, 2003). V tomto období je bunkový metabolizmus naplno vyťažený a parciálne poškodená nervová bunka je zvýšene citlivá na každý ďalší inzult. Toto obdobie môže trvať niekoľko dní (Signoretti et al., 2011). Okrem difúzneho poranenia axónov pri náraze hlavy môžu vzniknúť nezávažné fokálne postihnutia dopĺňajúce obraz LMP. Sem patrí vznik povrchových poranení skalpu a ďalších mäkkých štruktúr hlavy, zlomenín lebky, malých extracerebrálnych hematémov a mozgových kontúzií (coup, contre-coup).

Klinický obraz

Pri otrase mozgu môže, ale nemusí vzniknúť krátkotrvajúce bezvedomie ako následok DAP mozgu. Ďalej sa vyskytujú poruchy pamäti, dezorientácia, zmätenosť a zmeny správania (napríklad spomalené reakcie, opakovanie rovnakých otázok, inkohorentná reč, porucha koordinácie pohybov, nepokoj, plačlivosť), ktoré obvyčajne vymiznú v priebehu niekoľkých minút. Na udalosti súvisiace s úrazovým dejom zostáva retrográdna (pretraumatická) a/alebo anterográdna (posttraumatická) amnézia. Z pohľadu postihnutého otrasom mozgu je dĺžka bezvedomia zhodná s anterográdnou amnéziou (Rees, 2003). Špecifickým neepileptickým fenoménom sú komočné konvulzie vznikajúce do 2 sekúnd po náraze, typicky začínajúce krátkotrvajúcim tonickým stuhnutím a následnými obojstrannými, často asymetrickými myoklonickými záškľbmi v trvaní až do 3 minút. Fenomenologicky a patomechanizmom vzniku sa podobajú konvulzívnej synkope. Nie sú spájané so štrukturálnym postihnutím mozgu ani s rozvojom posttraumatickej epilepsie (McCrory a Berkovic, 1998).

V ďalšom období sa dostávajú do popredia klinického obrazu viaceré somatické (cefalea, závraty, nauzea, vomitus, insomnia, rýchla unaviteľnosť, hypersenzitivita na svetlo a hluk), kognitívne (poruchy pozornosti, pamäti, spomalenie myslenia, poruchy exekutívnych funkcií, zníženie výkonu) a emocionálne (emočná labilita, depresívne ladenie, úzkosť, nervozita, apatia) symptómy. Niektoré z nich, ako napríklad

poruchy pozornosti, zníženie výkonu, cefalea, poruchy nálady a spánku, sa objavujú 1–2 týždne po úraze pri snahe postihnutého opätovne prevziať plnú osobnú zodpovednosť a zaradiť sa do bežného osobného a pracovného života.

Postkomočné príznaky ustupujú v priebehu niekoľkých dní alebo týždňov. V špecifickej skupine pacientov – športovcov je dĺžka trvania príznakov 7 až 10 dní (Belanger a Vanderploeg, 2005). V bežnej populácii u väčšiny pacientov dochádza k úprave subjektívnych ťažkostí v priebehu 3 až 12 mesiacov, pričom pri neuropsychologickom testovaní je kognitívny deficit nezistiteľný už po 1 až 3 mesiacoch po úraze hlavy (Holm et al., 2005). U detskej populácie je zvýšené riziko prolongovanej rekonvalescencie (Cohen et al. 2009).

Približne u 5 % postihnutých po otrase mozgu pretrvávajú jeden alebo viac príznakov aj rok po úraze (Iverson, 2005). Najčastejšie je to bolesť hlavy, závrat (prevažne polohový), únava, poruchy pozornosti, poruchy pamäti a vybraných exekutívnych funkcií. Súbor viacerých definovaných perzistujúcich postkomočných príznakov sa označuje ako postkomočný syndróm (dg. F07.2 podľa MKCH-10).

Opakované traumy mozgu u športovcov (box, americký futbal, ľadový hokej, bojové umenia), ale aj obetí opakovaného fyzického týrania, epileptikov môžu viesť k spusteniu neurodegeneratívnej kaskády – progresívnej tauopatie známej ako chronická traumatická encefalopatia. Progresia ochorenia je pomalá a klinické prejavy môžu začať roky po skončení športovej kariéry (Stern et al., 2011).

Obávanou zriedkavou komplikáciou ľahkého mozgového poranenia s 50 % mortalitou a 100 % morbiditou je syndróm druhého nárazu (Second impact syndrome). Stav bol opísaný u mladých športovcov do 20 rokov po opakovaných otrasoch mozgu. Podstatou je rozvoj difúzneho edému mozgu po druhom otrase mozgu, keď ešte pretrvávajú príznaky prvého. Predpokladá sa, že následkom úrazu dochádza k náhle strate autoregulačnej schopnosti ciev pri súčasnom stresom/katecholamínmi indukovanom zvýšenom tlaku krvi (Wetjen et al., 2010).

Diagnostika v akútnom štádiu po úraze

Problematika kraniocerebrálneho poranenia je typicky interdisciplinárna a zasahuje do neurológie, urgentnej medicíny, traumatológie, neurochirurgie a anestéziológie. Diferenciálna diagnostika otrasu mozgu je v skutočnosti veľmi široká a prakticky zahŕňa celý diapazón neurologických a interných porúch, ktoré môžu spôsobiť krátkotrvajúcu poruchu vedomia spojenú s prípadným pádom a úrazom hlavy.

Každý pacient s úrazom hlavy by mal byť kompletné neurologicky vyšetrený. Osobitne dôležitá je podrobná priama aj nepriama anamnéza na presné určenie priebehu úrazového deja a určenia prítomnosti a trvania zmätenosti, bezvedomia či amnézie. Na odhalenie pretrvávajúcej dysfunkcie vybraných kognitívnych funkcií je praktické využitie krátkych jednoduchých testov, ako sú napríklad okamžité a oddialené zopakovanie zoznamu slov (poruchy pamäti), zopakovanie odzadu číselného radu alebo mesiacov v roku (poruchy pozornosti a pracovná pamäť). Pre potreby športovej medicíny boli vyvinuté štandardizované skríningové nástroje, ako je Sport Concussion Assessment Tool (SCAT2 a pripravovaný SCAT3) s pomocou ktorých vyšetrujúci v priebehu niekoľkých minút zistí orientačne porušenie kognitívnych funkcií (McCrory et al., 2009).

Hlavnou príčinou nevyhnutnej potreby odborného zhodnotenia ĽMP je identifikácia 1 % pacientov, ktorí budú musieť neskôr z dôvodu vitálnej indikácie podstúpiť neurochirurgickú intervenciu (Keiser et al., 2011). Kľúčové je rozpoznanie rizikových faktorov, ktoré sú asociované so závažným intrakraniálnym postihnutím. V posledných revidovaných evidence-based odporúčaniach Európskej federácie neurologických spoločností (EFNS) patrí medzi závažné rizikové faktory – vek vyšší ako 60 rokov, bolesť hlavy silnej intenzity, vomitus, po úrazové kŕče, antikoagulačná terapia, GCS menej ako 15 pri vyšetrení, deteriorácia GCS o viac ako 2 body (hodinu po úraze), podozrenie na otvorenú a impresívnu fraktúru lebky, fraktúru bázy a tvárových kostí, intoxikácia alkoholom a/alebo drogami, prolongovaná anterográdna amnézia v trvaní viac ako 4 hodiny, retrográdna amnézia v trvaní viac ako 30 minút, polytrauma, nejednoznačný mechanizmus úrazu a nebezpečný mechanizmus úrazu (napríklad náraz v rýchlosti väčšej ako 64 km/hod, ťažká deformácia vozidla, vyslobodzovací čas dlhší ako 20 minút, pád z výšky viac ako 6 metrov, chodec zrazený motorovým vozidlom, pád z motorky v rýchlosti vyššej ako 32 km/hod). Medzi menej závažné rizikové faktory patria vek od 40 do 60 rokov, prítomnosť bezvedomia, deteriorácia GCS o 1 bod (hodinu po úraze), pretrvávajúca anterográdna amnézia, ložiskový neurologický deficit, kontúzia lebky, prolongovaná posttraumatická amnézia v trvaní od 2 do 4 hodín (Vos et al., 2012).

V EFNS odporúčaniach sa delia pacienti s ĽMP podľa rizika do troch kategórií. Pacienti s GCS 15, bez závažných a s maximálne jedným menej závažným rizikovým faktorom, po úraze hlavy bez traumy mozgu (kategória 1) môžu byť prepustení bez CT vyšetrenia hlavy a mozgu do domáceho pozorovania, ak nie je známy iný dôvod na hospitalizáciu. Pacienti s GCS 15 so závažnými alebo

s viacerými menej závažnými rizikovými faktormi (kategória 2) a pacienti s GCS 13–14 (kategória 3) musia podstúpiť CT vyšetrenie (Vos et al., 2012).

Pri abnormálnom CT náleze ide hlavne o fraktúry lebky (lineárne, impresívne, lebečnej bázy), extracerebrálne hematómy (epidurálne, subdurálne, subarachnoidálne), intracerebrálne traumatické krvácanie, mozgové kontúzie, edém mozgu (fokálny, difúzny) a pneumocefalus. Ak je výsledok CT vyšetrenia hlavy a mozgu patologický, pacient by mal byť hospitalizovaný v nemocnici so závažným urgentného operačného riešenia stavu. Vos a spol. poznamenávajú, že epidurálny hematóm sa zvyčajne vyvíja v priebehu až 6 hodín, a preto môže byť pri veľmi skorom vstupnom CT (do 1 hodiny) nález normálny (Vos et al., 2012). Pacienti s patologickým CT nálezom intrakraniálnej hemoragie s objemom krvi viac ako 10 ml, kontúziami lokalizovanými subfrontálne a temporálne, vekom viac ako 65 rokov, antiagregačnou a/alebo antikoagulačnou terapiou sú vysoko riziková z progresie CT nálezu a deteriorácie klinického stavu (Washington a Grugg 2012).

V prípade normálneho CT nálezu je možné pacienta prepustiť bezpečne do domáceho ošetrovania, ak sa vylúči ložiskový neurologický nález, GCS < 15, prolongovaná posttraumatická amnézia/agitácia, bolesť hlavy silnej intenzity, pretrvávajúci vomitus, likvorea s podozrením na fraktúru bázy lebky, polytrauma, porucha koagulácie, intoxikácia alkoholom alebo drogami a podozrenie na netraumatické postihnutie (Vos et al., 2012). U detských pacientov vo veku 5 a viac rokov po ĽMP je možné použiť odporúčania pre dospelú populáciu. U mladších detí je CT mozgu zlatý štandard detekcie život ohrozujúcej intrakraniálnej lézie (Vos et al., 2012).

U hospitalizovaného pacienta by mal byť opakovane zhodnocovaný neurologický stav v závislosti od stavu pacienta. Ak je GCS < 15, malo by to byť každých 30 minút. Pacienti s GCS = 15 by mali byť sledovaní každých 30 minút počas prvých 2 hodín a v prípade, že nedochádza k zhoršovaniu nálezu každú 1 hodinu počas ďalších 4 hodín a následne raz za 2 hodiny. Dĺžka sledovania by mala byť minimálne 12–24 hodín. (Vos et al., 2012).

Liečba, prevencia

V akútnom štádiu po úraze je vhodné dodržiavanie relatívneho telesného a psychického pokoja až do vymiznutia príznakov s následným postupným zaťažovaním v ďalšom období. Pri opätovnom objavení sa symptómov treba znížiť záťaž na tolerovanú úroveň (McCrory et al., 2009). Prísny pokoj na lôžku nemá vplyv na výsledný stav pacientov po ĽMP (de Kruijk et al., 2002).

Recentné závery 4. medzinárodnej konferencie Concussion in Sport v Zürichu (november, 2012) vyzdvihujú proaktívny prístup k pacientovi a malá záťaž je možná aj pred úplným vymiznutím príznakov. Na druhej strane vysoký stupeň celkovej záťaže (fyzickej a psychickej) môže zhoršovať priebeh rekonvalescencie po úraze (Majerske et al., 2008). Včasná krátka edukácia a aktivácia pacienta (jednorazový kognitívne-behaviorálny psychoterapeutický pohovor) po ĽMP presvedčivo znižuje množstvo komplikácií v neskoršom období (Vos et al., 2012). U detí a adolescentov je imperatívom prevencia ďalšieho úrazu hlavy v období pretrvávania postkomočných príznakov vzhľadom na možný vznik syndrómu druhého nárazu.

Perzistujúce postkomočné príznaky sú nešpecifické. Existuje veľké množstvo diferenciálnych diagnóz, komorbidít a socio-psychologických faktorov, ktoré môžu spôsobovať alebo udržiavať symptómy u individuálneho pacienta po ĽMP (Silverberg a Iverson, 2011). Základ je preto komplexný diagnostický prístup so snahou terapeuticky ovplyvniť prítomné pretraumatické, traumatické a posttraumatické faktory interferujúce s rekonvalescenciou pacienta. Nezastupiteľné miesto má komplexné neuropsychologické vyšetrenie.

Doteraz nie je známa kauzálna farmakologická terapia ĽMP, ktorá by spĺňala podmienky medicíny založenej na dôkazoch. U väčšiny postihnutých dochádza k spontánnemu vymiznutiu postkomočných príznakov a k symptomatickej farmakologickej a nefarmakologickej liečbe by sa malo pristúpiť pri intenzívnych alebo protrahovaných ťažkostiach (Petraglia et al., 2012; Riechers a Ruff, 2010). V akútnom období po úraze je vhodné sa vyhnúť liekom, ktoré zvyšujú riziko krvácania (nesteroidné antiflogistiká, kyselina acetylsalicylová) alebo ovplyvňujú vedomie a kognitívne funkcie (opiáty).

Zásadný význam má pre spoločnosť prevencia kraniocerebrálnych poranení. Zákomom ustanovené používanie ochranných prilieb pri jazde na jednostopových cestných vozidlách (bicykle, motorky) podmieňuje viac ako polovičný pokles rizika vzniku kraniocerebrálneho poranenia. Primeraná edukácia detskej a dospeljej populácie, úprava rizikových pracovných postupov v jednotlivých zamestnaniach, zmeny pravidiel vo vybraných športových odvetviach a snaha jednotlivcov o opatrnosť a nepreťažovanie vlastných schopností môžu v budúcnosti viesť k zníženiu výskytu prípadov ĽMP.

„Táto práca bola podporená projektom ITMS: 26110230067 spolufinancovaným zo zdrojov EÚ a Európskeho sociálneho fondu a grantu MZ SR č. 2007/57-UK-17.“

Literatúra

1. Bednařík J, Ambler Z, Ehler E. Lehká mozgová poranění a jejich akutní management: přehled současného stavu a návrh doporučení. *Cesk Slov Neurol N* 2003; 66/99(2): 131–134.
2. Belanger HG, Vanderploeg RD. The neuropsychological impact of sports-related concussion: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2005; 11(4): 345–357.
3. Borg J, Holm L, Peloso PM, Cassidy JD, Carroll LJ, von Holst H, et al. Non-surgical intervention and cost for mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med* 2004; 43(Suppl): 76–83.
4. Carroll LJ, Cassidy JD, Holm L, Kraus J, Coronado VG. Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med* 2004; 43(Suppl): 113–125.
5. Cohen JS, Gioia G, Atabaki S, Teach SJ. Sports-related concussions in pediatrics. *Curr Opin Pediatr*. 2009; 21(3): 288–293.
6. Holm L, Cassidy JD, Carroll LJ, Borg J. Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury of the WHO Collaborating Centre. Summary of the WHO Collaborating Centre for Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med*. 2005; 37(3): 137–141.
7. de Kruijk JR, Leffers P, Meerhoff S, Rutten J, Twijnstra A. Effectiveness of bed rest after MTBI: a randomised trial of no versus six days of bed rest. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 167–172.
8. Iverson GL. Outcome from mild traumatic brain injury. *Curr Opin Psychiatry*. 2005; 18(3): 301–317.
9. Kaiser R, Mencl L, Haninec P. Lehké mozgové poranění – intrakraniální komplikace a indikační kritéria pro CT vyšetření. *Cesk Slov Neurol N*, 2011; 74(3): 330–334.
10. Kellerová V, Štefan J. Difúzní axonální poranění I. *Čes a Slov Neurol N* 2003, 66/99(3): 152–160.

11. Kurca E, Sivák S, Kucera P. Impaired cognitive functions in mild traumatic brain injury patients with normal and pathologic magnetic resonance imaging. *Neuroradiology*. 2006; 48(9): 661–669.
12. Majerske CW, Mihalik JP, Ren D, Collins MW, Reddy CC, Lovell MR, Wagner AK. Concussion in sports: postconcussive activity levels, symptoms, and neurocognitive performance. *J Athl Train*. 2008; 43(3): 265–274.
13. McCrea MA. Mild traumatic brain injury and post-concussion syndrome. New York: Oxford University Press, Inc 2008.
14. McCrory PR, Berkovic SF. Concussive convulsions. Incidence in sport and treatment recommendations. *Sports Med*. 1998; 25(2): 131–136.
15. McCrory PR, Johnston KM. Acute clinical symptoms of concussion. *Phys Sportsmed* 2002; 30(8): 43.
16. McCrory P, Meeuwisse W, Johnston K, Dvorak J, Aubry M, Molloy M, Cantu R. Consensus Statement on Concussion in Sport: the 3rd International Conference on Concussion in Sport held in Zurich, November 2008. *Br J Sports Med*. 2009; 43(Suppl 1): 76–90.
17. Petraglia AL, Maroon JC, Bailes JE. From the field of play to the field of combat: a review of the pharmacological management of concussion. *Neurosurgery*. 2012; 70(6): 1520–1533.
18. Povlishock JT, Becker DP, Cheng CL, Vaughan GW. Axonal change in minor head injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1983; 42(3): 225–242.
19. Riechers RG 2nd, Ruff RL. Rehabilitation in the patient with mild traumatic brain injury. *Continuum (Minneapolis)*. 2010; 16 (6 Traumatic Brain Injury): 128–149.
20. Rees PM. Contemporary issues in mild traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84(12): 1885–1894.

21. Silverberg ND, Iverson GL. Etiology of the post-concussion syndrome: Physiogenesis and Psychogenesis revisited. *NeuroRehabilitation*. 2011; 29(4): 317–329.
22. Stern RA, Riley DO, Daneshmandi DH, Nowinski CJ, Cantu RC, McKee AC. Long-term consequences of repetitive brain trauma: chronic traumatic encephalopathy. *PM R*. 2011; 3(10 Suppl 2): S460–467.
23. Vos PE, Alekseenko Y, Battistin L, Ehler E, Gerstenbrand F, Muresanu DF, Potapov A, Stepan CA, Traubner P, Vecsei L, von Wild K; European Federation of Neurological Societies. Mild traumatic brain injury. *Eur J Neurol*. 2012; 19(2): 191–198.
24. Washington CW, Grubb RL Jr. Are routine repeat imaging and intensive care unit admission necessary in mild traumatic brain injury? *J Neurosurg*. 2012; 116(3): 549–557.
25. Wetjen NM, Pichelmann MA, Atkinson JL. Second impact syndrome: concussion and second injury brain complications. *J Am Coll Surg*. 2010; 211(4): 553–557.

Článek doručen redakci: 11. 12. 2012

Článek přijat k publikaci: 23. 2. 2013

MUDr. Štefan Sivák, PhD.

Neurologická klinika JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin
sivakste@gmail.cz



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

**Váš partner
v medicínském vzdelávaní**

Pripravujeme na rok 2013:

- **XXIII. bratislavské postgraduálne dni detskej neurológie**
22. – 23. marec 2013, DFNsP, Bratislava
- **II. slovenská konferencia zriedkavých chorôb**
24. apríl 2013, Hotel Saffron, Bratislava
- **X. slovenský pediatrický kongres**
25. – 27. apríl 2013, Hotel Saffron, Bratislava
- **VI. neuromuskulárny kongres**
25. – 26. apríl 2013, Hotel Tatra, Bratislava
- **VII. pracovné dni neuropsychiatrie Levoča**
12. – 14. september 2013, Levoča
- **Medicína pre prax – kongres lekárov prvého kontaktu, IX. ročník**
20. – 21. september 2013, Hotel Saffron, Bratislava
- **Bratislavské onkologické dni, I. ročník**
10. – 11. október 2013, Hotel Holiday Inn, Bratislava
- **XXIV. celoslovenská konferencia sestier pracujúcich v onkológii**
10. október 2013, COOP Jednota, Bratislava
- **Sympózium praktickej neurológie, VII. ročník**
18. – 19. október 2013, Grandhotel Praha, Tatranská Lomnica

www.solen.sk

solen@solen.sk

viac informácií na www.solen.sk, sekcia Kongresy a semináre



Posttraumatická epilepsia

MUDr. Katarína Klobučníková, PhD., MUDr. Zuzana Čarnická, MUDr. Petra Keményová, doc. MUDr. Branislav Kollár, PhD.

I. neurologická klinika LF UK a UN, Bratislava

Posttraumatická epilepsia je definovaná ako symptomatická epilepsia s rekurentnými epileptickými záchvatmi, ktoré vznikajú v dôsledku poranenia mozgu. Vzťah kraniocerebrálnej traumy a epilepsie prináša niekoľko veľmi dôležitých a aj v súčasnosti nie celkom objasnených otázok. V neurologickej komunite stále rezonujú otázky typu: „Ordinovať profylaktickú antiepileptickú liečbu po kraniocerebrálnom poranení za účelom zabránenia vzniku posttraumatickej epilepsie? Existuje špecifikácia kraniocerebrálnych poranení, ktoré vedú častejšie k vzniku posttraumatickej epilepsie? Ako by mali byť liečené posttraumatické záchvaty?“ Odpovede na tieto ako aj ďalšie otázky sa pokúšajú autori prezentovať v prehľadovom článku, ktorý analyzuje staršie aj recentné poznatky z tejto oblasti neurológie, resp. epileptológie.

Kľúčové slová: posttraumatická epilepsia, kraniocerebrálne poranenie, trauma hlavy, antiepileptická terapia.

Posttraumatic epilepsy

Posttraumatic epilepsy is defined as a symptomatic epilepsy with recurrent seizures that arise as a result of brain injury. There are still some very important and currently not fully understood questions about the relationship of craniocerebral trauma and epilepsy. Questions like: „Should we prescribe any prophylactic antiepileptic treatment after craniocerebral injury in order to prevent the occurrence of posttraumatic epilepsy? Are there any specific craniocerebral injuries, which more often lead to formation of posttraumatic epilepsy? How should posttraumatic seizures be treated?“ still resonate in the neurological community. In this article, which analyzes past and current relevant knowledge in the field of neurology, respectively epileptology, authors try to answer these questions.

Key words: posttraumatic epilepsy, craniocerebral injury, head trauma, antiepileptic therapy.

Neurol. prax 2013; 14(2): 78–81

Zoznam skratiek

CNS – centrálny nervový systém

GCS – Glasgow Coma Scale

KCP – kraniocerebrálne poranenie

MRI – magnetická rezonancia

PTE – posttraumatická epilepsia

PTZ – posttraumatické epileptické záchvaty

Úvod

Posttraumatická epilepsia (PTE) je definovaná ako symptomatická epilepsia s rekurentnými epileptickými záchvatmi, ktoré vznikli v dôsledku kraniocerebrálneho poranenia (KCP) (Pitkänen et Bolkvadze, 2010).

Podľa časového odstupu, ktorý uplynie od KCP po vznik epileptického záchvatu, sa posttraumatické epileptické záchvaty (PTZ) rozdeľujú do troch skupín: okamžité, včasné a neskoré PTZ. Okamžité záchvaty sa objavujú ešte počas traumy alebo ihneď v období po KCP v intervale do 24 hodín. Včasné PTZ vznikajú v období 1–7 dní po úraze a neskoré PTZ sa objavujú v intervale dlhšom než týždeň od KCP, najčastejšie v období ½ roka–2 roky od úrazu (Frey, 2003). Môžu byť solitárne alebo rekurentné. Iba rekurentné neprovokované PTZ predstavujú vlastnú PTE a sú jednoznačnou indikáciou na dlhodobú antiepileptickú liečbu.

V klinickej praxi často dochádza k mylnému zamieňaniu akejkoľvek traumy hlavy a zá-

važného KCP ako etiologického faktora PTZ. Nie každý epileptický záchvat, ktorý sa objaví v období po úraze hlavy, najmä ak ide o ľahké a nezávažné poranenie (predovšetkým u detí), je aj spôsobený touto traumou. Ide o závažný problém, pretože stratégia liečby PTE je iná ako pri iných typoch epilepsií, napr. pri primárne generalizovanej epilepsii.

Historické fakty

Asociácia epilepsie s poranением hlavy bola známa už v období staroveku. V papyruse Edwina Smitha, ktorý pochádza zo 17. storočia p. n. l., sa pri opise fraktúr lebky spomína, že je takmer isté, že u pacientov, ktorí prežili závažné poranenia hlavy, sa neskôr vyvinie epilepsia (Edwin Smith Papyrus; Kamp et al., 2012). Temkin vo svojom diele „The Falling Sickness“ uvádza, že už Hippokratovi lekári považovali záchvaty vzniknuté po poranení hlavy za zlý prognostický faktor ďalšieho vývoja stavu. V tomto diele sa pozornosť autora venovala len „krí-čom“, ktoré vznikli počas niekoľkých dní po traume hlavy, nie je v ňom však žiadna zmienka o „chronických“ epileptických záchvatoch (Temkin, 1971).

Epidemiológia a rizikové faktory

PTE patrí k symptomatickým epilepsiám s dokázanou etiologickou príčinou. KCP sú podľa literatúry príčinou 20% symptomatických epilepsií a 5% všetkých epilepsií (Pitkänen et Bolkvadze,

2010). Podľa práce Hausera a spol. (Hauser et al., 1991) bola kraniocerebrálna trauma určená ako etiologický faktor u 5,5% pacientov s epilepsiou v ich súbore. Incidenciu PTZ ovplyvňujú viaceré rizikové faktory ako závažnosť a charakter kraniocerebrálnej traumy, časové obdobie, ktoré uplynie od poranenia, vek pacienta v čase traumy a svoju úlohu zohráva aj genetická predispozícia.

KCP sa podľa mechanizmu môžu deliť na penetrujúce a uzatvorené a podľa miery poškodenia CNS na mierne, stredne ťažké a závažné. Mierne (ľahké) KCP býva asociované s krátkou stratou vedomia a amnéziou do 30 minút, stredne závažné KCP býva spojené s poruchou vedomia a posttraumatickou amnéziou trvajúcou od 30 minút do 24 hodín alebo je pri ňom prítomná fraktúra kalvy. Závažné KCP je charakterizované výrazným štrukturálnym poškodením mozgu, ktoré môže byť fokálne alebo difúzne, posttraumatická amnézia trvá viac ako 24 hodín a býva asociované s poruchou vedomia až komatóznym stavom (Annegers et Hauser, 1998). Pri kvantifikácii závažnosti celkového stavu pacientov s KCP sa v klinickej praxi rutinne používa Glasgowská škála bezvedomia (Glasgow Coma Scale, GCS). Táto škála umožňuje štandardnú kvantifikáciu a monitorovanie celkového stavu pacienta z neurologického aj neurochirurgického pohľadu. PTZ sa častejšie objavujú u pacientov s KCP neokortexu, s léziami hemisféralne a s penetrujúcimi porane-

Tabuľka. Terapeutické odporúčania pre pacientov s KCP podľa American Academy of Neurology z roku 2013 (Chang et Lowenstein, 2003)

Terapeutické odporúčania pre pacientov s ťažkým KCP:

- čo najskôr po vzniku ťažkej KCP začať intravenóznou profylaktickou liečbu fenytoínom s cieľom znížiť riziko výskytu okamžitých a včasných PTZ. Antiepileptická liečba by mala byť ordinovaná počas obdobia prvých 7 dní (level A)

- v období dlhšom ako 7 dní od KCP sa neodporúča rutinné podávanie profylaktickej antiepileptickej liečby s cieľom znížiť riziko posttraumatických záchvatov (level B)

Terapeutické odporúčania pre pacientov s ľahkým alebo stredne ťažkým KCP:

- ide o značne heterogénnu skupinu, čo sa týka patomechanizmov KCP; títo pacienti majú nižšie riziko vzniku včasných PTZ ako aj PTE; pre túto skupinu pacientov nie sú dostupné jednotné terapeutické odporúčania

niami (Willmore, 2012). Rizikovými faktormi PTZ vo všeobecnosti sú závažné KCP, ktoré sú spojené s poruchou vedomia, nižším GCS, neurologickým deficitom a intracerebrálnou hemorágiou alebo retenciou kovového materiálu s obsahom železa v mozgovom parenchýme (Salazar et al., 1985). Englander, a spol. zistili najvyššie riziko vzniku neskorých PTZ u pacientov s mnohopočetnými alebo bilaterálnymi kontúziami a subdurálnym hematómom vyžadujúcim neurochirurgickú evakuáciu (Englander et al., 2003).

V populačnej štúdii Annegersa a spol. z roku 1998 bolo 5-ročné kumulatívne riziko pravdepodobnosti vzniku PTZ u pacientov s ľahkým KCP 0,7%, u pacientov so stredne ťažkým KCP 1,2% a u pacientov s ťažkým KCP toto riziko dosahovalo až 10%. Pri sledovaní 30ročnej kumulatívnej incidencie PTZ boli tieto čísla vyššie, pri ľahkých KCP 2,1%, pri stredne ťažkých KCP 4,2% a pri ťažkých KCP až 16,7% (Annegers et al., 1998). V skupine pacientov s penetrujúcim kortikálnym poranením a neurologickými následkami udáva Beghi riziko PTZ v rozmedzí 7–39% (Beghi, 2003). Najvyšší výskyt PTE je podľa Salazara pozorovaný v niektorých vojenských priestoroch, kde incidencia PTE môže dosahovať až takmer 50%. Súvisí to zrejme s vyšším počtom penetrujúcich KCP v tejto populácii (Salazar et al., 1985). Ďalším faktorom, ktorý ovplyvňuje incidencia PTZ, je čas od KCP. S narastajúcim časom od KCP stúpa aj incidencia PTZ. Incidencia okamžitých PTZ (vznik do 24 hodín po úraze) sa v literatúre udáva od 1 do 4%, incidencia včasných PTZ je od 4 do 25% a incidencia neskorých PTZ je v rozmedzí 9–42% (Annegers et al., 1998). Približne 80% jedincov s už diagnostikovanou PTE prekoná prvý epileptický záchvat v priebehu prvých 12 mesiacov po úraze a viac ako 90% pacientov ho prekoná do konca druhého roku po úraze. Incidencia PTE je výrazne ovplyvňovaná vekom pacienta v čase traumy hlavy. KCP je príčinou epilepsie takmer u 30% jedincov vo veku medzi 15 a 34 rokov, u detí mladších ako 14 rokov je príčinou epilepsie približne u 14% a u dospelých starších ako 65 rokov u 8% z tejto skupiny (Hauser et al., 1991).

Patomechanizmus vzniku posttraumatických epileptických záchvatov

KCP spôsobuje štrukturálne aj biochemické zmeny v mozgovom tkanive. Primárne poškodenie mozgu vzniká v momente KCP a jeho klinický efekt je okamžitý. Mechanické vplyvy traumy sú charakterizované predovšetkým fokálnou kontúziou, subdurálnym alebo intracerebrálnym krvácaním. Dá sa povedať, že okamžité a včasné epileptické záchvaty sú odrazom závažnosti KCP. Naopak, neskoré PTZ a vlastná PTE sú podmienené sekundárnym poškodením mozgu a epileptogénou, ktorá sa pravdepodobne spúšťa v okamihu KCP. Patomechanizmus posttraumatickej epileptogénity nie je celkom objasnený a podieľa sa na ňom pravdepodobne viacero faktorov ako charakter KCP, genetické faktory, ale aj reparácia mozgového tkaniva (Chen et al., 2009). Predpokladá sa zásadný význam mozgovej kontúzie a intracerebrálnej hemorágie, ktoré vedú k fokálnej encefalomalácii a depozitom hemosiderínu s následným uvoľňovaním železa. Experimentálne štúdie preukázali, že injekčná aplikácia železa alebo chloridov železa do neokortexu potkanov alebo mačiek vyvolala fokálne epileptické výboje v EEG. Pri KCP dochádza okolo hemosiderínových depozitov k rozvoju gliózy, zmenám mikroglie, astrocytov, vzniku axonálnych retrakčných cyst a Waleriánskej degenerácii (Cirtinski et al., 2010). K vzniku PTZ môže viesť aj difúzne axonálne poškodenie, ktoré môže porušiť funkčné vzťahy medzi rôznymi štruktúrami mozgu a facilitovať tak epileptogénu (Adams et al., 1983). Pri fatálnych KCP býva často pozorované traumatické poškodenie hippokampu, predovšetkým oblasti CA1, čo môže byť významné z pohľadu epileptogénity PTZ. Približne 53% pacientov s PTE temporálneho laloka má totiž v MRI obraze prítomnú meziálnu temporálnu sklerózu (Hudak et al., 2004). V experimentálnych prácach boli fokálne PTZ u potkanov sprevádzané zvýšením hladiny glutamátu a aspartátu. Excitačné aminokyseliny sú neurotoxické a majú aj významný epilep-

togénny efekt, ktorý je podľa literatúry možné znížiť N-methyl-D-aspartát (NMDA) antagonistami. Uvoľnenie excitačných aminokyselín môže byť zodpovedné aj za vzostup hladiny extracelulárneho draslíka, ktorý bol pozorovaný v experimentálnych poškodeniach mozgu. Extracelulárny draslík tiež zvyšuje neuronálnu excitabilitu a môže prispievať k posttraumatickej epileptogénite (Chapman et Meldrum, 1993). Na vznik epilepsie po KCP budú pravdepodobne potrebné aj určité genetické predispozície. Je známe, že u časti pacientov porovnateľných z hľadiska demografických charakteristík, charakteru traumy hlavy, lokalizácie posttraumatickej lézie, ako aj ďalších rizikových faktorov z pohľadu potenciálneho vývoja PTE sa epileptické záchvaty v určitom časovom intervale objavujú, zatiaľ čo v druhej „identickéj“ skupine k vývoju PTE nedôjde. Genetické rizikové faktory sú však zatiaľ preskúmané pomerne málo. Objavujú sa údaje o génoch kódujúcich ApoE a haptoglobín, podľa ktorých je ApoE4 alela spojená s 2,4-násobným zvýšením rizika neskorých PTZ po stredne ťažkej až ťažkej traume hlavy. Je všeobecne známe, že alela ApoE4 je asociovaná s Alzheimerovou chorobou a tento fakt navodzuje možnosť cieľených patofyziologických úvah o možnom prepojení oboch nozologických jednotiek v mechanizmoch neurodegenerácie (Diaz-Arrastia, 2003). V iných prácach však prítomnosť alely pre ApoE a haptoglobín a zvýšenie rizika PTE po KCP nebolo potvrdené (Anderson et al., 2009).

Diagnostika a diferenciálna diagnostika

Bezprostredne po kraniocerebrálnej traume by sa mala diagnostika zamerať na určenie povahy a rozsahu poškodenia mozgu. Neurologické vyšetrenie so zhodnotením GCS a následným neurozobrazovacím vyšetrením by mali podať dostatočnú informáciu o charaktere, ako aj možných dôsledkoch KCP. Súčasťou diagnostiky v akútnom štádiu by mali byť aj komplexné sérologické odbery (krvný obraz, biochémia krvi, hemokoagulačné parametre), v niektorých prípadoch aj toxikologické vyšetrenie.

Ako už bolo spomínané, PTZ delíme na okamžité, včasné a neskoré. Toto delenie má význam nielen z patofyziologického, ale aj klinického hľadiska, keďže každý typ PTZ vyžaduje iný diagnostický aj terapeutický prístup.

I. U pacientov s okamžitými PTZ, ktoré pozorujeme bezprostredne po KCP, treba urgentne realizovať zobrazovacie vyšetrenie (CT, event. MRI vyšetrenie mozgu). Je nutné posúdiť rozsah KCP so zvážením nutnosti chirurgickej intervencie (na-

pr. subdurálny hematóm, epidurálny hematóm). V klinickej praxi je niekedy ťažké jednoznačne určiť, či epileptický záchvat vznikol bezprostredne po KCP, alebo či samotná trauma hlavy bola až následkom prekonaného epileptického záchvatu. Rozhodujúci význam má preto dôkladný anamnestický rozbor udalosti, často je potrebné odobrať aj tzv. heteroanamnézu, teda rozbor stavu s priamym svedkom udalosti. Pri nejasných záchvatových stavoch je následne potrebné vždy pátrať po ich skutočnej príčine a odporúča sa dodržať štandardný diagnostický algoritmus používaný po prvom suspektnom epileptickom záchvate alebo nejasnom záchvatovom stave (EEG s fotostimuláciou a hyperventiláciou, EEG po spánkovej deprivácii, dlhodobý EEG monitoring, video-EEG monitoring, MRI mozgu, komplexné kardiologické vyšetrenie, psychologické vyšetrenie a ďalšie vyšetrenia v závislosti od konkrétneho záchvatového stavu) (Kollár et al., 2003).

II. V prípade, že epileptický záchvat vzniká v intervale do 1 týždňa po KCP, môžeme stav hodnotiť ako včasný PTZ. V diagnostike je potrebné vylúčiť najmä možnosť vývoja posttraumatickej komplikácie (napr. subdurálny hematóm). Na tento účel je potrebné vyšetriť CT, event. MRI mozgu, aj keď toto vyšetrenie už bolo v akútnom štádiu realizované. Následne je potrebné doplniť kompletný diagnostický EEG program ako pri okamžitom PTZ.

III. U pacientov, u ktorých sa epileptický záchvat objaví s väčšou časovou latenciou od KCP, je metódou prvej voľby, podobne ako aj u ostatných pacientov s epilepsiou, MRI vyšetrenie mozgu. Ide o neskorý symptomatický epileptický záchvat, ktorého jednoznačný vzťah ku KCP je potrebné objasniť, a to vylúčením iných príčin epilepsie (metabolické, exotoxické, zápalové príčiny, iné štrukturálne zmeny CNS – tumor, náhla cievna mozgová príhoda). MRI vyšetrenie je senzitívna metóda na detekciu aj drobných traumatických zmien. Z potenciálnych epileptogénnych faktorov umožňuje sledovať depozity hemosiderínu v T2-vážených obrazoch s formáciou gliovej jazvy v jeho okolí (Kumar et al. 2003), ale aj zmeny v bielej hmote mozgu ako napr. difúzne axonálne poškodenie. Moderné neurovizuálne metódy ako funkčná MR a pozitronová emisná tomografia poskytujú oveľa podrobnejšie informácie o rozsahu a charaktere traumatických zmien v mozgu, avšak vo veľkých dlhodobých prognostických štúdiách zameraných na identifikáciu rizikových faktorov PTE zatiaľ použité neboli (Chen et al., 2009).

Čo sa týka semiológie samotných epileptických záchvatov, vzhľadom na dominujúce

ložiskové postihnutie mozgu po KCP **býva u pacientov s PTE prítomné plné spektrum parciálnych epileptických záchvatov**. V závislosti od lokalizácie epileptogénneho ohniska môžu byť u nich prítomné parciálne simplexné epileptické záchvaty, parciálne epileptické záchvaty s komplexnou symptomatológiou alebo parciálne epileptické záchvaty so sekundárnou generalizáciou. V rámci diagnostiky treba upozorniť na niekedy sa vyskytujúce nenápadné nonkonvulzívne epileptické prejavy, ktoré môžu byť ľahko zamenené za apatiu, katatóniu alebo zmeny nálady. Bývajú často mylne pripisované posttraumatickej stresovej poruche, ktorá nemá epileptický charakter a môže nasledovať po prežití závažnej traumatizujúcej situácie. Po nekonvulzívnych prejavoch epileptických záchvatov treba cielene pátrať, ich epileptický pôvod môže po dôkladnej anamnéze a objektívnom klinickom vyšetrení potvrdiť EEG vyšetrenie, event. video-EEG-monitorovanie (Chen et al. 2009). V prípade generalizovaných epileptických záchvatov s tonicko-klonickými kŕčmi končatín je potrebné u pacientov s PTE cielene pátrať po fokálnych príznakoch v úvode záchvatu, niekedy nám v určení zóny iniciácie epileptického záchvatu pomôže až EEG vyšetrenie.

EEG predstavuje neinvazívne elektrofyziologické vyšetrenie, ktoré je neoddeliteľnou súčasťou diagnostiky epilepsie. Umožňuje určité funkčné posúdenie stavu pacienta. Dlhodobý EEG monitoring u pacientov po závažnom KCP môže byť vo včasnom posttraumatickom období užitočný pri hodnotení celkového stavu pacienta, ako aj v predikcii jeho prognózy, respektíve jeho výsledného postihu. Pomocou EEG môžeme zaznamenať eventuálne prebiehajúcu záchvatovú aktivitu u pacientov, ktorých klinické prejavy epileptického záchvatu môžu byť potlačené medikamentóznou intervenciou. Na realizáciu kvalitného EEG záznamu je však nevyhnutá určitá spolupráca pacienta. Nakoľko pacienti s KCP a prekonaným epileptickým záchvatom bývajú niekedy agitovaní a motoricky nepokojní, práve ich nespokojnosť a motorická agitácia v akútnom štádiu môže byť určitým limitujúcim faktorom pre spoľahlivé hodnotenie EEG záznamu (množstvo pohybových artefaktov).

Je známe, že EEG vyšetrenie má len limitované možnosti v predikcii výskytu PTE. Ani skorá epileptiformná aktivita v EEG u pacientov s PTZ nemusí jednoznačne predpovedať vznik PTE (Jennett et Vande Sande, 1975). Na druhej strane môžeme pomocou EEG zachytiť špecifické epileptiformné grafoelementy aj u pacientov po KCP, u ktorých v anamnéze nie sú prítomné

údaje o prekonaní epileptického záchvatu. U takýchto pacientov sa neodporúča začať antiepileptickú liečbu (podľa zásady – „neliečime EEG nález, ale pacienta“). Títo pacienti by mali byť podrobne klinicky vyšetrení so zameraním na odhalenie možno prehliadaných nenápadných (zväčša nekonvulzívnych) klinických prejavov epileptických záchvatov, najlepšie pomocou video-EEG monitoringu. V prípade potvrdenia PTZ je potrebné indikovať zodpovedajúcu antiepileptickú liečbu.

Na záver tejto časti treba zdôrazniť, že pri určovaní diagnózy PTE je vždy potrebné analyzovať kauzálnu súvislosť medzi KCP a následnými epileptickými záchvatmi. Dôsledná anamnéza, klinické vyšetrenie pacienta, zhodnotenie neurovizuálnych vyšetrení ako aj rizikových faktorov z pohľadu možného vývoja posttraumatickej epilepsie nám pomôže pri určovaní vzťahu KCP a následného epileptického záchvatu. Aj napriek anamnéze ťažkého KCP by diagnóza PTE nemala byť stanovená paušálne, ale až po vylúčení iných možných príčin novodiagnostikovanej epilepsie.

Terapia

Pacienti s ťažkým KCP sú počas akútneho posttraumatického obdobia väčšinou vo vážnom celkovom stave. Prípadný epileptický záchvat by u nich mohol viesť k ďalším komplikáciám. Preto je pri závažnom KCP indikovaná krátkodobá preventívna antiepileptická liečba za účelom zabránenia vzniku okamžitých a včasných PTZ a tým aj možnosti celkového zhoršenia stavu. V tejto indikácii sa dnes odporúča intravenózna aplikácia fenytoínu v dávke 20 mg/kg, následné dávky by mali udržiavať sérovú hladinu fenytoínu na úrovni 2,0–2,5 ug/ml. Ak sa neobjaví epileptický záchvat v tomto „akútnom“ posttraumatickom štádiu, je možné takto ordinovanú antiepileptickú liečbu cca po 1 – 2 týždňoch, resp. v závislosti od klinického stavu pacienta, postupne ukončiť. Ak sa v tomto štádiu aj napriek preventívnej antiepileptickej liečbe objaví akútny symptomatický, provokovaný epileptický záchvat (okamžitý alebo včasný PTZ), odporúča sa po intravenóznei liečbe fenytoínom ešte pokračovať v následnej p.o. antiepileptickej liečbe v trvaní niekoľkých týždňov (najčastejšie sú naďalej ordinované fenytoín alebo karbamazepín) s následnou postupnou redukciou dávky antiepileptika až do jeho úplného vynechania podľa stavu pacienta. Samozrejmosťou je v tomto období pravidelné klinické a EEG vyšetrenie (Engel et al., 1997).

Otázka prevencie vzniku rekurentných neskorých PTZ, teda vlastnej PTE, predstavovala v minulosti jednu z najkontroverznejších tém neurológie. Veľmi významnou, z pohľadu odporúčaných terapeutických postupov, bola

štúdiu Tempkina a spol. v roku 1990. Títo autori podrobne analyzovali skupinu 400 pacientov po KCP, u ktorých bolo prítomné vysoké riziko vzniku PTE. Porovnaním skupiny pacientov liečených fenytoínom so skupinou pacientov, ktorým aplikovali placebo, zistili vysokú účinnosť fenytoínu v prevencii vzniku včasných PTZ počas prvého týždňa po KCP. Fenytoín sa však v ich štúdiu ukázal ako neúčinný v znižovaní pravdepodobnosti výskytu neskorých PTZ (Temkin et al., 1990). Ďalšie práce preukázali, že v prevencii výskytu neskorých PTZ nebol účinný ani karbamazepín (Glotzner et al., 1983). Z uvedených výsledkov, ale aj ďalších štúdií je zrejmé, že hodnotené antiepileptiká nemajú schopnosť zabrániť mechanizmom epileptogenézy nastupujúcim po závažnom KCP. V tomto kontexte teda neprekvapuje, že ordinácia dlhodobej antiepileptickej liečby v snahe zabrániť vzniku PTE nie je odôvodnená a dnes sa už antiepileptická liečba za účelom prevencie vzniku PTE ani neordinuje.

V prípade, že sa u pacienta objaví prvý neskorý PTZ (najčastejšie obdobie 0,5–2 roky po závažnom KCP), je riziko výskytu ďalších epileptických záchvatov veľmi vysoké. Podľa niektorých prác sa toto riziko pohybuje až na úrovni 65–90 % (Annegers, 1980). V tomto prípade sa odporúča iniciácia antiepileptickej liečby, a to podľa všeobecne známych postupov a odporúčení pre liečbu epilepsie.

Z pohľadu hodnotenia účinnosti aplikovaných antiepileptík u pacientov s PTE, najlepšie zdokumentovanými stále zostávajú (v historickom kontexte) v tejto indikácii efekty fenytoínu, karbamazepínu a valproátu (teda antiepileptík I. a II. generácie). V klinickej praxi sa však začínajú viac využívať aj antiepileptiká III. generácie (tzv. „nové antiepileptiká“). Tieto antiepileptiká majú rôzne mechanizmy účinku. V porovnaní so staršími antiepileptikami majú porovnateľnú účinnosť a nižší výskyt nežiaducich účinkov. Napriek tomu doteraz neprebehli dostatočné cieľové štúdie na zhodnotenie ich účinnosti v prevencii a liečbe PTE.

Ako zhrnutie tejto časti možno uviesť, že na základe doteraz realizovaných štúdií je antiepileptická profylaxia účinná iba v prevencii výskytu okamžitých a včasných PTZ u pacientov po ťažkom KCP. Táto liečba mala byť časovo obmedzená len na včasné posttraumatické obdobie. Antiepileptická liečba však nie je, na základe dnes dostupných informácií, účinná v prevencii výskytu neskorých PTZ a vlastnej PTE. Samotnú

posttraumatickú epilepsiu je potrebné liečiť ako symptomatickú epilepsiu podľa štandardných a všeobecne známych terapeutických postupov a odporúčaní. V prípade farmakorezistencie je v indikovaných prípadoch možné uvažovať o neurochirurgickom zákroku. Do úvahy prichádza chirurgická resekcia epileptického fokusu, resekcia predného pólu temporálneho laloka nedominantnej hemisféry alebo hlboká mozgová stimulácia, kalosotómia či stimulácia n.vagus, vždy podľa stavu pacienta, EEG nálezov a lokalizácie epileptického fokusu (Chen al. 2009).

Záver

V súčasnosti rozvinutého motorizmu stúpa počet pacientov s polytraumami a KCP. Preto sa v našich ambulanciách objavujú častejšie aj pacienti s diagnózou PTE. V dôsledku toho je potreba adekvátnej diagnostiky a liečby týchto pacientov čoraz naliehavejšia. V budúcnosti možno očakávať pokračovanie cieľového výskumu a longitudinálneho sledovania rizikovej populácie pacientov a zodpovedanie aj v dnes ešte stále prítomných nejasností v tejto oblasti neurológie. To by malo prispieť k zlepšeniu starostlivosti o pacientov s KCP ako aj zlepšeniu kvality života pacientov s PTE.

Literatúra

1. Adams JH, Graham DI, Murray LS, Scott G. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: An analysis of 45 cases. *Ann Neurol* 1983; 12: 557–563.
2. Anderson GD, Temkin NR, Dikmen SS, Diaz-Arrastia R, Machamer JE, Fahrenbruch C, Miller JW, Sadzadeh SM. Haptoglobin phenotype and apolipoprotein E polymorphism: relationship to posttraumatic seizures and neuropsychological functioning after traumatic brain injury. *Epilepsy Behav* 2009; 16: 501–506.
3. Annegers JF, Grabow JD, Groover RV, Laws ER, Elveback LR, Kurland LT. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology* 1980; 30: 683–689.
4. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med*, 1998; 338: 20–4.
5. Beghi E. Overview of studies to prevent posttraumatic epilepsy. A review of selected trials on the pharmacological prevention of PTE. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl 10): 11–17.
6. Cirtinski PI, Dong J, Mungenast A, Yue C, Takano H, Watson DJ, Haydon PG, Coulter DA. Selective induction of astrocytic gliosis generates deficits in neuronal inhibition. *Nat Neurosci* 2010; 13: 584–591.
7. Chang BS, Lowenstein DH. Practice Parameter: Antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: Report of Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003; 60: 10–16.
8. Commission report: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes: Commission on classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 389–599.

9. Diaz-Arrastia R, Gong Y, Fair S, Scott KD, Garcia MC, Carlile MC, Agostini MA, Van Ness PC. Increased risk of late posttraumatic seizures associated with inheritance of APOE epsilon4 allele. *Arch Neurol* 2003; 60(6): 818–822.

10. Englander J, Bushnik T, Duong TT, Cifu DX, Zafonte R, Wright J, Hughes R, Berman W. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: A prospective multicenter investigation. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 365–373.

11. Glotzner FL, Haubitz I, Miltner F, Kapp G, Pflughaupt KW. Epilepsy prophylaxis with carbamazepine in severe brain injuries. *Neurochirurgia* 1983; 26:66–79.

12. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia*. 1991; 32(4): 429–445.

13. Hudak AM, Trivedi K, Harper CR, Booker K, Caesar RR, Agostini M, Van Ness PC, Diaz-Arrastia R. Evaluation of seizure-like episodes in survivors of moderate and severe traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2004; 19(4): 290–295. [PubMed: 15263856].

14. Chapman AG, Meldrum BS. Excitatory amino acids antagonists and epilepsy. *Biochem Soc trans* 1993; 21: 106–110.

15. Chen JWY, Ruff RL, Eavey RBA, Wasterlain CG. Posttraumatic epilepsy and treatment. *Journal of rehabilitation research & development* 2009; 46(6): 685–695.

16. Jennett B, Vande Sande J. EEG prediction of posttraumatic epilepsy. *Epilepsia* 1975; 16: 251–256.

17. Kamp MA, Tashim-Oglou Y, Steiger HJ, Hanggi D. Traumatic brain injuries in the ancient Egypt: insights from the Edwin Smith Papyrus. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2012; 73(4): 230–237.

18. Kollár B, Buranová D, Varsík P, Klobučníková K, Krajčiová A, Traubner P. Interiktálne EEG vyšetrenie u epilepsie, migrény a tetanického syndrómu. *Neurologie pro praxi* 2003; 4: 193–196.

19. Kumar R, Gupta RK, Husain M, Vatsal DK, Chawla S, Rathore RK, Pradhan S. Magnetization transfer MR imaging in patients with posttraumatic epilepsy. *AJNR Am J neuroradiol* 2003; 24(2): 218–224.

20. Manaka S. Cooperative prospective study on posttraumatic epilepsy: Risk factors and the effect of prophylactic anticonvulsant. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1992; 46(2): 311–315.

21. Pitkänen A, Bolkvadze T. Head trauma and epilepsy. *Epilepsia* 2010; Special Issue: Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies, Fourth Edition, 51(5): 31.

22. Salazar AM, Jabbari B, Vance SC, Grafman J, Amin D, Dillon JD. Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 1985; 35: 1406–1414.

23. Temkin O. The Falling Sickness: A history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology, 2nd ed. Baltimore: The Johns Hopkins Press: 1971.

24. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized, double-blind study of phenytoin for prevention of posttraumatic seizures. *N Engl J Med* 1990; 323: 497–502.

25. Willmore LJ. Posttraumatic epilepsy: What's contusion got to do with it? *Epilepsy Currents* 2012; 12: 87–91.

26. Willmore LJ, Sybert GW, Munson JB. Recurrent seizures induced by cortical iron injection: a model of posttraumatic epilepsy. *Ann Neurol* 1978; 31: 63–69.

Článok doručen redakci: 30. 10. 2012

Článok prijat k publikaci: 18. 12. 2012

MUDr. Katarína Klobučníková, PhD.

I. neurológická klinika LF UK a UN
Mickiewiczova 13, 813 90 Bratislava
klobucnikova@gmail.com

Komentár k tomuto článku nájdete na strane 111.

Kraniocerebrální poranění a možnosti následné neurorehabilitace – popis problematiky a přehled literatury

prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., MBA¹, doc. MUDr. Olga Švestková, Ph.D.², MUDr. Ondřej Navrátil, Ph.D.¹

¹Neurochirurgická klinika FN a LF MU, Brno

²Klinika rehabilitačního lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Těžká kraniocerebrální poranění (KCP) představují celospolečenský problém. Výsledky léčby KCP nejsou stále dobré, i přes značné prostředky a velké úsilí zdravotníků, které jsou vynakládány především v akutní fázi po poranění. Těžká KCP představují nejčastější příčinu úmrtí u lidí do 45 let a velká část těchto pacientů zůstává trvale postižena. Bohužel v České republice chybí praktická realizace konceptu intenzivní neurorehabilitace, tak jak je zaveden v civilizované Evropě již několik let. Neurorehabilitace je velmi komplexní přístup k pacientovi (například po KCP), který začíná již těsně po poranění, ale pokračuje kontinuálně až do co nejlepší resocializace pacienta. Je jisté, že tento postup umožní značnému procentu pacientů po těžkém KCP návrat do smysluplného života.

Klíčová slova: těžké kraniocerebrální poranění, neurorehabilitace.

Craniocerebral injury and the use subsequent neurorehabilitation – description of the topic and the literature review

Severe craniocerebral injury represent a problem for the whole society. The results of treatment of severe craniocerebral injury are still not good enough, even though a lot of resources and efforts of health care professionals is being used particularly in the acute phase after the injury. Severe craniocerebral injury represent the most common cause of death in persons below 45 years of age and the majority of the surviving patients stay severely disabled. Unfortunately, the concept of intensive neurorehabilitation, which was established in the civilised Europe, is completely lacking in the Czech Republic. Neurorehabilitation means a very complex attitude to the patient and starts right after the injury but follows continuously towards the best possible resocialisation of the patient. It is sure that this approach enables a high percentage of patients after the severe head injury their return back to the sensible life.

Key words: severe craniocerebral injury, neurorehabilitation.

Neurol. prax 2013; 14(2): 82–85

Seznam zkratk

EFNS – Evropská federace Neurologických společností

GCS – Glasgow Coma Scale

ICP – intrakraniální tlak

KCP – kraniocerebrální poranění

MKF – Mezinárodní klasifikace schopností, disability a zdraví

PbtO₂ – tkáňový kyslík v mozku

PTA – postraumatická amnézie

WHO – Světová organizace zdraví

Úvod

Nejčastěji užívané rozdělení závažnosti poranění mozku je založeno na Glasgowské škále – Glasgow Coma Scale (GCS). Byla vytvořena Teasdalem a Jennetem v roce 1974 (Teasdale et

Jennet, 1974). Opírá se o hodnocení otevření očí, motorického a verbálního projevu.

Obvykle se poranění mozku dělí dle GCS na lehké (mild injury), středně těžké (moderate) a těžké (severe) poranění (tabulka 1). Pacienti s lehkým poraněním (GCS 13–15) převažují nad ostatními skupinami. V některých pracích se objevuje ještě kategorie tzv. minor injury, kam jsou řazeni pacienti s GCS 15 (Blumbers, 2005).

Nemocní s těžkým poraněním mozku (GCS ≤ 8) potřebují obvykle umělou plicní ventilaci a specializovanou neurointenzivní péči, která zahrnuje komplexní neuromonitoring – invazivní a neinvazivní měření krevního tlaku, měření intrakraniálního tlaku (ICP), saturace krevních plynů i relativně nové metody monitoringu, jako je saturace krve v jugulárním bulbu a mě-

ření tkáňového kyslíku v mozku (PbtO₂). Dále vyžadují opakovaně laboratorní screening včetně hematologických hodnot (Příbáň, 2009).

Poranění mozku je jednou z hlavních příčin morbidity a mortality v rozvinutých i rozvojových zemích. Je příčinou 30 % náhlých úmrtí a ve věkové skupině do 45 let vůbec nejčastější příčinou úmrtí (Smrčka, 2001).

Z mechanismů úrazu jsou v popředí obvykle dopravní nehody – mezi 24–87 %, větší je zastoupení v rozvojových zemích. Podíl chodců u dopravních nehod se pohybuje mezi 18–33 %. Další častou příčinou mozkových poranění jsou pády 13–51 %.

Pracovní neschopnost v České republice pro úraz se v posledních deseti letech pohybuje mezi 4–7 %. Délka ukončené pracovní neschopnosti pro všechna nitrolební poranění byla v roce 2006 v České republice 50,9 dne. V roce 2006 byl počet ukončených případů pracovní neschopnosti pro nitrolební poranění 170/100 000 obyvatel (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2006). Pracovní schopnost po těžkém poranění mozku nebyla dosud v České republice sledována.

Tabulka 1. Tíže poranění mozku

Tíže poranění mozku	GCS (body)	Četnost dle Bloombergse (2005)
Malé (minor injury)	15	42 %
Lehké (mild injury)	13–14	36 %
Střední (moderate injury)	9–12	13 %
Těžké (severe injury)	3–8	7 %

Zlepšování stavu pacienta po KCP je stejné do jednoho roku po poranění mozku pro mladé i starší pacienty, ale další zlepšování mezi 1–5 lety pokračuje jen u mladších, kdežto vyšší věkové skupiny stagnují (Marquez de la Plata, 2008). Výsledný stav nemocného s kraniocerebrálním poraněním (KCP) je dán kombinací neurologického a mentálního deficitu. Podstatný význam stran výsledku léčby KCP má schopnost vytvářet a udržet sociální kontakty a být schopen vrátit se k aktivní pracovní nebo studijní činnosti. Pracovní schopnost pacientů po těžkém poranění mozku je citlivým ukazatelem úspěšnosti léčby, který je závislý na druhu a tíži poranění, přidružených poraněních, dosaženém vzdělání, zaměstnanosti před úrazem a věku. Údaje o psychosociálních následcích KCP nejsou v České republice systematicky sledovány (Kulišťák, 2006).

Neurologický a psychologický deficit po poranění mozku

Skutečný výskyt deficitů po poranění mozku je obtížné určit. Řada deficitů je dočasná a upravuje se během prvních několika měsíců po poranění mozku. Deficity lze rozdělit na několik skupin:

- neurologický deficit
- deficit z poškození smyslů
- psychické změny
- pozdní komplikace

Neurologický deficit

V důsledku lokalizace pohmoždění mozku nebo hematomu v elokventních oblastech vzniká často hemiparéza, fatická porucha a poruchy zraku.

Pacienti s lézemi v dominantní hemisféře mají problémy v řadě kognitivních testů. Typická je zejména fatická porucha při poškození čelních a temporálních laloků. Někdy není deficit ve verbálních dovednostech zřejmý z běžného rozhovoru, ale vyjde najevo až při podrobnějším vyšetření.

Při lézích v pravé hemisféře mají někteří pacienti problémy s topografickou orientací a mají potíže s rozpoznáváním obličejů, což se záhy projeví jako porucha paměti, protože je zhoršena iniciální registrace pro percepční obtíže (neglect syndrom). U některých jsou vizuoprostorové obtíže tak malé, že vyžadují vysoce specializované testy, které by je odhalily.

Syndromy frontálních laloků. Primární vliv poškození mozku je zejména na chování a osobnost. Jsou zde i sekundární vlivy na kognitivní výkon v řadě různých testů. Existují tři hlavní typy změn chování po poranění frontálních laloků v korelaci s lokalizací poškození čelního laloku: (a) léze v dorzolaterální oblasti poškodí schopnost plánovat, opravovat chyby při komplexních úkolech, (b) desinhibice a ztráta společenských překážek jsou

vnímány jako klasický znak poškození frontálních laloků a je spojen s poškozením bazálních a bazomediálních částí frontálních laloků, (c) mediální poškození frontálních laloků s sebou přináší ztrátu motivace a úsilí, které se projeví na výkonostních testech. K poruchám spojeným s poškozením frontálních laloků patří i porucha motoriky, zejména při poškození primární motorické oblasti (area 4) a suplementární motorické oblasti – area 6 a zadní část arey 8. Porucha expresivní složky řeči a psaní souvisí s poškozením arey 44 a 45 v dominantní hemisféře, kdy vzniká Brocova afázie.

Deficit z poškození smyslů

Anosmie se vyskytuje u 5 % poranění hlavy, úprava je popisována mezi 15–50 % případů.

Pozdní úprava předpokládá centrální původ poruchy čichu. Může znamenat ztrátu mnoha životních potěšení, ale i diskvalifikovat postiženého v zaměstnání (Kern, 2000).

Zraková dráha může být postižena kdekoli od retiny až po oblast sulcus calcarinus.

Tupá poranění nejčastěji postihnou intrakraniální část optického nervu. Chiazmatické léze způsobují bitemporální hemianopsii, pravděpodobně v důsledku ischemie vulnerabilní centrální část chiazmatu. Je přítomna okamžitě po úrazu a nelze očekávat zlepšení. Léze kalkaninálního kortexu nejsou řídké, ale dočasná hemianopsie a kortikální slepota mohou být přehlédnuty. Kortikální slepota může vzniknout hodiny až dny po úrazu pravděpodobně v důsledku ischemie a hypoxie (Jennett, 2005b; Příbáň, 2006).

Poruchy okohybných nervů v akutní fázi po poranění mozku a dočasné abnormality očních pohybů nejsou neobvyklé. Nejčastěji je postižen n. abducens, dále pak třetí nerv a následně čtvrtý. Postižení třetího nervu je nejčastější při transtentoriální herniaci a méně častěji při přímém nárazu poraněním nervu ve fissura orbitalis superior nebo při odstupu z kmene mozkového. Postižení šestého nervu vzniká při frakturách skalní a klínové kosti. Postižení okulomotorického nervu je spojeno s nejzávažnějšími kraniocerebrálními poraněními a nejhorším krátkodobým výsledkem léčby.

Postižení lícního nervu a statoakustického nervu se vyskytují při frakturách skalní kosti, které mohou být podélné nebo příčné k ose skalní kosti. Příčné zlomeniny vznikají u těžších poraněních. Důsledkem je paréza obličejového svalstva, vestibulární dysfunkce s nystagmem a porucha sluchu.

Psychické změny

Těžká poranění mozku většinou postihují mozkovou tkáň difúzně s akcentací v určitých oblastech. Pacienti s difúzním poraněním mozku mají

častější duševní následky než při fokálním poranění mozku. Pro to svědčí i psychologický deficit z opačné hemisféry než bylo primární postižení úrazem. Často je neurologickým vyšetřením odhalen unilaterální deficit, zatímco psychologické vyšetření ukáže deficit v obou hemisférách (Jennett, 2005b). Mentální komponenta zdraví je nejvýznamnější složkou vnímané kvality života u osob po poranění mozku (Steadman-Pare, 2001). Mentální handicap vyvolá sekundární reaktivní psychiatrické symptomy u pacienta i členů rodiny. Pro nemocného je velmi obtížné přizpůsobit celý životní styl náhlé změně, která vznikla po těžkém poranění mozku, i když většina přežívajících pacientů jsou osoby do 30 let (Jennett, 2005b). Jedinci s poraněním mozku mohou mít řadu neuropsychologických deficitů, které přetrvávají měsíce až roky nebo doživotně. Ty jsou běžným lékařským vyšetřením a strukturálními zobrazovacími metodami nepostižitelné. Často jsou neuropsychologické deficity zjištěny až po zátěži, jako je například návrat do práce. Změny psychického stavu jsou nejčastěji definovány rodinou nebo přáteli nemocného jako: „Je to zcela někdo jiný.“ Nemocní jsou často chybně odkazováni na psychiatrická zařízení, která ovšem také nezjistí primárním úrazem vzniklé postižení.

V oblasti intelektuálních funkcí může porucha jedné funkce negativně ovlivnit jiné. Protože nepenetrující poranění mozku způsobuje difúzní poranění, je řídké izolované postižení pouze jedné mentální funkce. Obvykle dochází k deterioraci všech složek, přičemž jedna nebo více mohou být dominantní. Zdá se, že inteligence před úrazem hraje větší roli při predikci přetrvávání kognitivního deficitu, než velikost objemu ztracené mozkové tkáně nebo ztráta specifické struktury (Grafman, 1986).

Koma představuje stupeň poruchy vědomí a je formou poruchy mentálních funkcí. Jeho hloubka a trvání jsou určeny závažností difúzního mozkového poranění. V mnoha případech dochází lépe k obnově kmenových funkcí, včetně funkce mezencefala než k obnově funkce kortexu a bílé hmoty. Pacient pak může otvírat oči a má vegetativní projevy (tzv. vegetativní stav, vigilní koma). Jakmile se pacient probírá z bezvědomí, zůstává v období změněného vědomí po dobu obvykle delší, než byl v komatu a má na toto období posttraumatickou amnézii (PTA). Délka PTA je přímo úměrná výsledku léčby pacienta a je někdy používána k vyjádření závažnosti poranění (Kulišťák, 2006). Úroveň vědomí je kontinuální veličina a jeho ztráta vlivem poranění mozku je postupný, různě rychlý proces. Stejně tak během údravy je vědomí nabýváno postupně.

Poruchy paměti jsou častým a závažným problémem nemocných po poranění mozku,

vyskytující se až u 80 % případů s poraněním mozku. U 73 % pacientů s poruchou paměti 3 měsíce po úrazu lze očekávat přetrvávání těchto obtíží (Jennett, 2005b). Pacienty po poranění mozku lze přirovnat ke starším lidem, kteří si nepamatují, co dělali před několika dny popřípadě hodinami, ale živě si pamatují své dětství. Paměť bývá zhoršená primárně nebo sekundárně v důsledku zhoršené pozornosti a poruchy koncentrace. Porucha paměti může zahrnovat jednu anebo několik ze 4 komponent paměti, jako je pozornost, zakódování, ukládání a vyvednutí paměti. Neuropsychologické postižení po úrazu hlavy se týká zejména poruch paměti, pozornosti a exekutivních funkcí (Kulišťák, 2006).

Únavnost je velmi častým symptomem a její příčiny jsou multifaktoriální a složité. Je přítomna mezi 43–73 % po poranění mozku. Může mít vztah k poruchám spánku, posttraumatické depresi, ale také k insuficienci hypofýzy (Belmont, 2006).

Poruchy hypotalamo-hypofyzární osy jsou velmi časté v časně fázi po těžkém poranění mozku a projevují se především poruchami iontového a vodního hospodářství. Chronická hypofunkce hypofýzy se vyskytuje u 58 % pacientů po poranění mozku s převahou deficitu růstového hormonu. Systematický screening pro hypofunkci hypofýzy je doporučen pro všechny pacienty s poraněním mozku během prvního půlroku po poranění mozku (Bavissety, 2008).

Poruchy spánku po těžkém poranění mozku jsou velmi časté, jejich prevalence je 30–70 %.

Zejména citlivá je REM fáze spánku. Zvýšená spavost může být vysvětlena sníženou produkcí proteinu hypokretinu po poranění mozku, který podporuje bdělost. Posttraumatické poruchy spánku velmi výrazně zhoršují kvalitu života, sociální vazby a chování po poranění mozku (Baumann, 2007).

Deprese po poranění mozku mají prevalenci mezi 15,3–42 %. Odhalení a léčba těchto poruch jsou potřebné, neboť tito nemocní jsou ohroženi zvýšeným rizikem suicidiálních tendencí a jejich podchycení je důležité už na úrovni praktického lékaře, který dlouhodobě o nemocného pečuje (Simpson, 2007). Deprese a chronický stres jsou navíc zřejmou překážkou v rehabilitačním procesu, způsobují další poškození mozku a zpomalují regenerační proces. Antidepresiva nejen redukuje depresi, ale mohou ochránit proti buněčné smrti a podporovat neurogenезi v oblastech spojených s pamětí, která je velmi často postižena. V oblasti chování a emocí je typické obtížné zvládnutí emočních momentů. Impulzivita a disinhibice, neuvědomování si problémů, necitlivost a nezájem o druhé, úzkost až projevy psychotické se také mohou objevit po poranění mozku (Kulišťák, 2006).

Exekutivní funkce jsou komplexní funkce zpracovávající především frontálním lalokem. Dochází k potížím s usuzováním, jazykem, zrakově-prostorovými a matematickými schopnostmi. Narušení se projevuje zpomalením při vyhledávání, zpracování a integrování informace, potížemi při řešení problému a funkčnosti v běžném životě.

Schopnost vytřídit irelevantní podněty z vnějšího prostředí za účelem provedení úkolu bývá po difúzním poranění mozku snížena až ztracena. Mnoho pacientů je schopno provádět aktivity, které pro ně byly dříve běžné, včetně pracovní rutiny, ale nejsou schopni se vypořádat s novými úkoly, popřípadě naučit se novým dovednostem. Jedná se o podobnost mezi následky poranění mozku a normálním procesem stárnutí. Učení je částečně závislé na paměti a jedná se o funkci, která je po poranění mozku velmi specificky postižena. Verbální schopnosti jsou v časných fázích postiženy méně než výkonostní testy a také se rychleji upravují (během 3–6 měsíců), zatímco výkonostní testy se zlepšují za rok a déle (Jennett, 2005b).

Deficit intelektuálních funkcí je zjistitelný pomocí řady různých IQ testů a subtestů pro různé psychologické funkce. Řada z těchto testů závisí na verbálních schopnostech a znevýhodňuje pacienty s lézemi v levé hemisféře a také pacienty, kteří měli limitovány verbální schopnosti před úrazem. IQ testy mají tendenci posuzovat to, co bylo nahromaděno během života.

Změny osobnosti. Úsilí je obvykle redukováno a výsledná apatie je popisována jako lenost nebo zpomalenost. Změna afektu je nejčastěji ve směru deprese. Ztráta úsilí a náhledu může ovšem vést k pasivnímu přijetí stavu. To může vést k podhodnocení schopností pacienta. Větší poruchy jsou zaznamenány u pacientů s emoční labilitou. Sociální sebekázeň a soudnost jsou u nemocných v rozdílném stupni postiženy podle charakteru osobnosti. Nemocní se často mohou chovat normálně, ale v obdobích emočních vypětí se stávají netaktními, hovornými a bolestivými. Často bývá chování nemocných přirovnáváno k dětskému chování.

Pozdní komplikace

Vyskytují se často s velmi dlouhým časovým odstupem od úrazu (až několik let), takže vzniklý stav nemocný ani nedává do souvislosti s úrazem. Posttraumatický hydrocefalus může být e vacuo, obstrukční nebo normotenzní (Jennett, 2005b). Posttraumatickou epilepsii je nazýváno dva a více záchvatů po údravě z poranění mozku bez akutní zjevné příčiny. Tvoří asi 5 % celkového počtu případů epilepsie. Časný záchvat po poranění mozku nemá souvislost se vznikem posttraumatické epilepsie, kdežto pozdní epileptický záchvat (týdny,

měsíce až roky po úrazu) má velkou šanci progresu do posttraumatické epilepsie. U těžkého poranění je incidence mezi 10–15 % u dospělých a mezi 30–35 % u dětí (Gallagher, 2002).

Z výše uvedeného vyplývá, že funkční poškození mozku po jeho těžkém poranění je velmi komplexní. Složitá a komplexní je z toho důvodu také snaha o napravení těchto funkčních poruch. K tomuto účelu slouží koordinovaná rehabilitace, respektive neurorehabilitace. Nejedná se pouze o „rehabilitaci“ pacienta ve zdravotnickém zařízení na akutním lůžku, jak byla tato aktivita v minulosti chybně chápána, ale jedná se o celý komplexní proces, který má za cíl pacienta co nejlépe integrovat zpět do společnosti. Její realizace vychází z Mezinárodní klasifikace funkčních schopností (MKF) disability a zdraví.

Mezinárodní klasifikace funkčních schopností (MKF) disability a zdraví

International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) – Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví (MKF) byla vydaná WHO (Světovou organizací zdraví) v roce 2001. Základem této koncepce je konstrukce funkční diagnózy, která je podstatně odlišná od diagnózy etiologické. Funkční diagnóza je v průběhu porušeného zdravotního stavu (nemoci, úrazu, vrozené vady) stejně závažná jako diagnóza etiologická a s odstupem času je v mnoha situacích i důležitější. Ve vyspělých zemích je využívání funkční diagnostiky významné a je základním pojmem rehabilitace (neurorehabilitace), která je ve většině evropských zemí zakotvena v legislativě. Rychlý vývoj medicíny, léčebné možnosti, které v posledních desetiletích předčily všechna očekávání, a dlouhodobé prognózy vyvolaly i problém, kterým je dlouhý život s disability a který předpokládá dobře organizovanou rehabilitaci. O nemoci nebo úrazu potřebujeme znát prognostické odhady a pravděpodobné charakteristiky stabilizace, ústupu příznaků, nebo jejich progresi. Podle toho řídíme krátkodobou a dlouhodobou strategii rehabilitace (Švestková, 2006).

MKF také zdůrazňuje pozitivní postoj rehabilitace a vyhýbá se devalorizujícím označením člověka. Rehabilitace používá výrazů jako – zdravotní stav, zdravotní kondice člověka a funkční zdraví. V některých zemích se používá označení rehabilitant, ten jenž se stává znovu schopný. MKF zdůrazňuje, že nehodnotí člověka, ale situace, ve kterých se nachází a které mohou být disability (disabling situation). Tedy disability není trvalá, ale nastává jen v situacích, kdy se projevují porucha tělesných funkcí a struktur, nebo limitovaná aktivita a participace. Pojem „disability“ není dosud jednoznačně do češtiny přeložen, proto-

že pojmy uváděné ve standardních slovnících se neshodují s významovým obsahem, který je v MKF používán (překážka, omezení). Rehabilitace se vyhýbá pojmu péče (care), která představuje převážně pasivní program. Rehabilitace je aktivita, aktivizační program, iniciativa.

Základní principy současné neurorehabilitace

Neurorehabilitace je rehabilitace pacientů po poškození centrální nervové soustavy. Jde o interprofesionální individuálně zaměřenou rehabilitaci pacientů s neurologickým onemocněním. V roce 1996 iniciovala Evropská federace Neurologických společností (EFNS) vytvoření standardů neurorehabilitace. Světová společnost pro neurorehabilitaci pracuje již řadu let. V rámci české Společnosti rehabilitační a fyzikální medicíny J. E. Purkyně byla založena sekce Neurorehabilitace. V České republice bohužel neexistují neurorehabilitační oddělení. Máme vůči pacientům s neurologickými deficity velké dluhy. Nezbytné změny by měly být také podpořeny legislativně.

Koordinovaná rehabilitace je souvislá a komplexní činnost uskutečňovaná prostřednictvím rehabilitačních prostředků, jejichž základním úkolem je co nejvíce zmírňovat přímé i nepřímé důsledky dlouhodobě nepříznivého zdravotního stavu, které významným způsobem omezují nebo zcela znemožňují sociální začlenění osob s disabilitou (zdravotním postižením). Koordinovaná rehabilitace je proces, jehož cílem je umožnit osobám s disabilitou dosáhnout nebo udržet si optimální fyzickou, smyslovou, intelektovou, psychickou a sociální úroveň funkcí a poskytnout jim prostředky a podporu pro dosažení vyšší nezávislosti.

Základní charakteristiky koordinované rehabilitace, resp. neurorehabilitace:

- Včasnost je nasazení rehabilitačních prostředků v optimálním okamžiku. Jde o základní předpoklad pro úspěšné naplnění účelu rehabilitace a vede k potřebné aktivizaci a motivaci pacientů.
- Komplexnost je stanovení postupu rehabilitace, kdy jsou brány v úvahu všechny dostupné informace a hlediska.
- Ná vaznost je souvislý sled akcí, které jsou navrženy tak, aby na sebe logicky navazovaly podle dosaženého pokroku a bez zbytečných prodlev.
- Koordinovanost je činnost řízená podle předem připraveného plánu a je vedena takovým způsobem, aby byl výsledek co nejlepší a nejefektivnější.
- Součinnost je spolupráce mezi zúčastněnými stranami, tj. pacienty, poskytovateli reha-

bilitace, příslušnými orgány státní správy i samosprávy, včetně ministerstev, které se na rehabilitaci podílejí a které by měly velmi úzce spolupracovat.

- Při zpracovávání posudků a zpráv by se měly používat Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví (dále jen MKF) (5), která byla s účinností od 1. července 2010 zavedena Českých statistickým úřadem ve spolupráci s Ministerstvem zdravotnictví. MKF je mj. určena pro účely hodnocení stupně disability, posuzování zdravotní způsobilosti k práci, speciálních potřeb ve vzdělání, předepisování a proplácení zdravotních pomůcek a pro zjišťování zdravotního stavu jako podkladu pro posouzení ve věcech dávek a služeb sociálního zabezpečení. Pro účely poskytování koordinované rehabilitace je tato klasifikace a výstupy z ní ideálním podkladem pro poskytování jednotlivých prostředků rehabilitace.

Rehabilitační prostředky

Rehabilitační prostředky jsou oblasti, ve kterých rehabilitace probíhá, a jsou to:

- rehabilitace ve zdravotnictví, tj. léčebné rehabilitační péče, léčebná péče, ošetrovatelská péče včetně ergodiagnostiky
- sociální rehabilitace
- pracovní rehabilitace
- rehabilitace vzdělávací

Neurorehabilitační oddělení musí splňovat požadavky na minimální personální, věcné a materiálové vybavení. V personálních otázkách jde o interprofesionální tým: rehabilitační lékař, fyzioterapeut, ergoterapeut, logoped, klinický neuropsycholog, speciální pedagog, zdravotní sestra, sociální pracovník. Po celou dobu by mělo být uplatňováno rehabilitační ošetrovatelství. Úzká spolupráce by měla být navázána s dalšími odborníky: pediatrem, dietologem, protetikem, eventuálně ortopedem, urologem, plastickým chirurgem, biomedicínským inženýrem. Interprofesionální tým a spolupráce i s dalšími odborníky klade velký důraz na kvalitní koordinaci činnosti (case manažer) a důsledné vedení jednotlivých pacientů. Speciální a vysoce kvalifikovaná neurorehabilitace se poskytuje nejen pacientům s traumatickým poraněním mozku, ale i s míšními lézemi, cévními mozkovými příhodami a s roztroušenou sklerózou. Pro tyto diagnózy existují specializovaná centra – spinální jednotky, cerebrovaskulární centra, RS centra, která by měla mít na neurologické nebo neurochirurgické oddělení navazující lůžkové oddělení včasné neurorehabilitace. Tato lůžková neurorehabilitační oddělení nyní snad budou vznikat jako součást

iktových center pro pacienty s cerebrovaskulární příhodou. V publikaci WHO Zdraví na 21. století se uvádí, že nemocnice, které mají život zachraňující oddělení, by měla mít přímou návaznost (překlad z lůžka na lůžko) na lůžkovou rehabilitační (neurorehabilitační) oddělení.

Literatura

1. Baumann CR, Werth E, Stocker R, Ludwig S, Bassetti CL. Sleep-wake disturbances 6 months after traumatic brain injury: a prospective study. *Brain* 2007; 130: 1873–1883.
2. Bavisetty S, McArthur DL, Dusick JR, Wang C, Cohan P, Boscardin WJ, Swerdloff R, Levin H, Chang DJ, Muizelaar JP, Kelly DF. Chronic hypopituitarism after traumatic brain injury: risk assessment and relationship to outcome. *Neurosurgery* 2008; 62: 1080–1093.
3. Belmont A, Agar N, Hugeron C, Gallais B, Azouvi P. Fatigue and traumatic brain injury. *Ann Readapt Med Phys* 2006; 49: 283–288, 370–374.
4. Blumbers PC, Bullock R. Pathology, in *Head Injury*. London, Hodder Arnold 2005: 41–72.
5. Gallagher D. Post-traumatic Epilepsy: An Overview. *Einstein Quart J Biol Med* 2002; 19: 5–6, 9.
6. Grafman J, Salazar A, Weingartner H, Vance S, Amin D. The relationship of brain tissue loss volume and lesion location to cognitive deficit. *J Neurosci* 1986; 6: 301–307.
7. Health 21 – health for all in the 21st century. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1999. Praha: MZ ČR, 2001.
8. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Ženeva: WHO, 2001.
9. Jennett B. Outcome after severe head injury, in *Head Injury. Pathophysiology and Management*. London, Hodder Arnold, 2005b: 441–461.
10. Kern RC, Quinn B, Rosseau G, Farbman AI. Post-traumatic olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2000; 110: 2106–2109.
11. Kulišťák P. Kognitivní deficit u traumatického poškození mozku. in *Neuropsychologie v Neurologii*. Praha, Grada, 2006: 87–119.
12. Marquez de la Plata CD, Hart T, Hammond FM, Frol AB, Hudak A, Harper CR, O'Neil-Pirozzi TM, Whyte J, Carlile M, Diaz-Arrastia R. Impact of age on long-term recovery from traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 896–903.
13. Příbáň V, Holý M, Vonke I. Intrakraniální hematomy u warfarinizovaných pacientů – kazuistiky a doporučení léčby. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2009; 72/105(6): 570–574.
14. Příbáň V, Bombic M. Impresivní zlomenina týlní šupiny s lacerací mozku a poraněním sinus sagittalis superior – kazuistika. *Rozhledy v chirurgii* 2006; 85: 541–544.
15. Smrčka M. Poranění mozku in Praha, Grada Publishing, spol. s r. o., 2001: 272.
16. Steadman-Pare D, Colantonio A, Ratcliff G, Chase S, Vernich L. Factors associated with perceived quality of life many years after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2001; 16: 330–342.
17. Švestková O, Angerová Y, Pfeiffer J. Hodnocení zdraví, disability v Evropě, EUROREHAB, 3–4, 2006, vydáno Eurorehab spol. s r.o., Bratislava, 2006: 117–120.
18. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81–84.
19. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky: Zdravotnická ročenka České republiky in 2006: 1–264.

Článek doručen redakci: 22. 11. 2012

Článek přijat k publikaci: 23. 2. 2013

**prof. MUDr. Martin Smrčka,
Ph.D., MBA**

Neurochirurgická klinika FN a LF MU
Jihlavská 20, 625 00 Brno
msmrcka@med.muni.cz

Epilepsia u pacientov so sklerózou multiplex

MUDr. Zuzana Čarnická, MUDr. Katarína Klobučníková, PhD., MUDr. Pavel Šiarnik,
MUDr. Lucia Krížová, doc. MUDr. Branislav Kollár, PhD., prof. MUDr. Peter Turčáni, PhD.

I. neurologická klinika LF UK a UN, Bratislava

Epilepsia a skleróza multiplex (SM) sú ochorenia, s ktorými sa neurológ stretáva pomerne často. Ojedinele sa môžu vyskytovať aj súčasne. Vtedy sa dostáva do popredia otázka, či medzi nimi existuje nejaká patofyziologická súvislosť. Nové poznatky o patofyziológii oboch ochorení a rýchly rozvoj zobrazovacích metód sú užitočné v objasnení vzťahu medzi týmito dvoma ochoreniami. Podľa viacerých epidemiologických štúdií, ktoré sa zaoberali výskytom a rizikom vzniku epilepsie u pacientov so SM, je incidencia epileptických záchvatov u pacientov so SM vyššia ako v bežnej populácii a záchvaty sú spôsobené kortikálnymi a subkortikálnymi léziami mozgu a edémom v ich okolí. V článku autori zhrnuli recentné poznatky o súčasnom výskyte oboch ochorení.

Kľúčové slová: epilepsia, skleróza multiplex, kortikálne lézie, antiepileptická liečba.

Epilepsy in patients with multiple sclerosis

Epilepsy and multiple sclerosis (MS) are disorders often seen in daily clinical praxis by neurologists. Rarely they occur together. Then question about their pathophysiological relation logically arises. New knowledge about the pathophysiology of these two disorders and progress of neuroimaging methods should be helpful in clarifying the relationship between these two disorders. According to several epidemiological studies, which analyzed the incidence and risk of epilepsy in patients with MS, the incidence of seizures is higher in patients with MS and seizures are caused by cortical and subcortical lesions and by their accompanying oedema. In this article authors conclude current knowledge of coincidence of both diseases.

Key words: epilepsy, multiple sclerosis, cortical lesions, antiepileptic therapy.

Neurol. prax 2013; 14(2): 86–89

Zoznam skratiek

CNS – centrálny nervový systém
DIR – double inversion recovery
DMT – disease modifying therapy
EEG – elektroencefalografia
FLAIR – fluid attenuated inversion recovery
MR – magnetická rezonancia
PLEDs – periodické lateralizované epileptiformné výboje
SM – skleróza multiplex

Úvod

Tradične bola SM považovaná za ochorenie centrálneho nervového systému (CNS) postihujúce prevažne bielu hmotu mozgu a väčšina terapeutického, diagnostického a výskumného úsilia sa sústredila práve na jej patológiu. V posledných rokoch s rozvojom nových zobrazovacích techník a histopatologických štúdií sa však výskum zamerával aj na poškodenie sivej hmoty. Zmeny v sivej hmote môžu viesť k zhoršeniu fyzického postihnutia, kognitívneho deficitu, únavy a aj epileptickým záchvatom (Pirko et al., 2007; Horáková et al., 2012). Záchvaty boli pozorované ako súčasť chorobného spektra SM krátko po tom, ako sa o chorobe prvýkrát zmienilo v polovici 19. storočia. Za prvého, kto načrtnol epilepsiu u pacienta so SM, sa považuje Wilhelm Leube, ktorý v roku 1871 opísal poruchu

dýchania počas spánku a stratu vedomia u pacienta s demyelinizačnými léziami v bazálnych gangliách (Leube, 1871).

Epidemiológia

Koch, a kol. (2008) spracovali 30 štúdií s problematikou súčasného výskytu SM a epilepsie. Štúdie boli z rokov 1966–2007 a každá zahŕňala viac ako 50 pacientov. Autori zozbierali informácie o pacientoch so SM a s epileptickými záchvatmi bez ohľadu na čas nástupu záchvatov (pred diagnostikovaním SM alebo po ňom). Prehľad týchto štúdií uvádza tabuľka 1. Prevalencia epilepsie vo všetkých štúdiách varíruje medzi 0,5 % a 8,3 %, čo znamená, že vo veľkej väčšine štúdií je vyššia ako priemerná prevalencia epilepsie v bežnej populácii (0,5 %–1 %) (Koch et al., 2008).

Epileptické záchvaty u pacientov s diagnózou SM

Prehľad klinických typov epileptických záchvatov u pacientov s diagnózou SM je takisto uvedený v tabuľke 1. Primárne a sekundárne generalizované epileptické záchvaty majú približne rovnakú prevalenciu a tvoria asi dve tretiny všetkých záchvatov u pacientov so SM. To je podobné aj u populácie s epilepsiou bez SM. Z parciálnych záchvatov

sú asi dvakrát častejšie parciálne simplexné epileptické záchvaty, čo je oproti ostatným pacientom s epilepsiou, naopak, rozdielne, pretože u nich sa častejšie vyskytujú parciálne komplexné epileptické záchvaty (Sander, 2003). Medzi príznakmi epilepsie pri SM sa raritne vyskytli aj dysfázické záchvaty, afázia až status afázie (Sander et al., 1990). Parciálne epileptické záchvaty s atypickou nemotorickou symptomatológiou sa môžu stať zdrojom diagnostických rozpakov a môžu byť chybné považované za psychogénne (napríklad rôzne epizódy vizuálnych ilúzií). Preto je potrebné u každého pacienta so SM, u ktorého sa objaví akákoľvek paroxysmálna porucha vnímania alebo kognitívnych funkcií, vyšetriť EEG a myslieť na možnosť epileptického záchvatu (Spatt et al., 1994; Spatt et al., 2001).

Zobrazovacie metódy

SM bola v minulosti považovaná za ochorenie postihujúce bielu hmotu mozgu. Histopatologické štúdie u pacientov so SM však preukázali aj demyelinizáciu kortikálnej sivej hmoty u pacientov so SM (Albert et al., 2007; Brownell, Hughes, 1962).

Boli definované 4 typy lézií – lézie, ktoré zasahujú do bielej a sivej hmoty (typ 1), malé lézie v rámci mozgovej kôry, ktoré nezasahujú

Tabuľka 1. Zhrnutie publikovaných štúdií o epileptických záchvatoch u pacientov s SM

Zhrnutie publikovaných štúdií o epileptických záchvatoch u pacientov s SM						
Citácie (krajina)	n	Pacienti so záchvatmi (%)	Parciálne simplexné	Parciálne komplexné	Sekundárne generalizované	Primárne generalizované
Berger, 1905 (Austria) ^a	206	3 (1,5 %)	1			
Bau-Prussak, 1929 (Poland)	268	13 (4,9 %)	1	2	2	8
Storring, 1940 (Germany)	205	13 (6,3 %)	3	1	4	5
Muller, 1949 (Sweden)	810	28 (3,5 %)	8		20	
Abb&Schaltenbrand, 1956 (Germany) ^a	1 420	25 (1,8 %)				
Feldman, 1957 (Israel)	80	3 (3,8 %)	1	0	1	1
Drake&Macrae, 1961 (USA)	289	13 (4,5 %)	4	1	7	1
Matthews, 1962 (UK) ^{a, b}	približne 200	12		1	3	4
Hopf et al., 1970 (Germany)	3 606	19 (0,5 %)	6	2	2	9
Cendrowski& Majkowski, 1972 (Poland) ^c	500	17 (3,4 %)	3	1	7	6
Shibasaki et al., 1981 (Japan) ^a	60	5 (8,3 %)				
Shibasaki et al., 1981 (UK)	204	2 (0,9 %)				
Muller et al., 1986 (Germany)	450	8 (1,8 %)	2	2	1	3
Buttner et al., 1989 (Germany) ^a	330	14 (4,2 %)	3			9
Ghezzi et al., 1990 (Italy) ^a	1 459	34 (2,3 %)				
Moreau et al., 1998 (France)	402	17 (4,2 %)	13	0	0	4
Nyquist et al., 2001 (USA) ^a	5 715	85 (1,5 %)	4	7	14	21
Sokic et al., 2001 (Serbia)	268	20 (7,4 %)	2	1	14	3
Gambardella et al., 2003 (Italy) ^a	350	16 (4,6 %)		5		2
Striano et al., 2003 (Italy)	270	13 (4,8 %)	1	3	8	1
Hoefer&Guttman, 1944 (USA) ^a	107	3 (2,8 %)				
Fuglsang-Frederiksen, 1952 (Denmark) ^d	74	4 (5,4 %)	3	0	1	0
Trouillas&Courjon, 1972 (France)	132	10 (7,6 %)	1	0	1	8
Oftedal, 1965 (Norway) ^e	127	3 (2,3 %)	0	0	0	3
Ritter & Poser, 1974 (Germany)	812	5 (0,6 %)	1	0	0	4
Kinnunen&Wikstrom, 1986 (Finland) ^f	599	21 (3,5 %)	parciálne: 7	5	9	
Engelsen&Gronning, 1997 (Norway)	423	17 (4,0 %)	1	4	11	1
Olafsson et al., 1999 (Iceland)	188	5 (2,7 %)	1	2	2	0
Eriksson et al., 2002 (Sweden)	255	20 (7,8 %)	parciálne:6	2	12	
Nicoletti et al., 2003 (Italy)	195	5 (2,6 %)	0	0	4	1

^a – typ záchvatu nie je špecifický pre každého pacienta; ^b – pacient s tonickým záchvatom vylúčený; ^c – zahŕňa 2 pacientov s jednou epizódou primárne generalizovaného status epilepticus; ^d – 4 pacienti so synkopou vylúčený; ^e – zahŕňa 1 pacienta s jedným primárne generalizovaným záchvatom; ^f – zahŕňa 2 pacientov s jedným primárne generalizovaným záchvatom

na povrch mozgu alebo do subkortikálnej bielej hmoty (typ 2), subpiálne lézie, ktoré postihujú zvyčajne viac gyrov (typ 3) a lézie, ktoré zasahujú do celej šírky mozgovej kôry, ale nesiahajú do subkortikálnej bielej hmoty (typ 4) (Bø et al., 2003). Patologické štúdie boli doplnené výsledkami viacerých MR štúdií. Calabrese a kol. v 3-ročnej longitudinálnej MR štúdií zistili, že epilepsia u pacientov s relaps-remitujúcou formou SM sa zdá ako dôsledok najmä závažnej a rýchlo sa rozvíjajúcej kortikálnej patológie (väčší počet

a objem kortikálnych lézií a kortikálna atrofia). Títo pacienti boli charakterizovaní aj závažnejšími kognitívnymi poruchami a výraznejším fyzickým postihnutím (Calabrese et al., 2011). Citlivosť konvenčných MR metód je však pri léziách v sivej hmote nízka v porovnaní s léziami v bielej hmote. Je to tak zrejme pre ich malú veľkosť, „nedostatok“ zápalu a nízky kontrast lézií (Pitt et al., 2010; Dolezal et al., 2007). Lézie sivej hmoty majú v porovnaní s bielou hmotou dlhší čas relaxácie. To má za následok zlé kontrastné rozlíšenie

medzi léziami v kortexe v porovnaní s léziami v bielej hmote (Kidd et al., 1999). Zobrazenie lézií v sivej hmote sa zvýrazní použitím kontrastnej látky gadolínium-DTPA a sekvencií ako napríklad FLAIR, alternatívnych techník, ako je „double inversion recovery“ (DIR) a jeho kombinácia s „phase-sensitive inversion recovery“, „T1-weighted gradient-recalled-echo“ a „higher field-strength“ MR. Nekonenčné MR techniky sa však aj napriek sľubným výsledkom v bežnej klinickej praxi naďalej iba málo využívajú (Horáková et al., 2012).

Patofyziológia

Z pohľadu patofyziológie stále zostáva otvorená otázka, čo spôsobuje vznik záchvatov u pacientov so SM. Je príčinou samotné ložisko demyelinizácie v kortexe alebo lokálny edém mozgového tkaniva? Thompson a kol. predpokladajú, že záchvaty môžu byť spôsobené obidvoma možnosťami v závislosti od aktuálneho stavu základného ochorenia, teda SM (Thomson et al., 1993). Multifokálny charakter SM však komplikuje snahu korelovať špecifickú léziu s epileptogenezou. Podľa niektorých autorov je pri relaps-remitujúcej forme SM dôležitý aj časový vzťah medzi výskytom epileptických záchvatov a atakmi (Sokic et al., 2001). Toto delenie, ktoré epileptické záchvaty delí na provokované (akútne symptomatické) a na tzv. „chronickú“ epilepsiu, sa zdá výhodné, pretože hovorí o predpokladanej príčine epileptických záchvatov a má význam aj z hľadiska terapie a prognózy ďalšieho vývoja ochorenia. Sériové MRI štúdie ukázali, že nové ložiská demyelinizácie sa počas prvých 4–6 týždňov zväčšujú a potom sa postupne zmenšujú. To znamená, že ak sa v prípade relaps-remitujúcej formy SM epileptické záchvaty vyskytujú počas relapsu základného ochorenia, sú záchvaty najpravdepodobnejšie spôsobené perifokálnym edémom. Naopak, u pacientov s chronickou epilepsiou, kde sa záchvaty objavujú bez ohľadu na priebeh základného ochorenia, môžu byť epileptické záchvaty vyvolané priamo demyelinizačným ložiskom. Na odlíšenie akútneho a chronického ložiska sa používa MR vyšetrenie s podaním kontrastnej látky. Snímky v T2-vážení ukážu demyelinizačné ložisko s perifokálnym edémom a snímky v T1-vážení s podaním kontrastu zobrazia samotné ložisko (Kermode, 1990). Ak existuje priama kauzálna súvislosť medzi demyelinizačným plakom a epilepsiou, vtedy hodnotíme epilepsiu ako symptomatickú, fokálnu. Situáciu v tejto oblasti však komplikuje skutočnosť, že môže ísť aj o náhodnú koincidenciu epilepsie a SM, a teda epileptické záchvaty vznikajú u pacientov z inej príčiny. Kauzálna súvislosť oboch ochorení sa ťažko hodnotí najmä pri klinickom výskyte primárne generalizovaných epileptických záchvatov.

Elektroencefalografia (EEG)

EEG je vyšetrenie, ktoré môže prispieť k diagnostike. EEG abnormality môžeme nájsť u 20–60% pacientov so SM v závislosti od lokalizácie lézií, trvania a štádia ochorenia (Poser, 2003). Bolo publikovaných niekoľko štúdií, ktoré sa snažili nájsť EEG abnormality u pacientov so SM, u ktorých sa vyskytli epileptické záchvaty.

Interpretácia jednotlivých výsledkov je však zložitá vzhľadom na to, že realizácia EEG vyšetrenia sa medzi jednotlivými štúdiami líšila v časovom vzťahu k záchvatom a nástupu epilepsie. Vo všeobecnosti môžeme povedať, že väčšina pacientov so SM, u ktorých sa vyskytli záchvaty, má abnormálne EEG, ale jednotná EEG abnormalita pozorovaná nebola (Poser, 2003). Interiktálna paroxysmálna aktivita nebýva častá a zlepšenie alebo, naopak, zhoršenie EEG nálezu nemusí korelovať s klinickým stavom pacienta. V ojedinelých prípadoch sa môžu objaviť aj nezvyčajné EEG abnormality, ako napríklad PLEDs (periodické lateralizované epileptiformné výboje), ktoré sú klinicky asociované s parciálne komplexnými non-konvulzívnymi záchvatmi, najmä u pacientov s viacročnou anamnézou SM (Chabolla, 1996). Niektorí autori uvádzajú, že u pacientov so SM môže základnú aktivitu spomaliť hyperventilácia, tá môže takisto zvýrazniť klinické neepileptické fokálne príznaky ako parestézie alebo tonické krče končatín (Grabow, 1990). V klinickej praxi je pri hodnotení epileptického záchvatu vždy potrebný jeho somatotopický opis s rozpoznaním možného fokálneho začiatku. Z toho vyplynie pravdepodobná lokalizácia epileptického fokusu. Ak má tento fokus svoj korelát v EEG náleze a je potvrdený aj pomocou MR vyšetrenia s podaním kontrastnej látky ako nafarbuje sa plak demyelinizácie lokalizovaný kortiko-subkortikálne, vtedy možno vysloviť predpoklad, že epileptický záchvat bol spôsobený príslušným ložiskom demyelinizácie. Ak to tak nie je, je potrebná opatrnosť z pohľadu stanovenia jednoznačnej kauzálnej súvislosti oboch ochorení (Klobučníková, 2001).

Antiepileptická liečba u pacientov so SM

Pre prax je dôležitá otázka, či sú antiepileptiká indikované už po prvom epileptickom záchvate u pacienta so SM. Vo všeobecnosti majú záchvaty pri SM dobrú prognózu. Záchvaty priamo zapríčinené atakom SM (tzv. provokované záchvaty) majú malú prediktívnu hodnotu pre vývoj chronickej epilepsie. Preto, ak sa prvý epileptický záchvat objaví v rámci príznakov ataku SM, sú skôr indikované kortikoidy ako antiepileptiká. Ak sa však objavia 2–3 epileptické záchvaty oddelené intervalom minimálne jeden deň, indikuje sa dlhodobá antiepileptická terapia (Spatt, 2001). Na druhej strane iní autori odporúčajú včas začať s antiepileptickou liečbou pre vyššie riziko vzniku epileptického statusu u pacientov so SM (Engelsen, 1997). Voľba vhodného antiepileptika aj v súčasnosti naďalej

zostáva predmetom diskusií. Bolo publikovaných niekoľko štúdií zaoberajúcich sa toleranciou a účinnosťou rozličných antiepileptík používaných na liečbu záchvatov pri SM (Striano, 2003; Koch, 2008; Engelsen, 1997). Medzi najčastejšie používané lieky patrili oxkarbazepín, karbamazepín, fenobarbital a fenytoín. Žiadne štúdie však neuvádzali podrobnosti o tom, ako boli lieky zvolené a aké dávky boli použité. Z dôvodu nedostatku informácií by preto mal byť výber liekov založený najmä na type záchvatov (parciálne verzus generalizované) a komorbidite pacienta. U pacientov so SM treba zohľadniť aj iné neurologické príznaky, je potrebné sa vyvarovať liekom so známou toxicitou k CNS (napríklad fenytoín poškodzuje cerebelárne funkcie, fenobarbital narušuje kognitívne funkcie atď.) (Striano, 2003).

Vplyv imunomodulačnej liečby na epileptické záchvaty pri SM

Interferón beta a glatiramer acetát sú lieky prvej voľby u pacientov s relaps-remitujúcou formou SM. Pri oboch prípravkoch sa epileptické záchvaty uvádzajú ako „zriedkavý“, ale závažný vedľajší účinok (Avonex, Betaseron, Copaxone, Rebif SPC, 2013). O možnom antikonvulzívnom účinku DMT (disease modifying therapy) je dosiaľ málo dostupných informácií, zatiaľ iba vo forme kazuistik. Sotgiu a kol. opísali prípad pacienta so SM, u ktorého sa na začiatku ochorenia objavili generalizované tonicko-klonické krče. Napriek tomu, že pacient 7 rokov užíval antiepileptickú liečbu počas terapie glatiramerom acetátom, rozvinula sa u neho refraktérna epilepsia. Po prechode na liečbu natalizumabom došlo v priebehu 12 mesiacov k celkovému zlepšeniu stavu pacienta a k dramatickému zníženiu počtu epileptických záchvatov. Autori poukazovali aj na fakt, že inhibícia adhézie leukocytov môže predstavovať nový potenciálny terapeutický prístup pri liečbe epilepsie (Sotgiu et al., 2010). Vzťah DMT a epileptických záchvatov však nie je zatiaľ pre nedostatok relevantných informácií objasnený, preto nemôžu byť poskytnuté jednoznačné odporúčania.

Záver

Problematickou výskytu epilepsie pri demyelinizačných ochoreniach CNS sa vedci zaoberajú už od druhej polovice 19. storočia (Leube, 1871). Epileptické záchvaty môžu byť jedným z klinických prejavov SM, aj keď je ich výskyt relatívne vzácny. Môžu byť spôsobené samotným výskytom demyelinizačných plakov v kortexe a juxtakortikálnej bielej hmote, ale aj edémom

v ich okolí, hlavne počas relapsu ochorenia. Prevalencia epileptických záchvatov u pacientov so SM sa podľa jednotlivých štúdií líši, varíruje medzi 0,5 % a 8,3 % (priemer 2,2 %). Primárne a sekundárne generalizované záchvaty majú približne rovnakú prevalenciu a tvoria asi dve tretiny všetkých záchvatov. Je potrebné zdôrazniť, že na to, aby mohol byť vyslovený predpoklad, že epileptický záchvat je skutočne spôsobený demyelinizačným ložiskom v kortexe, by mala byť prítomná korelácia medzi somatopickým opisom epileptického záchvatu, EEG a MR nálezom. Žiaľ, takýto ideálny obraz sa v klinickej praxi vyskytuje len zriedkavo, a preto je často veľmi ťažké hovoriť o jednoznačnej kauzalite oboch nozologických jednotiek. Všeobecne možno na záver povedať, že teória patogenézy epileptického záchvatu u pacientov so SM nie je doteraz celkom jednoznačne objasnená a je ešte potrebný ďalší výskum v tejto oblasti.

Literatúra

1. Albert M, Antel J, Bruck W, Stadelmann C. Extensive cortical remyelination in patients with chronic multiple sclerosis. *Brain Pathol.* 2007; 2:129–138.
2. Avonex SPC. 2013. Dostupné na: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm085930.pdf>.
3. Betaseron SPC. 2013. Dostupné na: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm088565.pdf>.
4. Brownell B, Hughes JT. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962; 25: 315–320.
5. Bø L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mørk SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003; 7: 723–732.
6. Calabrese M, Grossi P, Favaretto A, Romualdi C, Atzori M, Rinaldi F, Perini P, Saladini M, Gallo P. Cortical pathology in multiple sclerosis patients with epilepsy: a 3 year longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 49–54.
7. Copaxone SPC. 2009. Dostupné na: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2001/20622s151bl.pdf>.
8. Chabolla DR, Moore JL, Westmoreland BF. Periodic lateralized epileptiform discharges in multiple sclerosis. *Electroencephalography Clin Neurophys* 1996; 1: 5–8.
9. Dolezal O, Dwyer MG, Horakova D, Havrdova E, Minagar A, Balachandran S, Bergsland N, Seidl Z, Vaneckova M, Fritz D. Detection of cortical lesions is dependent on choice of slice thickness in patients with multiple sclerosis. *International review of neurobiology* 2007; 79: 475–489.
10. Engelsen BA, Gronning M. Epileptic seizures in patient with multiple sclerosis. Is the prognosis of epilepsy underestimated? *Seizure* 1997; 3: 377–82.
11. Grabow JD. Optimal recordings techniques and activation procedures: childrens and adults In: JA Wada, RJ Ellingson. *Clinical neurophysiology of epilepsy*. Elsevier Science, Amsterdam 1990; 39–77 (EEG handbook, revised series, vol. 4).
12. Horakova D, Kalincik T, Blahova D, Sankova J, Dolezal O. Clinical correlates of grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurology* 2012; 12: 10.
13. Kermode AG, Tofts PS, Thompson AJ. Heterogeneity of blood-brain barrier changes in multiple sclerosis: an MRI study with gadolinium-DTPA enhancement. *Neurology* 1990; 40: 229–235.
14. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122:17–26.
15. Klobučníková, K. Výskyt epilepsie u pacientov so sklerózou multiplex – literárny prehľad a kazuistika. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2001; 3: 212–216.
16. Koch M, Uyttenboogaart M, Polman S, De Keyser J. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 2008; 49: 948–953.
17. Leube W. Ueber multiple inselförmige Sklerose des Gehirns und Rückenmarks. *Nach Beobachtungen aus der Erlanger medicinischen Klinik. Dtsch Arch Klin Med* 1871; 8: 1–29.
18. Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68: 634–642.
19. Pitt D, Boster A, Pei W, Wohleb E, Jasne A, Zachariah Ch, Rammohan K, Knopp M, Schmalbrock P. Imaging Cortical Lesions in Multiple Sclerosis With Ultra-High-Field Magnetic Resonance Imaging. *Arch Neurol.* 2010; 7: 812–818.
20. Poser CM, Brinar VV. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsia* 2003; 4: 6–12.
21. Rebif SPC. 2013. Dostupné na: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm089019.pdf>.
22. Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990; 336: 1267–1271.
23. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 165–170.
24. Sokić DV, Stojavljević N, Drulović J, Dujmović, I, Mesaroš Š, Ercegović M, Perić V, Dragutinović G, Lević Z. Seizures in Multiple Sclerosis. *Epilepsia* 2001; 42: 72–79.
25. Sotgiu S, Murrighill MR, Constantin G. Treatment of refractory epilepsy with natalizumab in a patient with multiple sclerosis. Case report. *BMC Neurol.* 2010; 10: 84.
26. Spatt J, Goldenberg G, Mamoli B. Simple Dysphasic Seizures as the Sole Manifestation of Relapse in Multiple Sclerosis. *Epilepsia* 1994; 35: 1342–1345.
27. Spatt J, Chaix R, Mamoli B. Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001; 248: 2–9.
28. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R, Vacca G, Striano S. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci* 2003; 5: 322–328.
29. Thompson AJ, Kermode AG, Moseley IF, MacManus DG, McDonald WI. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1317–1320.

Článok doručen redakci: 9. 1. 2013

Článok prijat k publikaci: 19. 2. 2013

MUDr. Zuzana Čarnická

I. neurologická klinika LF UK
a UN Bratislava
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
zuzka.carnicka@gmail.com

- Slovenská neurologická spoločnosť
- Neurologická klinika SZU
- spoločnosť SOLEN
- časopis *Neurológia pre prax*

organizujú

Sympóziu praktickej neurológie Neurológia PRE PRAX

18. – 19. október 2013
Grandhotel Praha, Vysoké Tatry

7.
ročník

www.solen.sk

ORGANIZÁTOR:

SOLEN, s. r. o., Ing. Monika Liedlová,
Lovinského 16, 811 04 Bratislava
tel.: 02/5413 1365, fax: 02/5465 1384,
e-mail: kongres@solen.sk, www.solen.sk
Registrácia a ubytovanie:
Marcela Bobeková, bobekova@solen.sk

Hlavný odborný garant:
doc. MUDr. Vladimír Donáth, CSc.

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Ketogenní dieta

MUDr. Klára Brožová, MUDr. Jan Hadač, Ph.D.

Oddělení dětské neurologie, Thomayerova nemocnice, Praha

Ketogenní dieta je běžně používaný nefarmakologický způsob léčby farmakorezistentní epilepsie u dětí. Jde o dietu, která nahrazuje výrazně omezený přísun cukrů vysokým podílem tuků a přitom zajišťuje odpovídající příjem nezbytných bílkovin. Její účinnost a bezpečnost byla prokázána v mnoha klinických studiích. Jestliže byla ketogenní dieta dříve považována za alternativní léčebný postup „poslední volby“, v současnosti se její indikace změnila. U některých epilepsií či epileptických syndromů je doporučována již po selhání dvou nebo tří antiepileptik.

Klíčová slova: epilepsie, ketogenní dieta.

Ketogenic diet

The ketogenic diet is an established non-pharmacologic treatment for childhood intractable epilepsy. It is a high-fat, adequate-protein, low-carbohydrate diet. Efficacy and safety of ketogenic diet has been proven in many clinical trials. If ketogenic diet was previously considered as an alternative medical procedure of „last choice“ nowadays its indications changed. For some epilepsies or epileptic syndromes is recommended after failure of two or three AEDs.

Key words: epilepsy, ketogenic diet.

Neurol. prax 2013; 14(2): 90–92

Seznam zkratk

- KD – ketogenní dieta
- GLUT-1 – glukózový transporter I. typu
- GABA – kyselina gama-aminomáselná

Úvod

Přes pokroky v léčbě epilepsie zůstává kolem 20–30 % pacientů rezistentních na podávání antiepileptik. Jen u menší části z nich připadá v úvahu chirurgické řešení epilepsie. V posledních letech se proto zvyšuje zájem o ketogenní dietu, která byla k léčbě epilepsie u dospělých i dětí doporučována již ve 20. letech minulého století. Její účinnost a bezpečnost byla prokázána v mnoha klinických studiích s tím, že většina pacientů dietu dobře a dlouhodobě toleruje. Jestliže dříve byla ketogenní dieta považována za alternativní léčebný postup „poslední volby“, v současnosti se její indikace změnila. U některých epilepsií či epileptických syndromů je doporučována již po selhání dvou nebo tří vhodně zvolených a dávkovaných antiepileptik (Kossoff et al., 2008).

Princip

Půst se v léčbě epilepsie používal již ve starověku. Ve 20. letech minulého století byla vytvořena dieta s vysokým obsahem tuků a naopak výrazně omezeným podílem cukrů, která navozuje stav obdobný hladovění. Pokud člověk hladoví nebo přijímá stravu s vysokým obsahem tuků, jeho tělo využívá ke tvorbě energie téměř výhradně tuky. Ty se v játrech zpracovávají na mastné kyseliny a ketony (aceton, 3-betahydroxybutyrát a acetoacetát). Ketolátky jsou při nedostatku cukrů hlavním zdrojem energie pro mozek. I když

podklad příznivého účinku ketogenní diety nebyl dosud uspokojivě objasněn, zdá se, že půjde o mechanismus odlišný od efektu antiepileptik. Na antikonvulzivním působení se zřejmě podílí jak zvýšená koncentrace ketolátek a nenasycených tuků a dietou navozená metabolická acidóza, stejně jako zvýšení funkce a počtu mitochondrií a posílení inhibičních mechanismů při zvýšené syntéze GABA (Nylen et al., 2009).

Indikace

Zavedení ketogenní diety by mělo být zváženo po selhání dvou až tří správně zvolených a dávkovaných antiepileptik především u dětí se symptomatickými generalizovanými epilepsiemi. Dieta však vykazuje dobrou účinnost i u pacientů s ložiskovými epilepsiemi, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro epileptochirurgickou léčbu. Obvykle bývá doporučována u pacientů s vysokou frekvencí záchvatů – dvou a více týdně.

Typické příklady pro časnou indikaci ketogenní diety:

- Westův syndrom po neúspěšném vyzkoušení kortikoidů resp. ACTH,
- Lennox-Gastautův syndrom, u něhož řada současných studií doporučuje dietu jako terapii třetí volby po selhání valproátu a topiramátu,
- syndrom maligní infantilní myoklonické epilepsie (syndrom Dravetové),
- Dooseho syndrom – zde někteří autoři doporučují dietu dokonce jako terapeutický postup první volby, s tím, že zhruba 50 % pacientů se na dietě dostane do remise; sami se ale domníváme, že zahájení ketogenní diety by mělo být zvažováno až po vyzkoušení valproátu, lamotriginu a případně i kůry ACTH/kortikoidů,
- fokální farmakorezistentní epilepsie,
- dietní terapie je zvládnutelná i u pacientů s gastrostomií a na enterální výživě.

V poslední době se objevily práce dokumentující použití ketogenní diety u dospělých pacien-

Tabulka 1. výsledky sledování 150 pacientů na ketogenní dietě léčených v John Hopkins Hospital (Freeman et al., 1998)

Počet pacientů	Frekvence záchvatů Počet pacientů na dietě	Doba od nasazení diety		
		3 měsíce	6 měsíců	12 měsíců
150	Bez záchvatů	4 (3 %)	5 (3 %)	11 (7 %)
	> 90 %	46 (31 %)	43 (29 %)	30 (20 %)
	50–90 %	39 (26 %)	29 (19 %)	34 (23 %)
	< 50 %	36 (24 %)	29 (19 %)	8 (5 %)
	Dieta pokračuje	125 (83 %)	106 (71 %)	83 (55 %)
	Dieta ukončena	25 (17 %)	44 (29 %)	67 (45 %)

tú a v indikaci farmakorezistentného epileptického statu (Kossoff et al., 2009; Cervenka et al., 2011).

Kromě epilepsie je ketogenní dieta indikovaná i v léčbě některých **metabolických onemocnění** – v první řadě u deficitu glukózového transportéru typu 1 (GLUT-1) a deficitu pyruvát dehydrogenázy. U těchto chorob by měla být nasazena ihned po potvrzení diagnózy.

Pro neurology může být zajímavé, že se ketogenní dieta zkouší i u jiných onemocnění nervového systému. Byly publikované teoretické práce, kazuistická sdělení a studie na malých souborech pacientů, referující o úspěšném použití diety u amyotrofické laterální sklerózy, Parkinsonovy a Alzheimerovy nemoci, autismu a některých mozkových nádorů. Jedná se ale o nerandomizované studie a ketogenní dieta u zmíněných diagnóz rozhodně nepatří k běžným léčebným postupům (Baraňano et Hartman, 2008).

Kontraindikace

Ketogenní dieta se rozhodně nehodí pro každého pacienta. K jejím absolutním kontraindikacím patří metabolická onemocnění s poruchou transportu a oxidace mastných kyselin – u této skupiny chorob by lačnění nebo dieta s vysokým obsahem tuků mohly vést k závažnému metabolickému rozvratu i s možným rizikem úmrtí. Proto je nutné po těchto chorobách cíleně pátrat ještě před zahájením diety.

Mezi metabolická onemocnění s absolutní kontraindikací ketogenní diety patří:

- primární deficit karnitinu,
- deficit karnitin-palmitoyl transferázy I. a II. typu,
- poruchy beta oxidace mastných kyselin,
- deficit pyruvát karboxylázy,
- porfyrie.

Vzhledem k náročnosti diety je relativní kontraindikací i špatná spolupráce pacienta či jeho rodiny.

K relativním kontraindikacím ketogenní diety patří:

- renální onemocnění,
- malnutrice,
- fokální epilepsie vhodná k chirurgické léčbě.

Účinnost

Ketogenní dieta snižuje u více nežli poloviny pacientů četnost záchvatů nejméně o 50%. U zhruba 30% pacientů je její efekt natolik výrazný, že frekvence záchvatů poklesne o 90% a více (Kossoff et al., 2009).

U některých epileptických syndromů a metabolických onemocnění je dieta ještě účinnější: například děti trpící záchvaty při deficienci

GLUT 1 se po nasazení diety prakticky všechny dostávají do remise, u myoklonicko-astatické epilepsie dochází k úplnému potlačení záchvatů u poloviny pacientů.

Nástup účinku diety je proměnlivý. U tří čtvrtin pacientů se příznivý efekt projeví do dvou týdnů po zahájení. U části pacientů je ale nutné dietu individuálně a postupně nastavovat – v takových případech se může efekt dostavit o něco později. Proto se nedoporučuje dietu ukončit dříve nežli za tři měsíce, dokud nelze spolehlivě zhodnotit její přínos.

Nežádoucí vedlejší účinky

Přestože děti ketogenní dietu většinou dobře tolerují, mohou se v jejím průběhu stejně jako u jiné léčby objevit nežádoucí vedlejší účinky.

Časné vedlejší účinky se manifestují na začátku diety nebo akutně v průběhu léčby během stresových období (například při akutní infekci). Většinou jsou přechodné a po úpravě diety nebo odeznění akutního onemocnění mizí:

- gastrointestinální příznaky – nauzea, zvracení,
- hypoglykemie,
- metabolická acidóza,
- ospalost,
- dehydratace,
- nechutenství.

Pozdní vedlejší účinky:

- nefrolitiáza se objevuje u 5–6% pacientů na ketogenní dietě:
 - zvýšenému riziku jsou vystaveni pacienti méně pohybliví anebo užívající inhibitory karboanhydrázy (topiramát, acetazolamid, sultiam, zonisamid),
- zácpa:
 - velmi častá komplikace způsobená nízkým obsahem vlákniny v dietě,
- hypercholesterolemie,
- zpomalení růstu:
 - bývá způsobené nižším obsahem bílkovin ve stravě,
 - další příčinou může být nedostatečná substituce vitaminů,
 - obvykle po ukončení diety dochází k akceleraci růstu,
- vzácné komplikace:
 - pankreatitis,
 - osteopenie, osteoporóza, patologické fraktury,
 - hyponatremie, hypokalcemie,
 - anémie, leukopenie,
 - častější infekční onemocnění,
 - deficit selenu vedoucí ke kardiomyopatii a převodním poruchám.

Výpočet poměru a složení diety

Ketogenní dieta sestavujeme individuálně pro každého pacienta. Ve výpočtu zohledňujeme základní nutriční požadavky organismu a přitom musíme dodržet princip diety tj. vysoký obsah tuků s velmi omezeným příjmem sacharidů a současně dostatečným příjmem bílkovin.

Ke správnému nastavení diety je potřeba určit tři parametry:

- energetický příjem,
- množství potřebných bílkovin,
- poměr diety.

Energetický příjem se stanoví podle věku, váhy a celkové pohybové aktivity. U dětí na ketogenní dietě se doporučuje omezit energetický příjem na 80–90% norem běžných pro daný věk.

Potřebné množství bílkovin závisí na věku. Čím mladší dítě, tím vyšší je jeho potřeba bílkovin nutná k zajištění normálního somatického vývoje.

Poměr ketogenní diety vyjadřuje, na kolik gramů tuků připadne 1 gram sacharidů a bílkovin dohromady. U větších dětí se začíná s poměrem 4:1, to znamená, že na 4 gramy tuku v potravě připadne 1 gram cukrů a bílkovin. Tento poměr však není vhodný pro kojence a batolata, protože by jim nezajistil dostatečný přísun bílkovin; u menších dětí proto volíme poměr nižší, například 3:1. Stanovený poměr platí pro každé jídlo.

Takto sestavená dieta není nutričně plnohodnotná a musí být doplněna o vitamíny, minerály a stopové prvky.

Ukončení diety

Dieta se obvykle drží po dva roky. Nemá-li dostatečný efekt anebo ji pacient netoleruje, lze ji ukončit dříve. Podobně jako u antiepileptické léčby se stále diskutuje o tom, jakým tempem ketogenní dietu ukončit. Nedávno publikovaná práce srovnávající frekvenci recidiv záchvatů v závislosti na rychlosti snižování poměru ketogenní diety neshledala žádný rozdíl mezi pomalým a rychlým vysazením (Worden et al., 2011). Tam, kde léčba neměla dostatečnou odezvu a netrvala déle než 12 týdnů, lze dietu ukončit rychleji, obvykle během 2–3 týdnů. Efekt ketogenní diety dlouhodobě přetrvává i po jejím ukončení u mnoha pacientů. Pokud se s dietou pokračuje delší dobu, dáváme přednost režimu s nižším poměrem (Kossoff et al., 2009).

Další dietní režimy používané v léčbě epilepsie

Kromě ketogenní diety se v léčbě epilepsie uplatňují i jiné dietní režimy. K neznámějším patří dieta MCT (medium-chain triglyceride), dále

modifikovaná Atkinsonova dieta a dieta s nízkým glykemickým indexem. Používají se ve stejné indikaci jako dieta ketogenní a u všech byla prokázána obdobná účinnost jako u diety ketogenní.

MCT dieta: triglyceridy se středně dlouhým řetězcem (MCT) jsou více ketogenní než mastné kyseliny s dlouhým řetězcem, které jsou běžnou součástí stravy. Proto může MCT dieta vycházet z nižšího podílu tuků (60%). Je však zatížená častějším výskytem zažívacích obtíží, hlavně bolestí břicha a průjmy.

Další dvě diety jsou vhodné hlavně pro adolescenty a dospělé pacienty, protože nevyžadují zcela přesné dodržování a vážení stravy.

Modifikovaná Atkinsonova dieta povoluje ve stravě za den 10–20 g sacharidů bez omezení energetického příjmu.

Dieta s nízkým glykemickým indexem se začala používat od roku 2003. Jedná se o dietu složenou z 60% tuků, 20–30% proteinů a 10–20% sacharidů. Všechny sacharidy musí mít nízký gly-

kemický index pod 50, aby po požití zvyšovaly glykemii jen pozvolna. Nevýhodou této diety je vysoký příjem bílkovin, a tím vyšší zátěž ledvin.

Závěr

Ketogenní dieta je bezpečný a dobře tolerovaný způsob léčby farmakorezistentní epilepsie u dětí a dospělých; její indikace by měla být zvážena u všech farmakorezistentních pacientů s vysokou frekvencí záchvatů, kteří nejsou vhodní k epileptochirurgické léčbě.

Literatura

1. Baraňano KW, Hartman AL. The ketogenic diet: uses in epilepsy and other neurologic illnesses. *Curr Treat Options Neurol.* 2008; 10(6): 410–419. PubMed PMID: 18990309; PubMed Central PMCID: PMC2898565.
2. Cervenka MC, Hartman AL, Venkatesan A, Geocadin RG, Kossoff EH. The ketogenic diet for medically and surgically-refractory status epilepticus in the neurocritical care unit. *Neurocrit Care.* 2011; 15(3): 519–524. PubMed PMID: 21523523.
3. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LM. The efficacy of the ketogenic diet – 1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics.* 1998; 102(6): 1358–63. PMID 9832569.

4. Lee PR, Kossoff EH. Dietary treatments for epilepsy: Management guidelines for the general practitioner. *Epilepsy Behav.* 2011; 21(2): 115–121.

5. Kossoff EH. International consensus statement on clinical implementation of the ketogenic diet: agreement, flexibility, and controversy. *Epilepsia.* 2008; 49(Suppl 8): 11–3. PubMed PMID: 19049576.

6. Nylen K, Likhodii S, Burnham WM. The ketogenic diet: proposed mechanisms of action. *Neurotherapeutics.* 2009; 6(2): 402–405. Review. PubMed PMID: 19332336.

7. Worden L. Is there an ideal way to discontinue the ketogenic diet? *Epilepsy Res.* 2011; 95(3): 232–236.

Článek doručení redakci: 30. 3. 2012

Článek přijat k publikaci: 2. 5. 2012

MUDr. Klára Brožová

Oddělení dětské neurologie,
Thomayerova nemocnice
Vítězská 800, 140 00 Praha 4
klara.brozova@ftn.cz

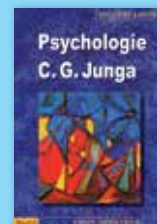
Jolande Jacobi:

PSYCHOLOGIE C. G. JUNG

Jungova žákyně a jeho nejbližší kolegyně Jolande Jacobi si předsevzala, že názorně a zhuštěně představí základní pojmy Jungovy psychologie a myšlení. Kniha vyšla v prvním vydání v roce 1940 a byla několikrát přepracována a aktualizována. Už přes sedmdesát let platí za klasické a kanonické dílo analytické psychologie, o němž se vyjádřil sám C. G. Jung takto: „Předložená práce vychází vstříc všeobecné potřebě, již jsem já sám dosud neuměl dostát: přání po stručném představení základních rysů mého psychologického myšlení. Paní dr. Jacobi se tohoto úkolu zhostila s úspěchem a zdařil se jí šťastný výklad oproštěný od balastu detailních poznatků. Tím vznikla synopse, která obsahuje všechno podstatné.“

Praha: Portál 2013, 978-80-262-0353-7, 232 s.

Portál, s. r. o., Klapkova 2, 128 00 Praha 8, e-mail: naklad@portal.cz



www.portal.cz

- Slovenská onkologická spoločnosť
- Slovenská lekárska spoločnosť
- Slovenská chemoterapeutická spoločnosť
- spoločnosť SOLEN
- časopis Onkológia

Vás pozývajú na

Bratislavské onkologické dni L. ročník



10. – 11. október 2013
Hotel Holiday Inn, Bratislava

www.solen.sk

Behaviorálné komplikácie dopaminergnej terapie v pokročilej fázi Parkinsonovej nemoci

MUDr. Kateřina Menšíková¹, MUDr. Igor Nestršil², prof. MUDr. Ján Pavlov Praško, CSc.³

¹Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

²Brain Sciences Center, University of Minnesota, Minneapolis, MA, USA

³Psychiatrická klinika LF UP a FN Olomouc

Parkinsonova nemoc môže byť v pokročilej fázi doplnená manifestáciou behaviorálnych príznakov, ako sú napr. poruchy kontroly impulzov a dopaminový dysregulačný syndróm. Na rozvoji týchto porúch sa pravdepodobne podieľa striatonigralná denervácia navozená neurodegeneratívnym poškodením substantia nigra spoločne s dlhodobou liečbou dopaminergnými preparátmi. Dopamin má, vedľa kontroly hybnosti, dôležitú rolu v neurálnom systéme očakávania a prijatia odmeny a v modulácii chovania. Práve porucha systému odmeny navozená neuroadaptáciami zmenami a hypersenzitizáciou striatálnych dopaminergných neuronov je pokladaná za príčinu rozvoja týchto porúch. K rizikovým faktorom rozvoja behaviorálnych komplikácií patrí mladší vek v začiatku ochorenia, vyššie dávky dopaminergnej medicíny, anamnéza depresie, anamnéza závislosti od drog a alkoholu a niektoré osobnostné charakteristiky. Liečba je ťažká, jej základom je psychosociálna intervencia, ďalej lze použiť antidepresíva, atypická antipsychotiká, stabilizátory nálady, blokátory glutamátových NMDA receptorov, niekedy môže pomôcť zavedenie tzv. kontinuálnej dopaminergnej stimulácie. V nezbytných prípadoch je nuto pristúpiť k redukcii dávok či úplnému vysadeniu dopaminergnej terapie.

Kľúčové slová: Parkinsonova nemoc, behaviorálna komplikácia, dopaminergná liečba, poruchy kontroly impulzov, dopaminový dysregulačný syndróm.

Behavioral complications of dopaminergic therapy in advanced Parkinson's disease

Parkinson's disease may be at advanced stage accompanied by behavioral symptoms such as impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome. Both the striatonigral denervation induced by neurodegenerative process in substantia nigra and dopaminergic therapy may play a role in the development of these disorders. Dopamine plays an important role in the brain reward system and modulation of behavior. Specifically, disability of reward system induced by neuroadaptation changes and hypersensitization of striatal dopaminergic neurons is considered to be the cause of development of these disorders. The risk factors for development of behavioral complications include younger age at disease onset, higher doses of dopaminergic medication, history of depression, drug or alcohol abuse and certain personality traits. Treatment is difficult and is mainly based on psychosocial intervention. Further the antidepressants, atypical antipsychotics, mood stabilizers or inhibitors of glutamate NMDA receptors may be used; the switch to continuous dopaminergic stimulation may also help. When necessary, the dose reduction or complete withdrawal of dopaminergic therapy must be done.

Key words: Parkinson's disease, behavioral complications, dopaminergic therapy, impulse control disorders, dopamine dysregulation syndrome.

Neurol. prax 2013; 14(2): 93–96

Seznam zkratk

DA – dopaminový agonista

DDS – dopaminový dysregulačný syndróm

ICD – porucha kontroly impulzov

LS – Leesův syndróm

MIDI – Minnesota Impulse Disorders Interview

NMS – non-motorické príznaky

PN – Parkinsonova nemoc

Úvod

Vedľa klasických motorických symptómov Parkinsonovej nemoci (PN) je jej klinický obraz tvorený radou ďalších príznakov, označovaných ako non-motorické. Non-motorické príznaky (NMS) sú spôsobené poškodením rady extranigralných štruktúr, tak centrálnych, tak periférnych. Vedľa dopaminergného deficitu sa pri jej vzniku uplatňuje dysfunkcia rady ďalších neuromediátorových sys-

témov, noradrenergického, serotonergického a cholinergického. NMS sa môžu manifestovať v ktorejkoľvek fáze ochorenia. Rada z nich sa manifestuje už v časných štádiách ochorenia, kedy môžu predchádzať rozvoju klasických motorických symptomatológií o desiatky rokov. Tieto NMS sú označované ako premotorické. Iné NMS sa objavujú až s progresiou ochorenia a sú viac či menej typickou súčasťou klinického obrazu pokročilej fázy ochorenia. Podkladom rozvoja motorických a non-motorických symptomatológií nemusí byť vždy iba primárny neuropatologický proces. U PN sa v priebehu ochorenia stretávame s radou problémov motorických i non-motorických, k ktorým dochádza v spojitosti s podávaním dopaminergnej terapie. Medzi tento typ príznakov sú radené fluktuácie hybnosti, dyskinezy, psychotické príznaky a behaviorálne poruchy, ako sú poruchy

kontroly impulzov (ICD) a dopaminový dysregulačný syndróm (DDS), v súčasnej dobe už označovaný ako Leesův syndróm.

Poruchy kontroly impulzov

Poruchy kontroly impulzov (ICD) sú charakterizované ako repetitívne nutkavé chovanie, ktoré je motivované vidinou potešenia alebo uspokojenia

Tabuľka 1. Tzv. „red flags“ dopaminového dysregulačného syndrómu (Lees' syndróm) (Evans et Giovanni, 2008)

- Bažení po dopaminergných preparátoch
- Abstinénčný syndróm pri vysadení
- Tolerance dopaminergnej medicíny
- Hypomaniacké zmeny nálady
- Poruchy impulzivity
- Agresivita
- Psychóza
- Invalidizujúca dyskineza

a neschopností odolávat impulzům nebo pokušením, které mohou být pro jednotlivce nebo jeho okolí škodlivé. K jejich rozvoji dochází na podkladě abnormálně fungujícího systému odměny a motivace, v němž hraje důležitou roli dopamin. K jejich manifestaci dochází většinou až v pokročilejších stadiích onemocnění. Do spektra těchto poruch jsou psychiatry a neuropsychology řazeny patologické hráčství, hypersexualita, nutkavé přejídání; některé varianty mohou být i nenápadné: impulzivní nakupování nebo trávení mnoha hodin surfování po internetu. Často bývá přítomno nutkavé repetitivní chování neboli „punding“ a nadměrné užívání dopaminergní medikace označované jako dopaminový dysregulační syndrom. Poměrně nedávno byly popsány další poruchy, k nimž se řadí kleptomanie (Bonfanti et Gatto, 2010) a impulzivní kouření (Bienfait et al., 2010). Všechny tyto poruchy chování, podobně jako všechny ostatní non-motorické problémy, významně ovlivňují kvalitu života pacienta a zejména jeho okolí, protože mohou mít potenciálně devastující psychosociální důsledky (Gescheidt et Bareš, 2011). Pro samotné pacienty nebývají většinou významně obtěžující a často zůstávají skryté, dokud na ně neupozorní okolí (Voon et al., 2006). Rozvoj těchto poruch bývá nejčastěji dáván do souvislosti s léčbou dopaminovými agonisty (DA) (Voon, 2006), ale byly popsány také v souvislosti s užíváním L-DOPA (Molina et al., 2000) a s léčbou pomocí hluboké mozkové stimulace (Smeding et al., 2007). Ještě nedávno byla otázka, zda k jejich rozvoji dochází čistě v souvislosti s dopaminergní terapií ve spojitosti s neznámou individuální vulnerabilitou, anebo zda zde hraje roli i primární patologický proces onemocnění samotného, předmětem četných diskuzí (Voon et Fox, 2007). Výsledky největší multicentrické epidemiologické průřezové studie zaměřené na sledování přítomnosti ICD u PN, provedené v Severní Americe, bylo prokázáno, že u léčených pacientů s PN je 25 krát větší pravděpodobnost rozvoje ICD, než u pacientů s jiným běžným neurologickým onemocněním netrpících PN (Weintraub et al., 2010). Frekvence ICD se nelišila mezi skupinou neléčených parkinsoniků a zdravými kontrolami, což naznačuje, že samotný patologický proces u PN nemá podstatný vliv na rozvoj ICD, ale rozvoj těchto poruch je spíše výsledkem interakce predisponujících faktorů a dopaminergní medikace (Cilia et al., 2011). Zvýšená frekvence ICD byla prokázána i u jiných onemocněním léčených dopaminergními preparáty, jako byl syndrom neklidných nohou (Cornelius et al., 2010) a progresivní supranukleární paralýza (O'Sullivan et al., 2010). Prevalence ICD u PN je uváděna v poměrně širokém rozmezí mezi 3,5 až 13,6%. Z toho pato-

logickým gamblingem bývá údajně postiženo přibližně 5,0%, nutkavým sexuálním chováním 3,5%, nutkavým nakupováním 5,7% a záchvatovitým přejídáním 4,4% pacientů s PN (Weintraub et al., 2010). Z neuroanatomického hlediska jsou za struktury zapojené v procesu rozvoje poruch chování, jejichž společným podkladem je porucha systému odměny a motivace považovány ventrální tegmentální oblast a její projekce do ventrálního striata, limbického a prefrontálního kortexu, dále ventrální a dorzální striatum a související frontostriální okruhy (Everitt et Robbins, 2006). Podávání dopaminergní medikace může souviset s rozvojem těchto poruch chování několika mechanismy: 1) interferencí s přirozeným uvolňováním dopaminu a jeho normálními funkcemi (Miwa et al., 2004), 2) stimulací konkrétních dopaminových receptorů vedoucí k abnormálnímu fungování zapojených oblastí, 3) dopaminergní stimulací způsobující posun od cíleného chování ke stimulační odpovědi nebo vytvoření zvyku, 4) chronickou dopaminergní stimulací vedoucí k neuronální senzitivizaci ve ventrálním a dorzálním striatu, a tím k rozvoji behaviorální senzitivizace (Voon et Fox, 2007). Z fyziologického hlediska dochází k fázickému uvolňování dopaminu z ventrální tegmentální oblasti do nucleus accumbens v době očekávání odměny a v době přijímání nepředpokládané odměny. Naopak k potlačení fázického uvolňování dochází, pokud očekávaná odměna není obdržena. Přitom množství uvolněného dopaminu závisí na velikosti odměny. K tonickému uvolňování dopaminu, na rozdíl od fázického, dochází v době očekávání značně nejisté odměny (Fiorillo et al., 2003). L-DOPA a DA tak mohou vzhledem ke svým farmakologickým vlastnostem různě zasahovat do procesu fázického a tonického uvolňování dopaminu, a tím ovlivňovat systém odměny. U DA hraje roli zejména míra jejich afinity k D3 receptorům. Zatímco dopaminové D1 a D2 receptory jsou lokalizovány s maximem v dorzálním striatu a jejich aktivace je asociována spíše s motorickými účinky medikace, zvýšená densita D3 receptorů je přítomna zejména v limbických oblastech zahrnujících ventrální striatum a jejich aktivace souvisí spíše s psychiatrickou symptomatologií. D3 receptory jsou rovněž zapojeny v procesu rozvoje závislosti (Sokoloff et al., 1990). Tato diferentní aktivita DA k jednotlivým typům a subtypům dopaminových receptorů je možná důvodem rostoucí incidence ICD: starší preparáty, např. pergolid, měly spíše selektivní afinitu k D2, naopak novější, nejvíce používané (ropinirol, pramipexol) jeví afinitu méně selektivní.

Základem správné diagnostiky ICD u pacientů s PN je především nutnost na možnost

rozvoje těchto poruch myslet a cíleně po nich pátrat při odebrání anamnézy od pacienta, příbuzných nebo pečovateli. Jako pomocný nástroj lze k jejich detekci použít Minnesota Impulse Disorders Interview (MIDI), což je dotazník vyplňovaný pacientem, zaměřený na přítomnost ICD, jako jsou chorobné nakupování, patologické hráčství a nutkavé sexuální chování (Weintraub et al., 2006). Detailnější a přesnější diagnostika by měla být prováděna ve spolupráci s psychiatry na základě kritérií uvedených ve čtvrté verzi Diagnostického a Statistického manuálu (DSM-IV) (APA, 2000). DSM je americká národní klasifikace mentálních poruch. Na rozdíl od Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN, ICD) je však podrobnější a konkrétnější a používá se jako rozšíření a doplnění její psychiatrické části. Původně vznikla pro potřeby statistiky a srovnávání psychiatrických diagnóz. Poprvé vyšla roku 1952, v současnosti platí verze DSM-IV-TR z roku 2000. Pro rok 2013 se připravuje vydání DSM-V.

Léčba ICD je obtížná a v každém případě by měla probíhat ve spolupráci s psychiatry. K používaným preparátům patří atypická antipsychotika, antidepresiva a stabilizátory nálady (Sevincok et al., 2007). Jako vhodné preparáty jsou uváděny quetiapin nebo escitalopram, mezi stabilizátory nálady fenytoin, litium nebo valproát. Dávkování je velmi individuální a záleží na tíži symptomů a odpovídatosti pacienta. Nezbytnou součástí léčby je psychosociální intervence. Pokud nejsou tato opatření dostačující, je nezbytná změna dopaminergní terapie ve smyslu redukce dávky, eventuálně úplného vysazení DA s odpovídajícím navýšením dávky L-DOPA. Opakovaně byl v kazuistikách popsán pozitivní efekt oboustranné hluboké mozkové stimulace subtalamického jádra na farmakorezistentní ICD u Parkinsonovy nemoci, stejně tak ale i manifestace či zhoršení ICD v důsledku léčby hlubokou mozkovou stimulací (Shotbolt et al., 2012).

Dopaminový dysregulační syndrom (Leesův syndrom)

Dopaminový dysregulační syndrom (DDS) u pacientů s PN byl poprvé popsán v roce 2000, kdy byl pro jeho označení použit termín hedonistická homeostatická dysregulace (Giovannoni et al., 2000). Toto označení bylo původně použito v roce 1997 k definici syndromu drogové závislosti, charakterizovaného nekontrolovaným užíváním drog a způsobeného dysfunkcí systému odměny zahrnujícího dopaminergní mezokortikolimbické okruhy (Koob et Le Moal, 1997). Tato drogová závislost je charakterizována nutkavou poptávkou po specifických látkách a ztrátou kon-

Tabulka 2. Současná diagnostická kritéria kompulsivního užívání dopaminergní medikace (Evans a Giovannoni, 2008).

- Potřeba neustálého zvyšování dávek dopaminergní medikace v množství mnohem vyšším než je nezbytné ke zlepšení parkinsonské symptomatologie
- Vzorec patologického užívání: výrazná potřeba léku v situaci, kdy jsou přítomny významné dyskineze, stálá potřeba zajišťování léku, neochota k redukci medikace
- Porucha sociálního a pracovního fungování pro přítomnost invalidizujících léčbou navozených psychomotorických poruch
- Rozvoj hypomanie, manie nebo cyklotymního afektivního syndromu ve vztahu k dopaminergní léčbě
- Rozvoj abstinčního syndromu s dysforií, depresí, emoční instabilitou, iritabilitou a úzkostí v návaznosti na redukci dopaminergní léčby
- Přítomnost poruchy delší než 6 měsíců

troly nad nutností omezit jejich používání, doprovázená výskytem negativních emocionálních stavů (úzkost, podrážděnost, dysforie) podobných abstinčního syndromu. K anatomickým strukturám souvisejícím s drogovou závislostí je řazeno ventrální striatum a nucleus accumbens (Koob et Volkow, 2010). O rozvoj poznatků souvisejících s různými aspekty DDS u Parkinsonovy nemoci se v posledním desetiletí zasloužila tzv. Middlesex Group prof. Andrewa Leese, proto bylo v roce 2008 Evansem a Giovannonim navrženo pro tuto poruchu označení Leesův syndrom (LS) (Evans et Giovannoni, 2008).

LS se rozvíjí u pacientů s dlouhodobou anamnézou užívání dopaminergní medikace. Vyznačuje se užíváním mnohem vyšších dávek dopaminergních látek, než je nezbytné pro optimální kontrolu motorických příznaků. Dochází tak k rozvoji těžkých dyskinez a různých poruch chování. Bývá přítomen neklid, psychomotorická hyperaktivita, agresivita, hypomanie, dysforie, anhedonie a podrážděnost při redukci dávek medikace, se silnou touhou po další dávce dopaminergní medikace (Evans et al., 2010). Z dalších poruch chování bývá u pacientů s LS přítomen punding, charakterizovaný jako komplexní stereotypní chování s intenzivním nutkáním pro vykonávání nejrozličnějších činností (Evans et al., 2004). Prevalence LS se odhaduje v rozmezí 3,4–4,1 % (Pezzella et al., 2005). K rizikovým faktorům rozvoje LS u pacientů s PN patří začátek onemocnění v mladém věku, impulzivita a osobnostní rysy spojené s vyhledáváním příjemných pocitů, anamnéza deprese, zneužívání alkoholu a drog a poruchy kontroly impulzů (Evans et al., 2005). Patofyziologické mechanismy vedoucí k rozvoji LS zatím nebyly plně pochopeny a popsány. Jednou z teorií je teorie tzv. motivační senzitivace, podle které ke kompulsivnímu užívání léků dochází na podkladě změn v dopaminergních projekcích vázaných na ventrální striatum, konkrétně nucleus accumbens. Tyto abnormality v dopaminergním a GABAergním přenosu vedou k senzitivaci a aktivaci systému odměny vázaného na nucleus accumbens, označovaného jako motivační významnost (Robinson et Berridge, 2000). Tato teorie byla potvrzena i pomocí funkční

magnetické rezonance, kdy nutkavé užívání drog bylo spojeno s rozvojem senzitivace dopaminergní transmise ve ventrálním striatu. Tato senzitivace vyvolaná podáváním L-DOPA u pacientů s PN korelovala s nutkavým vyhledáváním léků a pundingem (Evans et al., 2006).

Pro potenciální rozvoj LS může svědčit přítomnost některých příznaků a poruch, které označujeme jako tzv. „red flags“ (Evans et Giovannoni, 2008) (tabulka 1). Diagnóza je pak stanovená na základě současných diagnostických kritérií kompulsivního užívání dopaminergní medikace (Evans a Giovannoni, 2008) (tabulka 2).

Z léčebných opatření u pacientů s rozvinutým LS se přistupuje k postupné a pečlivě kontrolované redukci dávek L-DOPA. V refrakterních případech lze vyzkoušet quetiapin (O'Sullivan et al., 2007). S ohledem na hypotézu (analogicky jako při rozvoji dyskinezy), že k rozvoji stereotypního chování a pundingu dochází v důsledku přecitlivlosti striatálních dopaminergních receptorů, lze v jejich ovlivnění použít amantadin. Předpokládaný účinek amantadinu spočívá v blokádě glutamátových NMDA receptorů, jak je diskutováno v pracích popisujících ovlivnění pundingu u pacientů s PN pomocí amantadinu (Kashihara et Imamura, 2008).

Závěr

Behaviorální komplikace významně ovlivňují kvalitu života pacientů v pokročilém stadiu PN. Mohou mít potenciálně devastující psychosociální důsledky, a to jak pro pacienty, tak i pro jejich blízké. Pro samotné pacienty zpočátku ale nebývají významně obtěžující a často zůstávají skryté, dokud na ně neupozorní okolí. Z toho důvodu je nutno na možnost rozvoje těchto poruch myslet a důsledně pátrat po všech faktorech, které se mohou podílet na iniciaci jejich vzniku a po všech symptomech, které mohou jejich počáteční rozvoj signalizovat. V mnoha případech lze časným zahájením medikamentózní nebo kognitivně-behaviorální terapie zabránit vážným následkům plné manifestace ICD.

Práce byla podpořena grantem IGA UP LF 2013–022 a IGA MZ ČR NT-12221 a Institucionální podporou MZ ČR RV1-FNOL2013.

Literatura

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
2. Bienfait KL, Menza M, Mark MH, Dobkin RD. Impulsive smoking in a patient with Parkinson's disease treated with dopamine agonists. J Clin Neurosci. 2010; 17(4): 539–540.
3. Bonfanti AB, Gatto EM. Kleptomania, an unusual impulsive control disorder in Parkinson's disease? Parkinsonism Relat Disord. 2010; 16(5): 358–359.
4. Cilia R, Cho SS, van Eimeren T, Marotta G, Siri C, Ko JH, et al. Pathological gambling in patients with Parkinson's disease is associated with fronto-striatal disconnection: A path modeling analysis. Mov Disord. 2011; 26(2): 225–233.
5. Cornelius JR, Tippmann-Peikert M, Slocumb NL, Frerichs CF, Silber MH. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study. Sleep. 2010; 33(1): 81–87.
6. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, Lees AJ. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. Mov Disord. 2004; 19: 397–405.
7. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Appel S, Lees AJ. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson's disease. Neurology. 2005; 65: 1570–1574.
8. Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, Tai YF, Appel S, Doder M, Brooks DJ, Lees AJ, Piccini P. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. Ann Neurol. 2006; 59: 852–858.
9. Evans A, Giovannoni G. Dopamine dysregulation syndrome: "Lees Syndrome". In: Ockelford J, Butter J (Eds). Essays for Andrew. Dorset, UK: Remous, 2008: 169–180.
10. Evans AH, Lawrence AD, Cresswell SA, Katzenschlager R, Lees AJ. Compulsive use of dopaminergic drug therapy in Parkinson's disease: reward and anti-reward. Mov Disord. 2010; 25: 867–876.
11. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. Nat Neurosci. 2006; 9(11): 1481–1489.
12. Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W. Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. Science. 2003; 299(5614): 1898–1902.
13. Gescheidt T, Barés M. Impulse control disorders in patients with Parkinson's disease. Acta Neurol Belg. 2011; 111: 3–9.
14. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 2000; 68: 423–428.
15. Kashihara K, Imamura T. Amantadine may reverse punding in Parkinson's disease-observation in a patient. Mov Disord. 2008; 23: 129–130.
16. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. Science. 1997; 278: 52–58.
17. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. Neuropsychopharmacology. 2010; 35(1): 217–238.
18. Miwa H, Morita S, Nakanishi I, Kondo T. Stereotyped behaviors or punding after quetiapine administration in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2004; 10(3): 177–180.
19. Molina JA, Sa'in-Artiga MJ, Fraile A, Jiménez-Jiménez FJ, Villanueva C, Ortí-Pareja M, Bermejo F. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? Mov Disord. 2000; 15(5): 869–872.
20. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Punding in Parkinson's disease. Practical Neurology. 2007; 7: 397–399.
21. O'Sullivan SS, Djamshidian A, Ahmed Z, Evans AH, Lawrence AD, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Impulsive-compulsive spectrum behaviors in pathologically confirmed progressive supranuclear palsy. Mov Disord. 2010; 25(5): 638–642.
22. Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G, Meco G. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. Mov Disord. 2005; 20: 77–81.

23. Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 2000; 95(Suppl. 2): S91-S117.

24. Sevincok L, Akoglu A, Akyol A. Quetiapine in a case with Parkinson's disease and pathological gambling. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 107-108.

25. Sholtz P, Moriarty J, Costello A, Jha A, David A, Ashkan K, Samuel M. Relationships between deep brain stimulation and impulse control disorders in Parkinson's disease, with a literature review. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 10-16.

26. Smeding MM, Goudriaan AE, Foncke EMJ, Schuurman PR, Speelman JD, Schmand B. Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(5): 517-519.

27. Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine

receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990; 347: 146-151.

28. Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, de Souza M, Fox S, Lang AE, Miyasaki J. Prospective prevalence of pathological gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66(11): 1750-1752.

29. Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64(8): 1089-1096.

30. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 969-973.

31. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-

-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010; 67(5): 589-595.

Článek doručen redakci: 14. 2. 2013

Článek přijat k publikaci: 19. 3. 2013

MUDr. Kateřina Menšíková
Neurologická klinika LF UP a FN
Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
katmen@centrum.cz



Tlačová správa

Podpora prínosných projektov Ligy proti rakovine SR

Liga proti rakovine SR usporiadala v apríli celoslovenskú zbierku **Deň narcisov** spojenú s Koncertom vďaky v Bratislave. Vďaka vyzbieranej finančnej podpore v minulom roku vstúpil do života prvý detský mobilný hospic na východe Slovenska a zakúpil sa očný mikroskop pre Oddelenie detskej fakultnej nemocnice v Banskej Bystrici, ktorý výrazne skvalitňuje diagnostiku a liečbu nádorov oka u detských pacientov. K dlhodobým projektom patria Centrá pomoci v Bratislave, Martine, Košiciach; poraden-

stvo vo forme Linky pomoci; Ubytovacie zariadenia pre rodičov detských onkologických pacientov v Bratislave a Košiciach; Rekondičné a Relaxačné pobyty pre onkologických pacientov z celého Slovenska (v minulom roku sa na nich zúčastnilo 800 pacientov); rozšírenie projektu psychologickej podpory pacientov v nemocniciach 17 miest Slovenska; projekt Onkologickej výchovy na 70 školách v rámci Slovenska, či ďalšie edukačné prednášky pre žiakov a študentov. Viac informácií na: <http://www.lpr.sk>.

SOLEN rozširuje portfólio tlačovín pre lekárov o knižnú produkciu

edícia MEDUCA

Neviete, komu zveriť vydanie svojej knihy?



ZAISTÍME VÁM:

KVALITNÚ REDAKČNÚ A EDITORSKÚ PRÁCU, RECENZIE, GRAFIKU, TLAČ, PUBLICITU A PREDAJ VRÁTANE ELEKTRONICKEJ VERZIE

Pre viac informácií píšte a volajte: redakcia@solen.sk, 02/ 5413 1380, 02/ 5413 1381
Lovinského 16, 811 04 Bratislava, www.solen.sk

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

časopisy

kongresy a podujatia

knihy

technické zabezpečenie

grafika a tlač

už 10 rokov

váš partner v medicínskom vzdelávaní

www.solen.sk

Možnosti diagnostiky a liečby diabetickej autonómnej neuropatie

MUDr. Miriam Kozárová, PhD.¹, MUDr. Mária Rašiová, PhD.¹, prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, PhD.²

¹IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

²Neurologická klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

Diabetická autonómna neuropatia (DAN) je závažná, častá a zároveň najviac poddiagnostikovaná komplikácia diabetes mellitus. Diagnostike a liečbe DAN nie je ani v súčasnosti venovaná náležitá pozornosť, a to napriek opakovane potvrdenému vzťahu kardiálnej autonómnej neuropatie (KAN) k zvýšenej kardiovaskulárnej mortalite. DAN často koexistuje s inými periférnymi neuropatiami a ostatnými chronickými komplikáciami diabetu, avšak môže byť aj izolovaná a predchádzať manifestácii týchto komplikácií. DAN môže postihnúť ktorýkoľvek orgánový systém, najčastejšie však kardiovaskulárny, gastrointestinálny a urogenitálny trakt. Hlavnými klinickými manifestáciami DAN sú pokojová tachykardia, intolerancia námahy, ortostatická hypotenzia, obstipácia, gastroparéza, erektilná dysfunkcia a sudomotorická dysfunkcia.

Kľúčové slová: diabetická autonómna neuropatia, kardiálna autonómna neuropatia, pokojová tachykardia, gastroparéza, sudomotorická dysfunkcia.

Diagnosics and treatment of diabetic autonomic neuropathy

Diabetic autonomic neuropathy (DAN) is serious, common and also the most underdiagnosed complication of diabetes mellitus. Even nowadays diagnosis and treatment of DAN has not been fully appreciated, despite reported relationship of cardiovascular autonomic neuropathy to an increased risk of cardiovascular mortality. DAN is frequently associated with other peripheral neuropathies and other diabetic complications, but it may be also isolated, frequently preceding the detection of other complications. DAN may affect many organ systems throughout body, the most common is involvement of cardiovascular, gastrointestinal and genitourinary system. Major clinical manifestations of DAN include resting tachycardia, exercise intolerance, orthostatic hypotension, constipation, gastroparesis, erectile dysfunction and sudomotoric dysfunction.

Key words: diabetic autonomic neuropathy, cardiovascular autonomic neuropathy, resting tachycardia, gastroparesis, sudomotoric dysfunction.

Neurol. prax 2013; 14(2): 98–102

Zoznam skratiek

CNS – centrálny nervový systém

DAN – diabetická autonómna neuropatia

DG – diabetická gastroparéza

DM – diabetes mellitus

GIT – gastrointestinálny trakt

KAN – kardiálna autonómna neuropatia

MM – močový mechúr

SF – srdcová frekvencia

TK – tlak krvi

Úvod

Diabetická autonómna neuropatia (DAN) je chronická komplikácia diabetes mellitus (DM). Je definovaná ako nezápalové poškodenie funkcie a štruktúry periférneho autonómneho nervového systému u pacientov s diabetes mellitus po vylúčení iných príčin neuropatie. V multifaktoriálnej patofyziológii DAN zohrávajú rozhodujúcu úlohu metabolické a vaskulárne faktory.

Prevalencia diabetickej autonómnej neuropatie (DAN) sa udáva od 16% do 45%, a to v závislosti od zvolenej vyšetrovacej metódy a diagnostických kritérií (Vinik et al., 2003).

DAN sa považuje za vážnu, ireverzibilnú komplikáciu diabetu. Klinický obraz DAN je značne heterogénny, čo podmieňuje potrebu medziodborovej spolupráce v rámci diagnostiky a liečby jednotlivých jej prejavov. Často sa vyskytuje súbežne so senzitivno-motorickou polyneuropatiou a je tesne asociovaná s inými mikrovaskulárnymi komplikáciami cukrovky (diabetickou retinopatiou a nefropatiou). Známkami subklinickej autonómnej dysfunkcie môžu byť prítomné už po dvoch rokoch od manifestácie DM 1. typu, pri DM 2. typu však aj v čase stanovenia diagnózy (Lacigová a Rušavý, 2009).

V diagnostike DAN hrá rozhodujúcu úlohu anamnéza pacienta, pričom anamnestické údaje možno získať prostredníctvom skríninových dotazníkov zameraných na jednotlivé autonómne funkcie. Takýto dotazník bol v Českej republike schválený Konsenzuálnou konferenciou v Žinkovoch v roku 1997 (Lacigová et al., 2012). Senzitivita a špecifita dotazníkových metód je však pomerne nízka (Sletten et al., 2012).

Kardiovaskulárna autonómna neuropatia (KAN)

Kardiovaskulárna autonómna neuropatia (KAN) je najväčší prejav diabetickej autonómnej neuropatie. KAN zvyšuje relatívne riziko fatálnych aj nefatálnych kardiovaskulárnych príhod, intraoperačnú mortalitu diabetikov, riziko malígnych arytmií a náhlejšej smrti (Vinik et al., 2010). Vzniká postihnutím autonómnych vlákien inervujúcich srdce a cievy. V neselektovanej populácii diabetikov 1. a 2. typu bola prevalencia KAN od 16,6 do 20%, pričom zo všetkých diabetických autonómnych neuropatií sa KAN manifestovala najskôr (Valensi et al., 2003). KAN je charakterizovaná iniciálne rôznym stupňom parasimpatikovej denervácie a relatívnou prevahou sympatika. Neskôr však dochádza aj k významnému postihnutiu sympatikového nervového systému. KAN postihuje dlhé nervové vlákna, preto sa najskôr manifestuje postihnutím n.vagus, ktorý je zodpovedný približne za 95% parasimpatikovej aktivity (Pop-Busui, 2010).

KAN sa vyskytuje nezávisle od veku pacienta, typu diabetu a riziko jej rozvoja výrazne zvyšuje nedostatočná glykemická kontrola (Spallone

Tabuľka 1. Symptomatická terapia autonómnej neuropatie (upravené podľa Lacigová et Rušavý, 2009)

Systém	Príznak	Terapia
Kardiovaskulárny	tachykardia	selektívne betablokátory, verapamil
	intolerancia fyzickej aktivity	vytrvalostný tréning pod dozorom
	ortostatická hypotenzia	bandáže DK, tekutiny pred postavením sa, pred jedlom, zvýšený príjem soli, fyzikálne manévry – prekříženie nôh, spánok v polose-de, fludrokortizón, midodrin
Gastrointestinálny	gastroparéza	prokinetika – metoklopramid, domperidón, itoprid, erytromycín
	diabetická zápcha	úprava stravy, dostatočná hydratácia, pohyb, laktulóza, metoklopramid
	diabetická hnačka	loperamid, kodeín, difenoxylát, klonidín, ondasetrón
Potné žľazy	profúzne potenie	lokálne antiperspiranty
	anhidróza	premasťujúce krémy
Urogenitálny	diabetická cystopatia s hypotonickým až atonickým močovým mechúrom	anticholinergiká – oxybutinín, solifenacín, darifenacín
	hyperaktívny detruzor a inkontinencia	u mužov prichádza do úvahy kondómová drenáž, u žien epicystostómia
	erektálna dysfunkcia, impotencia	vardeafil, tadalafil, sildenafil, alprostadil intrakavernózne a intrauretrálne, vákuové pumpy
	dyspareunia	lokálne lubrikanty
Porucha reakcie na hypoglykémiu	nepoznané hypoglykémie	edukácia, uvoľnenie glykemickej kompenzácie, vyvarovanie sa hypoglykémiam, glukagón
Skelet	Charcotova osteoartropatia	odľahčenie končatiny, bisfosfonáty

et al., 2011). Metaanalýza 15 štúdií dokumentovala 3,45-krát vyššie relatívne riziko mortality u diabetikov s KAN charakterizovanou dvoma a viacerými abnormalitami v testoch KAN v porovnaní s 1,20-násobným relatívnym rizikom u diabetikov s jedným patologickým testom KAN (Maser et al., 2003). V štúdiu ACCORD bola tiež mortalita pacientov s KAN v porovnaní s pacientmi bez KAN signifikantne vyššia (HR 1,30). KAN však nebola nezávislým determinantom vyššej mortality pacientov v intenzívne liečenom ramene štúdie ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2008).

Hlavnými klinickými prejavmi KAN sú pretrvávajúca tachykardia, intolerancia cvičenia, ortostatická hypotenzia, tichá ischemia myokardu, strata reflexných zmien pulzovej frekvencie, postprandiálna hypotenzia, strata cirkadiálneho rytmu krvného tlaku, zvýšená perioperačná nestabilita pacientov, predĺženie QT intervalu na EKG. KAN je nezávisle asociovaná aj s rozvojom diabetickej kardiomyopatie (Vinik et al., 2003; Spallone et al., 2011).

Dotazník ani klinické vyšetrenie nie sú pre včasnú diagnostiku KAN vhodné. Prítomnosť KAN zhodnocujeme vyšetrením autonómnych funkcií, v ktorých sledujeme zmeny srdcovej frekvencie (SF) a tlaku krvi (TK) v štandardizovaných skúškach, z ktorých sa najviac využíva tzv. Ewingova batéria testov (Ewing et al., 1985). Podmienkou validity týchto testov je ich štandardizácia, keďže autonómny nervový systém je modulovaný mnohými

vonkajšími aj vnútornými faktormi. Pacient má byť v pokoji, metabolicky stabilizovaný, bez akútneho interkurentného ochorenia, s upravenou medikáciou a diétou bez kofeínu, alkoholu či fajčenia. U diabetika 2. typu prítomnosť, respektíve neprítomnosť KAN testujeme v čase diagnózy DM, u diabetika 1. typu do 5 rokov od diagnózy. Diagnostiku KAN nie je účelné vykonávať u polymorbídnych diabetikov a alkoholikov. Pretestovanie je vhodné v ročných intervaloch (Khandoker et al., 2008).

V diagnostike KAN sa odporúča používať tieto testy (prehľadne v tabuľke 2):

1. Test variability srdcovej frekvencie pri hlbokom dýchaní

Pacient dýcha frekvenciou 6 dychov za minútu, pričom maximálny nádych nasleduje pomalý maximálny výdych. Vypočíta sa expiračno/inspiračný pomer (E/I pomer) – teda pomer medzi 3 najdlhšími R-R intervalmi na EKG počas výdychu a 3 najkratšími R-R intervalmi počas nádychu.

2. Reakcia systolického tlaku krvi na postavenie sa (tzv. posturálny test)

Hodnotíme reakciu systolického tlaku krvi na postavenie sa z horizontálnej polohy v prvej a druhej minúte. Za normálnu reakciu je konsenzom považovaný pokles systolického TK do 20 mmHg, väčší pokles tlaku považujeme za ortostatickú hypotenziu (Consensus statement on the

definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy, 1996).

3. Odpoveď srdcovej frekvencie na ortostázu

Hodnotí sa reakcia srdcovej frekvencie na náhle postavenie sa. Pomer 30: 15 vyjadruje pomer najdlhšieho R-R intervalu na EKG pacienta medzi 25. a 35. pulzom po postavení sa a najkratšieho R-R intervalu medzi 10. a 20. pulzom od začiatku vstávania.

4. Valsalvov manéver

Pacient dýcha proti konštantnému odporu uzavretých hlasiviek 15 sekúnd, to však len v tom prípade pokiaľ nie je kontraindikácia prevedenia testu. Valsalvov manéver je totiž spojený s miernym rizikom retinálnej hemorágie u pacientov s proliferatívnou retinopatiou (Spallone, 2011).

Výpočtom stanovíme podiel maximálneho R-R intervalu na EKG po uvoľnení k R-R intervalu počas Valsalvovho manévra.

Existuje aj zjednodušený bodovací systém testovania KAN. V každom z testov sa za každú patologickú hodnotu počíta 1 bod a za normálnu hodnotu 0 bodov. Za hraničný nález KAN sa považuje skóre 1 bod, za manifestnú KAN skóre 2 – 3 body, za závažnú KAN skóre 3 – 4 body.

Test hlbokého dýchania, Valsalvov manéver a posturálny test sú testy na posúdenie srdcovej frekvencie, ortostatický test posudzuje tlakovú reakciu (Vinik et al., 2003).

Ďalšími možnosťami diagnostiky KAN sú: reakcia tlaku krvi na izometrický úchop (hand-grip test) alebo test na naklonenej rovine (head-up tilt test, t. j. test pasívnej ortostázy). Vyhodnotenie týchto testov je rovnaké ako pri ortostatickom teste, ich použitie však nie je vždy integrálnou súčasťou platných odporúčaní na diagnostiku KAN (Vinik et al., 2003).

Vyšetrenie variability srdcovej frekvencie zahŕňa časovú alebo frekvenčnú analýzu z 24hodinového záznamu alebo z krátkeho vyšetrenia trvajúceho 5–30 minút. Opakovane bola potvrdená korelácia medzi znížením variability srdcovej frekvencie a zvýšeným rizikom morbidity a mortality diabetikov (Ziegler, 1994). V porovnaní s lacnými a jednoduchými Ewingovými testami technické vybavenie na vyšetrenie spektrálnej analýzy zahŕňa investíciu do prístrojového vybavenia. Ekonomický dôsledok včasnej diagnostiky KAN je však jednoznačný. Kardiovaskulárne testy na autonómnu neuropatiu sú časovo nenáročné. Test hlbokého dýchania trvá 10 minút, test reakcie TK na postavenie 8 minút, Valsalvov manéver 5 minút, spektrálna analýza 20 minút. Napriek tomu

Tabuľka 2. Hodnoty ukazovateľov kardiovaskulárnych autonómnych funkčných testov bez korelácie s vekom (upravené podľa Opavský, 2008)

Skúška	Ukazovateľ	Hodnoty		
		normálne	hraničné	abnormálne
Valsalvov manéver	Valsalvov pomer	> 1,21	1,11–1,2	< 1,1
Ortostatická skúška	pomer 30 : 15	> 1,04	1,01–1,03	< 1,00
Skúška hlbokého dýchania	rozdiel max. a min. SF počas hlbokého dýchania	> 15 tepov/min.	11–14 tepov/min.	< 10 tepov/min.
Zmena systolického TK po postavení	zníženie systolického TK v mmHg	< 10	11–29	≥ 30

je ich realizácia viazaná dominantne na diabetologické centrá.

Liečba KAN

Symptomatická liečba KAN zahŕňa pri ortostatickej hypotenzii nefarmakologické postupy – prijímanie potravy častejšie a menších množstvách, prekriženie nôh pri dlhšom státi, spánok posediačky, elastické pančuchy, zvýšený príjem soli 2 – 6 g/deň, dôslednú hydratáciu. Intolerancia fyzickej námahy môže byť zmierená vytrvalostným tréningom pod dozorom.

Kauzálnou liečbou KAN je dôsledná metabolická kompenzácia diabetu. Patogeneticky podmienená liečba zahŕňa inhibitory aldózo-reduktázy (tolrestat, epalrestat), ktoré sa však v Európe nedostali do bežnej klinickej praxe. Liečba kyselinou alfa-lipoovou bola spojená so spomalením progresie KAN (Maser a Lenhard, 2005). V štúdií DEGAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) podávanie 800 mg kyseliny alfa-lipoovej počas 4 mesiacov viedlo k zlepšeniu variability srdcovej frekvencie a normalizácii QT intervalu na EKG (Ziegler et al., 1997). Variabilitu srdcovej frekvencie zvyšoval aj spironolaktón (Maser a Lenhard, 2005). Sympatovagálnu dysbalanciu pravdepodobne rovnako priaznivo moduluje metformín (Manzella et al., 2004).

Medikamentózna liečba ortostatickej hypotenzie zahŕňa midodrin (periférny alfa-1 agonista), fludrokortizón (jeho indikácia je síce nejednoznačná, ale efektívnosť potvrdená). Ostatné liečivá ako erythropoetín, klonidín, analógy somatostatínu majú inkonzistentné dáta o svojej účinnosti a bezpečnosti v liečbe ortostatickej hypotenzie podmienenej KAN. V liečbe pokojovej tachykardie majú svoje miesto kardioselektívne betablokátory, respektíve pri ich kontraindikácii verapamil.

Odporúčania pre diagnostiku a liečbu KAN

- zhodnotiť individuálny rizikový profil pacienta s DM1 a DM2 a jeho komorbiditu
- základnou preventívnou intervenciou sú režimové opatrenia

- vyhýbať sa farmakoterapii, ktorá redukuje variabilitu srdcovej frekvencie
- pokojová tachykardia asociovaná s KAN by mala byť liečená kardioselektívnymi β -blokátormi
- terapeutickým prístupom 1.volby pri symptomatickej ortostatickej hypotenzii by malo byť vylúčenie medikácie potencujúcej ortostatickú hypotenzii, korekcia eventuálnej volumovej deplécie a iné nefarmakologické postupy
- farmakoterapia symptomatickej ortostatickej hypotenzie by mala zahŕňať midodrin alebo fludrokortizón, respektíve kombináciu oboch liečiv u non-respondérov pri monoterapii
- skríning KAN by sa mal stať integrálnou súčasťou predanestetického vyšetrenia aj u asymptomatických pacientov s DM pred väčšími operačnými výkonmi
- vzhľadom na malé množstvo dôkazov z klinických štúdií by každá farmakoterapia mala byť posúdená z hľadiska prínosu verzus rizika pre individuálneho pacienta (Spallone et al., 2011).

Gastrointestinálny trakt a DAN

Porucha gastrointestinálnej motility v dôsledku DAN sa prejavuje spektrom gastrointestinálnych symptómov, poruchou vstrebávania potravy ako aj liečiv a následnou zlou metabolickou kompenzáciou až labilitou diabetu, prípadne rozvojom malnutície.

Prevalencia gastrointestinálnej autonómnej neuropatie sa v jednotlivých štúdiách významne líši, a to najmä v závislosti od zvolenej metodiky ako aj študovanej populácie. Zdá sa, že jednotlivé symptómy gastrointestinálnej (GIT) autonómnej neuropatie významne ovplyvňujú kvalitu života, a že ženy sú častejšie postihnuté ako muži (Kempner et al., 2011).

Symptómy GIT neuropatie zahŕňajú spomalenie pasáže potravy, následnú regurgitáciu a dysfágiu ako aj vyššie percento erózií pažeráka v dôsledku stagnácie liečiv v tejto časti GIT. **Diabetická gastroparéza** (DG) definovaná ako spomalenie vyprázdňovania žalúdka bez dôkazu jeho obštrukcie predstavuje najdôležitejšiu manifestáciu GIT

neuropatie. Gastroparéza je prítomná u 30 – 50% pacientov s DM1 alebo DM2 (Kempner et al., 2011). Prejavuje sa postprandiálnym pocitom nasýtenia v dôsledku poruchy relaxácie žalúdka, respektíve hypersenzitivity na jeho distenziu. Symptómy sú zvlášť vyjadrené u pacientov s dlhodobou zlou metabolickou kontrolou. Vyprázdňovanie žalúdka sa významnou mierou podieľa na postprandiálnej glykémii a zodpovedá približne za tretinu variability jej iniciálneho vzostupu ako aj maxima po sacharidovom jedle. Aj malé zmeny vyprázdňovania žalúdka spôsobené gastroparézou teda narušujú zladenie vrcholu účinku exogénneho inzulínu s maximálnou postprandiálnou glykémiou, čo následne môže viesť k hypoglykémii.

V diagnostike diabetickej gastrointestinálnej autonómnej neuropatie využívame rôzne vyšetrovania pasáže GIT-om, fibroskopické techniky, manometriu. Nevyhnutné je však zdôrazniť zásadu realizovať diagnostiku diabetickej gastroparézy v období dobrej metabolickej kontroly diabetu a po úprave sprievodnej medikácie (48 – 72 hodín pred vyšetrením vysadiť opiáty, anticholinergiká, blokátory kalciových kanálov, L-DOPA, betablokátory, alkohol). Pribehu vyšetrenia ovplyvňuje aj fajčenie v deň vyšetrenia. Zlatým štandardom v diagnostike diabetickej gastroparézy sú scintigrafické metódy – nízkoenergetická strava značená Tc99 s kontrolou vyprázdňovania žalúdka 4 hodiny po štandardizovanom teste. Osobitné postavenie v diagnostike diabetickej gastroparézy má paracetamolový test.

Cieľom liečby DG je jednak úľava od symptómov, zlepšenie nutričného stavu a optimalizácia glykemickej kontroly. V liečbe DG okrem režimových opatrení (menšie porcie jedla, zníženie obsahu vlákniny a tuku, zvýšenie podielu tekutých súčastí stravy) majú svoje miesto prokinetika – metoklopramid v dávke 4 x 10 mg (blokátor centrálnych aj periférnych dopamínových receptorov alebo účinnejší cisaprid (zvyšuje však riziko predĺženia QT intervalu na EKG, a teda má proarytmogénny potenciál), itoprid (antagonista D2 receptorov) a erytromycín (stimulátor motilínových receptorov). Vhodný je aj domperidón, hoci nie ako liek prvej voľby v dávke 4 x 20 mg. Intrapyloरिकé podanie botulotoxínu nemalo v klinických štúdiách žiadny efekt, elektrická stimulácia žalúdka (napríklad systém TANTALUS) však potvrdila zlepšenie glykemickej kompenzácie a dokonca aj redukcii hmotnosti (Rosak a Weiner, 2006). U pacientov s DG je nezriedka potrebná aj úprava diabetickej liečby, zvlášť inzulínoterapie. Pacienti s DG profitujú z prechodu na inzulínoterapiu, diabetici 1. typu z liečby inzulínovou pumpou. DG súvisí aj s častejšou

prevalenciou depresie, gastroezofágového refluxu a cholecystolitíazy (Bloomgarden, 2008).

Diabetes mellitus je asociovaný aj s vysokou prevalenciou dyspeptických ťažkostí dolného typu (t. j. dysmotilitou tenkého, hrubého čreva a anorektálnej oblasti). Zrýchlený, ale aj spomalený tranzit tenkým črevom následne ovplyvňuje vstrebávanie sacharidov. Diabetická hnačka je popisovaná približne u 20% pacientov a je asociovaná aj s bakteriálnym premnožením. Diabetická zápcha sa vyskytuje až u 60% pacientov s dlhotrvajúcim diabetom. Fekálna inkontinencia, zvlášť nočná, je spôsobená zníženým tonusom vnútorného análneho sfinktera. Typický je výskyt intermitentných záchvatov hnačiek (dni až týždne) ako aj striedanie hnačiek so zápchami. Závažnými, život ohrožujúcimi komplikáciami sú megakolón, ulcerácia či perforácia čreva. V rámci diagnostiky je nevyhnutné najskôr endoskopickými metodikami vylúčiť malignitu či striktúru čreva, infekčnú etiológiu hnačiek, koincidenciu s celiakiou, nadmerné používanie umelých sladidiel (manitol, sorbitol, xylitol), ktoré vyvolávajú osmotickú hnačku či prítomnosť insuficiencie exokrinnej časti pankreasu. Z antidiabetickej medicíny hnačku môže spôsobovať liečba metformínom, akarbózou či exenatidom. V liečbe diabetickej hnačky je prvým opatrením optimalizácia metabolickej kompenzácie diabetu. Medikamentózna liečba zahŕňa cyklickú antibiotickú liečbu zacielenú proti premnoženiu baktérií v hrubom čreve (metronidazol alebo tetracyklín), liečbu antidiaroiikami (loperamid, difenoxylát + atropín, diosmektit). Skúšaný bol aj prínos liečby klonidínom a oktreotidom. Liečba diabetickej zápchy spočíva v úprave stravy hlavne s vyšším podielom vlákniny, v dostatočnej hydratácii, pohybe, podávaní laktulózy respektíve aj metoklopramidu (Kempner et al., 2011). Prínos liečby probiotikami je v štádiu klinických štúdií.

Urogenitálny systém a DAN

Klinický obraz DAN urogenitálneho systému je polymorfný, pričom zahŕňa neurogénny močový mechúr (diabetickú cystopatiu), erektilnú dysfunkciu, retrográdnú ejakuláciu a sexuálnu dysfunkciu u žien (Hunter a Moore, 2003).

Dysfunkcia močového mechúra

Poruchy mikcie sa vyskytujú až u 80% diabetikov. Diabetická cystopatia sa prejavuje znížením citlivosti močového mechúra (MM), jeho zvýšenou kapacitou a narušenou kontraktilitou detrusora. Dôsledkom je hypotónia až atónia močového mechúra s postmikčným reziduom. Začiatok ťažkostí je nenápadný, charakterizovaný

predĺžením času medzi jednotlivými mikciami (Grofik et al., 2005). K ďalším prejavom dysfunkcie močového mechúra patrí oneskorenie močenia, neúplné vyprázdnenie MM, inkontinencia z pretekania, odkvapkávanie moča po vymočení, respektíve urgencia pri hyperreflexii detrusora. Poruchy mikcie sa často komplikujú uroinfekciou (Gomez et al., 2011). Diagnostika neurogénneho močového mechúra zahŕňa urodynamické vyšetrenie, ktoré je považované za zlatý štandard, ale aj viaceré ultrazvukové techniky vrátane merania objemu rezidua v močovom mechúre a cystoskopiu. Samozrejmosťou je komplexné vyšetrenie moča a biochemických parametrov. Nefarmakologická liečba zahŕňa tréning pelvických svalov a mikciu v pravidelných intervaloch.

V medikamentóznej liečbe diabetickej cystopatie sa uplatňujú anticholinergiká (oxybutinín, solifenacín, darifenacín). U mužov s hyperaktívnym detruzorom a inkontinenciou prichádza do úvahy kondómová drenáž, u žien epicystostómia. U pacientov s inkompletným vyprázdňovaním močového mechúra a veľkou kapacitou MM je vhodná intermitentná katetrizácia. Tá sa vykonáva 4-krát denne a indikovaná je pri postmikčnom rezidu u viac ako 100 ml.

Sexuálne poruchy

Sympatikový nervový systém sa zúčastňuje na ejakulácii, parasympatikový na erekcii a vaginálnej lubrikácii. Impotencia je najčastejšia sexuálna porucha u diabetikov. Objavuje sa aj o 15 rokov skôr ako v ostatnej populácii a postihuje až 35–75% diabetikov (Grofik et al., 2005). Znížené vnímanie bolesti v semenníkoch bolo opísané ako včasný príznak autonómnej neuropatie. V diagnostike erektilnej dysfunkcie sa zohľadňuje aj možná psychologická zložka, toxické, endokrinné faktory, poškodenie cievneho alebo nervového systému. Farmakologickú liečbu riadi urológ, respektíve sexuológ. V liečbe erektilnej dysfunkcie má svoje uplatnenie aj test intrakavernózneho aplikácie prostaglandínu E1 ako aj farmakologická liečba inhibítorom fosfodiesterázy-5 (sildenafilom, vardenafilom či tadalafilom), ktoré predstavujú prvú líniu liečby ED. Mechanické pomôcky predstavujú vákuové pumpy, respektíve zriedkavo používané intrakavernózne protézy. Menej známym, ale veľmi častým prejavom autonómnej neuropatie je retrográdna ejakulácia. Úplná nemožnosť ejakulácie vždy signalizuje rozsiahle postihnutie panvového sympatika.

Najčastejšou príčinou sexuálnych porúch u žien sú zníženie vaginálnej lubrikácie, vaginitída, pokles libida a predĺženie času do dosiahnutia orgazmu (Krahulec, 2008).

Ostatné prejavy DAN

Postihnutie sudomotorickej funkcie

U diabetikov s rozvinutou DAN býva prítomná znížená potivosť, čo prispieva k intolerancii tepla (Vinik et al., 2003). Dôsledkom anhidrózy je suchá koža na chodidlách, ktorá je náchylnejšia na poranenie, infekciu, tvorbu hyperkeratóz, čím sa zvyšuje riziko vzniku kožných defektov (Lacigová a Rušavý, 2009). Naopak, pre hornú polovicu tela je typické profúzne potenie, hlavne po jedle, ale aj bez zjavnej príčiny a nočné potenie. Presná diagnostika diabetickej sudomotorickej autonómnej neuropatie vyžaduje špecifické sofistikované testy. V klinickej praxi sú však úplne postačujúce finančne nenáročné kožné testy (napríklad Neuropad), pri ktorých sa mení farba v závislosti od množstva vylúčeného potu. V liečbe profúzneho potenia majú svoje miesto lokálne antiperspiranty, pri anhidróze typickej pre dolné končatiny zasa premasťujúce krémy.

Periférna vaskulárna autonómna neuropatia

Dôsledkom sympatikovej denervácie je mediokalcinóza tepien a otvorenie arteriovenózných spojok, ktoré steal fenoménom zhoršujú prekrvenie periférie a kože. Teplota kože je zvýšená, noha je zdanlivo dobre prekrvená, žily na dorze sú dilatované (Opavský, 2008). Mediokalcinóza sa dá diagnostikovať na základe vysokých členkovo-brachiálnych indexov nameraných Dopplerovou metódou ($ABI > 1,4$, respektíve nekomprimovateľnosť artérií tlakom manžety nad 300 mm Hg) a natívnou RTG snímku, ktorá potvrdí skalcifikované artérie. Keďže mediokalcinóza môže zastierať prítomnosť periférneho artériového ochorenia dolných končatín, je nevyhnutné u týchto pacientov realizovať komplexné angiologické vyšetrenie vrátane merania prstových tlakov (digitálne tepny totiž nebvávajú mediokalcinózou postihnuté), transkutánnej oxymetrie a duplexného Doppler vyšetrenia s príslušnými terapeutickými výstupmi.

Sudomotorická dysfunkcia spolu s periférnou vaskulárnou autonómnu neuropatiou významnou mierou prispievajú k rozvoju syndrómu diabetickej nohy, ktorý je závažnou komplikáciou diabetu veľmi často vedúcou až k amputácii dolnej končatiny.

Charcotova osteoartropatia

Je progresívne deštruktívne ochorenie kostí a kĺbov nohy. I keď presný patogenetický mechanizmus Charcotovej osteoartropatie nie je známy, zdá sa, že celý proces iniciuje autonómna neuropatia a drobné traumy, ktoré vedú k lokálnej osteoporóze a osteolýze s následným zrútením klenby nohy. Diagnostika Charcotovej osteoartropatie je pre-

dovšetkým klinická, svoje miesto v diagnostikovaní algoritme však má RTG, izotopové zobrazovacie metódy, denzitometria a ďalšie laboratórne metódy, napríklad stanovenie markerov zvýšeného kostného obratu. Základom liečby Charcotovej osteoartropatie je odľahčenie končatiny a antireorpčná liečba bisfosfonátmi. Len včasná liečba môže zabrániť deformáciám a ulceráciám ohrozujúcim končatinu (Jirkovská, 2010).

Pupilárna autonómna neuropatia

Prejavuje sa poruchou činnosti m.sphincter a m.dilatator pupillae a m.ciliaris, čo vedie k paralytickým až fixovaným zvyčajne úzkym zreničkám (Adieho syndróm) a poruche akomodácie šošovky (Grofik et al., 2005). Postihnutí diabetici môžu mať ťažkosti s videním v šere a tme a pri pohľade do blízka (napríklad pri čítaní). DAN môže prispievať aj k častejšiemu vzniku glaukómu u diabetikov (Lacigová a Rušavý, 2009). V diagnostike diabetickej pupilárnej autonómnej neuropatie postačuje klinické vyšetrenie pupilárneho reflexu. Vyšetrenie latencie pupilárneho reflexu vyžaduje osobitné technické vybavenie. V rámci edukácie je dôležité upozorniť diabetikov s touto formou autonómnej neuropatie na riziká spojené so šoférom v šere a tme.

Syndróm neuvedomenia si hypoglykémie

Bol donedávna považovaný tiež za prejav autonómnej neuropatie podmienený poruchou sympatikovej inervácie drene nadobličiek s následným chýbaním sekrécie katecholamínov pri hypoglykémii (Krahulec, 2008). Novšie poznatky však syndróm neuvedomenia si hypoglykémie neasociujú s autonómnym zlyhaním, ale dávajú ho do vzťahu s primárnou poruchou CNS, pričom suspektujú sa javy oblasti ventromediálneho hypotalamu (Mokáň a Galajda, 2011). V rámci predchádzania syndrómu neuvedomenia si hypoglykémie je podstatná edukácia pacienta, mierne uvoľnenie tesnej glykemickej kompenzácie a vybavenie pacienta glukagónovým kitom. Syndróm neuvedomenia si hypoglykémie je zároveň jednou z indikácií na liečbu inzulinovou pumpou.

Záver

Diabetická autonómna neuropatia (DAN) je závažná, častá a zároveň najviac poddiagnostikovaná komplikácia diabetes mellitus. Dysbalancia autonómneho nervového systému, t. j. nerov-

nováha medzi sympatikom a parasympatikom, sa na úrovni kardiovaskulárneho systému klinicky manifestuje pokojovou tachykardiou, tichou ischémiou myokardu, intoleranciou námahy, intraoperačnou kardiovaskulárnou labilitou, ortostatickou hypotenziou a môže viesť až k život ohrozujúcim stavom. Skorá detekcia KAN ešte v subklinickom štádiu a následné terapeutické intervencie sú dôležité z hľadiska prevencie náhleho kardiálneho smrti. Výsledky zo štúdie ACCORD nás presvedčili o rizikovosti diabetikov s rozvinutou KAN. V budúcnosti by sa mali zhodnotiť ďalšie longitudinálne štúdie, v ktorých by sa overil prognostický potenciál kardiovaskulárnej autonómnej neuropatie ku kardiovaskulárnym výsledným ukazovateľom u pacientov s diabetes mellitus.

Aj ostatné systémové prejavy diabetickej autonómnej neuropatie zhoršujú kvalitu života pacientov s diabetom. Ich liečba je interdisciplinárnym problémom pre tím špecialistov, pričom základom kauzálnej liečby DAN je dobrá metabolická kontrola diabetu. Symptomatická liečba prejavov DAN je v kompetencii jednotlivých špecialistov, pretože patogenetická liečba autonómnej neuropatie nie je v súčasnosti k dispozícii.

Táto práca vznikla realizáciou projektu „Centrum excelentnosti pre výskum aterosklerózy (CEVA)“ na základe podpory Operačného programu Výskum a vývoj financovaného z Európskeho fondu regionálneho rozvoja (číslo zmluvy 034/2009/2.1/OPVav) (100%).

Literatúra

1. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD). Effects of Intensive Glucose Lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.
2. Bloomgarden ZT. Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 2008; 31(3): 616–621.
3. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 46: 1470.
4. Ewing DJ, Martyn CJ, Young RJ. The Value of Cardiovascular Autonomic Function Tests: 10 Years Experience in Diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491–498.
5. Grofik M, Nosál V, Kurča E, Kučera P. Neurologické prejavy diabetes mellitus. *Neurol prax* 2005; 6(1): 28–33.
6. Gomez CS, Kanagarajah P, Gousse AE. Bladder dysfunction in patients with diabetes. *Curr Urol Rep*. 2011; 12(6): 419–426.
7. Hunter KF, Moore KN. Diabetes-associated bladder dysfunction in the older adult. *Geriatr Nurs*. 2003; 24(3): 138–145.
8. Jirkovská A. Diabetická noha. In: Pelikánová T, Bartoš V. Praktická diabetologie. 4. vydanie. Praha: Maxdorf 2010: 490–512.
9. Kempler P, Amarencu G, Freeman R, Frontoni S, Horowitz M, Stevens M, Low P, Pop-Busui R, Tahrani AA, Tesfaye S, Várkonyi T, Ziegler D, Valensi P on behalf of The Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 665–677.

10. Khandoker AH, Jelinek HF, Palaniswami M. Heart rate variability and complexity in people with diabetes associated cardiac autonomic neuropathy. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2008; 2008: 4696–4699.

11. Krahulec B. Diabetická neuropatie. In: Mokáň, Martinka, Galajda a kol. Diabetes mellitus. 1. vydanie. Martin: Vyd. P+M 2008: 588–608.

12. Lacigová S, Rušavý Z. Autonómna neuropatie. In: Škrha J. Diabetologie. 1. vydanie, Praha 5. vyd. Praha: Galén 2009: 209–215.

13. Lacigová S, Tomešová J, Gruberová J. Diabetická autonómna neuropatie. *Neurologie pro praxi* 2012; 13(Suppl. E4–7).

14. Manzella D, Grella R, Esposito K, et al. Blood pressure and cardiac autonomic nervous system in obese type 2 diabetic patients: effect of metformin administration. *American Journal of Hypertension* 2004; 17: 223–227.

15. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1895–1901.

16. Maser R, Lenhard JM. Cardiovascular Autonomic Neuropathy Due to Diabetes Mellitus: Clinical Manifestations, Consequences, and Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90(10): 5896–5903.

17. Mokáň M, Galajda P. Hypoglykémia pri vybraných vnútorných chorobách. 1. vydanie. Martin: Quickprint 2011.

18. Opavský J. Autonómna neuropatie u diabetes mellitus. In: Perušičová J. Diabetes mellitus 1. typu. 2. vydanie. Praha: GEUM 2008: 467–481.

19. Pop-Busui R. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(2): 434–441.

20. Rosak C, Weiner R. Glucose metabolism improvement by gastric electrical stimulation in morbidly obese 2 type diabetes patients – interim results. *Diabetologia* 2006; 4(1): 480.

21. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: A refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(12): 1196–1201.

22. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P on behalf of The Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27(7): 639–653.

23. Valensi P, Pariès J, Attali JR, French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity and microangiopathic complications – the French multicenter study. *Metabolism* 2003; 52: 815–820.

24. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553–1579.

25. Vinik AI, Maser RE, Ziegler D. Neuropathy: The crystal ball for cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2010; 33(7): 1688–1690.

26. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes and Metabolism Reviews* 1994; 10: 339–383.

27. Ziegler D, Schatz D, Conrad F. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care* 1997; 20(3): 369–373.

Článek doručen redakci: 1. 1. 2013

Článek přijat k publikaci: 31. 3. 2013

MUDr. Miriam Kozárová, PhD.

IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP
Rastislavova 43, 041 90 Košice
miriam.kozarova@gmail.com

Časopisy
Vydávame



Distribuuujeme



Webové stránky
časopisov, archív,
sociálne siete
Facebook, Twitter,
Linked In



WWW.SOLEN.SK



TLAČENÁ FORMA

SOLE
MEDICAL EDUCATION

**Komunikujeme
s lekármi všetkými
smermi**

INTERNET

OSOBNÝ KONTAKT

Reprinty, edukačné
materiály, knihy
a odborné publikácie

Kongresy, semináre,
podujatia na klúč
a technické zabezpečenie



Parkinsonský syndrom u pacienta s dlouhodobou pracovní expozicí manganu

MUDr. David Franc¹, MUDr. Petra Smolková², MUDr. Kateřina Menšíková¹, prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.¹

¹Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

²Klinika pracovního lékařství LF UP a FN Olomouc

V naší kazuistice se věnujeme parkinsonskému syndromu 70letého pacienta, který byl dlouhodobě zatížen expozicí manganu jako pracovník ve slévárně zbraňové oceli, a to od svých 26 do 60 let věku. První příznaky parkinsonského syndromu se u pacienta objevily ve 47 letech. Při vyšetření byla v neurologickém nálezů přítomna rigidita a bradykineza na horních končetinách, hezitace, propulze a chybění synkinez při chůzi, hypomimie, posturální instabilita. Laboratorní vyšetření byla prakticky v normě, psychologické vyšetření neprokázalo kognitivní deficit. Dopaminergní odpověď byla pouze parciální. Na MR mozku byl v sekvencích T2* nález sníženého signálu v globus pallidus (korelát možné expozice kovu). Na základě výše uvedených skutečností se domníváme, že příčinou parkinsonského syndromu u tohoto pacienta je chronická otrava manganem, tzv. manganismus.

Klíčová slova: parkinsonský syndrom, mangan, expozice.

Parkinsonian syndrome induced by long-term manganese exposure

In our case report we describe a parkinsonian syndrome in a seventy-year old patient who was exposed to manganese on a long-term basis as a worker in a foundry of weapon steel from his twenty-six to sixty years of age. First symptoms of parkinsonian syndrome in this patient appeared at the age of forty-seven. Presently, the neurological findings include rigidity and bradykinesia in the upper extremities, hesitation, propulsion and absence of synkinesias during walk, hypomimia, postural instability. Laboratory findings were within normal limits, psychological investigation did not show any cognitive deficit. Dopaminergic reactivity was only partial. On magnetic resonance imaging of the brain, there was decreased signal in the globus pallidus on a T2*-weighted sequence (correlate of the possible exposition to metal). On the basis of these findings we suggest that the cause of the parkinsonian syndrome in this patient is a chronic manganese poisoning – so called manganism.

Key words: parkinsonian syndrome, manganese, exposure.

Neurol. prax 2013; 14(2): 104–106

Úvod

Parkinsonova nemoc je progresivní neurodegenerativní onemocnění s prevalencí 100–200 případů na 100 000 obyvatel (Marras et Tanner, 2004). Etiologie Parkinsonovy nemoci je převážně multifaktoriální, dále se uplatňují vlivy hereditární a faktory zevního prostředí. Celkem je evidováno přes 500 různých genových mutací asociovaných s Parkinsonovou nemocí (Nuytemans et al., 2010), zároveň byl již před 20 lety prokázán vliv 3,4-metylfenyltetrahydropyridinu (3,4-MPTP) na rozvoj parkinsonského syndromu.

Prevalence parkinsonského syndromu indukovaného manganem je neznámá, stejně jako nutnost trvání expozice manganu. Prvně byla tato jednotka popsána Couperem v r. 1837. Šlo o 2 pacienty – brusiče manganu, jejichž problémy při chůzi popsal jako naklánění vpřed při pokusu o chůzi, jakoby se chtěli rozběhnout. Manganem indukovaný parkinsonismus může progredovat i po vyřazení z expozice (Lucchini, 2009). Mangan patří mezi nejvíce používané kovy, ve slitinách železa, v bateriích, insekticidech a ve svařovacích drátech. V mozku

se usazuje v oblasti bazálních ganglií a v oblasti globus pallidus, tj. v oblastech bohatých na neuromelanin (Lucchini et al., 2009). Depozice manganu je usnadněna dopaminovým transportérem DAT. Mechanismus neurotoxicity manganu v globus pallidus není dosud přesně znám. Předpokládá se, že mangan poškozuje GABAergní neurony v globus pallidus, čímž klesá inhibiční vliv globus pallidus na subtalamicke jádro. Výsledkem je zvýšená aktivita subtalamicke jádra, která vede k redukci dopaminergních neuronů v substantia nigra (Lucchini et al., 2009).

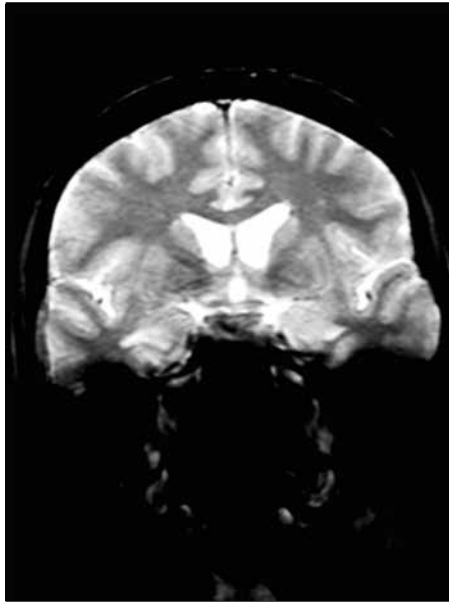
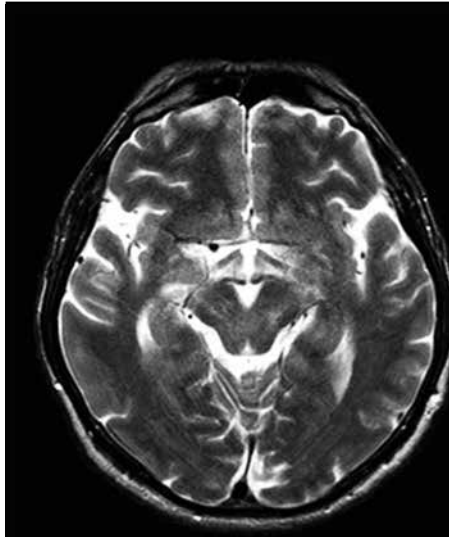
Z hlediska chronické profesionální expozice je nejdůležitější cestou vstupu do organismu inhalace (akutně při vysokých koncentracích zejména oxidů manganu může dojít k rozvoji horečky z kovů, pneumonie nebo lokálního edému, akutní bronchitidy, popřípadě astmatu) (Buchancová et al., 2003; Pelclová et al., 2006).

V literatuře se popisuje úspěšná léčba pacientů s parkinsonským syndromem díky expozici manganu preparátem CaNaEDTA, který působí jako chelát a zvyšuje vylučování manganu močí i stolicí (Hernandez et al., 2006; Buchancová et al., 2003).

Kazuistika

Pacient, 70 let, byl ve spádové neurologické ambulanci dlouhodobě sledován a léčen pro diagnózu Parkinsonova nemoc. Pro postupné snižování dopaminergní odpovědi byl v březnu 2010 odeslán na naši kliniku k dalšímu došetření. Rodinná i osobní anamnéza byly bez pozoruhodností. V minulosti podstoupil pouze konzervativní léčbu fraktury blíže nespecifikovaného hrudního obrátle. V období mezi svými 26 až 60 lety byl zaměstnán ve slévárně hlavňové oceli ve zbrojovce, kde pravidelně přicházel do kontaktu s olovem, zinkem a manganem. Nemocný pracoval u indukčních tavících pecí, které obsluhoval a sypal do nich potřebné přísady pro zlepšování vlastností výsledné slitiny, především šlo o feromangan. Velké krystaly s feromanganem pacient rozbíjel na menší krystalky a tyto potom vsypával do horké taveniny (1 560 °C), přičemž docházelo k vypařování par z taveniny.

První obtíže se objevily ve věku 47 letech, tj. po 21 letech od nástupu do zaměstnání pocitem ztuhlosti a mírným třesem (spíše statickým) levé horní končetiny. Později – v 60 letech – se postup-

Obrázek 1. MR mozku, T2 vážené sekvence**Obrázek 2.** MR mozku, T2* zobrazení

ně začala horšit chůze, která nabyla charakteru drobných kroků, a objevily se problémy s vykročením, tj. startem chůze. Později se přidaly potíže s rovnováhou a občasnými pády. Fluktuace stavu či dyskineze nebyly po celou dobu průběhu nemoci přítomny. Psychické potíže pacient ani jeho rodina nepozorovala, halucinace nebyly přítomny.

V objektivním neurologickém nálezů byla přítomna hypomimie, jemný statický tremor na levé horní končetině, vyšší elementární reflexy posturální na obou horních končetinách, více vpravo, jemná akromotorika se snížením amplitudy a se zárazy na levé horní končetině, areflexie šlachová a okosticová na dolních končetinách. Pull test byl pozitivní.

Při chůzi byla přítomna hezitace, dále anteflexe trupu a omezení synkinéz levé horní končetiny, popisovanou kohoutí chůzí jsme nepozorovali. Celkové skóre ve škále UPDRS III (unified Parkinson's disease rating scale) bylo 36

bodů. Laboratorně byl přítomen jen patologický nález vyšší glykemie při nově zjištěné porušené glukózové toleranci, hodnota ALP v séru 1,54 a hyperbilirubinemie.

Bylo provedeno vyšetření magnetickou rezonancí mozku, kde radiolog popsal v T2 sekvencích (obrázek 1) ložiska s vyšším signálem v oblasti pontu a v mozkových pedunkulech a v T2* zobrazení (obrázek 2) proužky sníženého signálu v globus pallidus, které mohou odpovídat depozitům kovu.

Při elektroencefalografickém vyšetření nebyla přítomna epileptiformní abnormalita, základní aktivitou byl alfa rytmus s maximem nad zadními kvadranty, s relativně vyšší voltáží vlevo.

V literatuře se popisuje u pacientů s chronickou expozicí manganu zpomalení či zrychlení základní aktivity, záznam může být však i normální (Niedermeyer et Silva, 2004; Kellerová, 1980).

Bylo také provedeno likvorologické vyšetření s nálezem lehké nespecifické elevace tau proteinu.

Neurosonologické vyšetření prokázalo hyperechogenní rozšířenou substantia nigra oboustranně, na extrakraniálních i intrakraniálních tepnách byl nález normální. Při elektromyografickém vyšetření byla verifikována lehká chronická axonální senzomotorická neuropatie dolních končetin. Psychologické vyšetření bylo bez průkazu psychopatologie, MMSE „mini-mental state examination“ byl 28 bodů, pacient byl orientován, s průměrným psychomotorickým tempem, intelektový potenciál a mnestické funkce byly v pásmu průměru, bez známek kognitivního deficitu. Byl proveden apomorfinový test se snížením UPDRS III (unified Parkinson's disease rating scale) ze 36 na 28 bodů.

Pacient byl za celou dobu nemoci léčen řadou tzv. „antiparkinsonik“, například několika anticholinergiky (trifenidyl, dietazin, orfenadrin, biperiden). Také dlouhodobě užíval selegilin. Při prvním vyšetření u nás užíval L-Dopa v dávce 700 mg/den a Selegilin v dávce 10 mg/den.

Po dobu více než 15 let byl léčen L-DOPA, v postupně stoupající dávce až do 700 mg/den. Terapie byla zpočátku částečně účinná, později začala terapeutická odpověď mizet. Jiná dopaminergní terapie než L-DOPA již potom nebyla ordinována.

Diskuze

Jako dominující příznaky u manganem indukovaného parkinsonského syndromu byly popsány monotónní řeč, hypomimie, rigidita, poruchy chůze a rovnováhy. Dále se může vyskytovat tzv. „kohoutí chůze“ s extendovaným trupem, extenzí ramen a vzpíráním se na palcích na nohou (jedná se tedy o jiný

druh „kohoutí chůze“ než u peroneální parézy). Tremor je méně častý a spíše akční či posturální než klidový. Vedle parkinsonského syndromu byly jako projevy neurotoxicity manganu popsány i změny psychické. Nejčastěji šlo o poruchy chování a myšlení, sníženou koncentraci, agitaci, zpomalené myšlení a emoční labilitu. U horníků v Chile byly zachyceny dokonce halucinace a psychózy, označované jako šílenství z manganu (manganese madness) (Cersosimo et Koller, 2006). Z dalších projevů v souvislosti s neurotoxitou manganu jsou uváděny nejrůznější formy dystonie (Cersosimo et Koller, 2006).

Na zobrazení mozku magnetickou rezonancí (MRI) jsou v případě chronické expozice manganu popisovány T1 hypersignální změny v oblasti striata, globus pallidus a substantia nigra, které mohou přetrvávat ještě 6 měsíců až 1 rok po ukončení expozice manganu (Kim, 2006). Tytéž změny byly zaznamenány i u osob s dlouhodobou expozicí manganu, ovšem bez známek poškození centrálního nervového systému (Kim, 2006). Při vyšetření PET mozku s fluorodopou nebyly u pacientů s chronickou expozicí manganu zachyceny žádné patologické změny (Wolters et al., 1989). Vyšetřením dopaminového transportéru DAT jednofotonovou počítačovou tomografií u pacientů s manganizmem byl prokázán jen mírný pokles akumulace radiofarmaka (Huang et al., 2003).

Prezentovaná kazuistika 70letého muže s parkinsonským syndromem nedovoluje zařazení do určitého běžně se vyskytujícího typu neurodegenerativních onemocnění s parkinsonským syndromem. Jak již bylo uvedeno výše, tak pacient byl dlouhodobě (34 let) v kontaktu se sloučeninami manganu. Parkinsonský syndrom u nemocného trvá již 23 let. Demence dle dostupných zdrojů postihuje pacienty s Parkinsonovou nemocí až v 90 % případů, u prezentovaného pacienta jsou však kognitivní funkce zcela intaktní, a to i při výše uvedené dlouhodobé přítomnosti parkinsonského syndromu. Popisované kognitivní a psychické změny u manganizmu se nutně nemusí projevit u všech pacientů.

V současné době se díky terapii odhaduje průměrné přežívání pacientů s Parkinsonovou nemocí na 20 let při začátku příznaků v 62 letech (Rajput et al., 2007).

I přes trvání symptomů parkinsonizmu 23 let není postižení pacienta invalidizující tak, jak bychom po tak dlouhém průběhu onemocnění jistě očekávali. Vzhledem k provedeným vyšetřením, především magnetické rezonanci, délce onemocnění a jeho atypickému průběhu s pouze parciální odpovědí na terapii zvažujeme jako etiologii parkinsonského syndromu dlouhodobou pracov-

ní expozici manganu (Huang, 2007). Nemůžeme ale i vyloučit atypicky probíhající idiopatickou Parkinsonovu nemoc, nebo i jiné neurodegenerativní onemocnění, vzhledem k tomu, že definitivní diagnózu lze stanovit pouze histologickým vyšetřením mozkové tkáně (Farníková et al., 2011). Pacient i nadále zůstává v našem dalším sledování.

Kromě zobrazovacích metod lze v omezené míře využít též laboratorní detekci expozice manganu. Měření hladiny manganu v krvi nebo v séru prokazuje spíše nekonstantní výsledky. Zvýšená hladina manganu v moči o chronické expozici svědčí lépe, i když s klinickým stavem koreluje značně nespecificky. Stanovení manganu ze vzorků stolice má význam spíše pro skupinové posuzování expozice. Další možností je stanovení manganu ve vlasech – ovšem ne zcela bílých – mangan se zvýšeně koncentruje v melaninových granulích (Bencko et al., 1995). Náš pacient měl bohužel vlasy právě bílé, tedy stanovení manganu v melaninových granulích bylo nepřínosné.

Popsaná kazuistika zdůrazňuje nutnost odebrání kvalitní anamnézy (včetně pracovní) ke správnému určení nozologické jednotky. Je nutné zdůraznit, že pouze 60–70 % pacientů s vyslovenou diagnózou Parkinsonovy nemoci má skutečně tuto chorobu (Tolosa et al., 2006).

V literatuře se opakovaně vyskytovaly a vyskytují studie zabývající se vztahem profesionální expozice manganu (tedy především prachu a dýmu s obsahem manganu) s parkinsonismem (také konkrétně s akcentem na slévárenství, tak jako tomu bylo v naší kazuistice) (Cowan et al., 2009; Cowan et al., 2009).

Kromě slévárenství je za velmi rizikovou profesi pro vznik manganizmu považováno svářectví, o čemž svědčí také početné studie, které v literatuře na toto téma nacházíme, jak velmi podrobně shrnuje práce Flynn, et al. (Flynn et Susi, 2009). Mnoho skutečností ze zajímavé problematiky neurotoxicity manganu v současnosti stále ještě očekává další podrobný výzkum.

Literatura

1. Bencko V, Cikrt M, Lener J. Toxické kovy v životním a pracovním prostředí. Grada Publishing, 1995: 288.
2. Buchancová J, et al. Pracovní lékařstvo a toxikologie. Osve-ta, 2003: 1133.
3. Cersosimo MG, Koller WC. The diagnosis of manganese-induced parkinsonism. NeuroToxicology; 2006; 27(3): 340–346.
4. Cowan M, D, Fan Q, Zou Y, Shi X, Chen J, Aschner M, Rosenthal F, S, Zheng W. Manganese exposure among smelting workers: blood manganese-iron ratio as a novel tool for manganese exposure assessment. Biomarkers 2009; 14(1): 3–16.
5. Cowan M, D., Zheng W, Zou Y, Shi X, Chen J, Rosenthal F, S, Fan Q. Manganese exposure among smelting workers: Relationship between blood manganese-iron ratio and early onset neuro-behavioral alterations. Neurotoxicology 2009; 30: 1214–1222.
6. Farníková K, Bareš M, Nestršil I, Kaňovský P. Parkinsonské fenotypy – na cestě k nové nozologii atypických parkinsonských syndromů. Česk Slov Neurol N 2011; 74/107(6): 641–653.
7. Flynn M, R, Susi P. Neurological risks associated with manganese exposure from welding operations – a literature review. Int. J. Hyg. Environ. Health 2009; 212: 459–469.
8. Hernandez EH, Discalzi G, Valentini C, Venturi F, Chiò A, Carmellino C, Rossi L, Sacchetti A, Pira E. Follow-up of patients affected by manganese-induced Parkinsonism after treatment with CaNa2EDTA. Neurotoxicology. 2006; 27(3): 333–339.
9. Huang CC, Weng YH, Lu CS, Chu NS, Yen TC. Dopamine transporter binding in chronic manganese intoxication. J Neurol. 2003; 250(11): 1335–1339.
10. Huang CC. Parkinsonism induced by chronic manganese intoxication-an experience in Taiwan. Chang Gung Med J. 2007; 30(5): 385–395.

11. Kellorová V. The EEG picture in a group of workers with long-term manganese exposure. Česk Neurol Neurochir. 1980; 43(4): 239–246.

12. Kim Y. Neuroimaging in manganism. NeuroToxicology 2006; 27: 369–372.

13. Lucchini RG, Martin CJ, Doney BC. From manganism to manganese-induced parkinsonism: a conceptual model based on the evolution of exposure. Neuromolecular Med. 2009; 11(4): 311–321.

14. Marras C, Tanner C. Epidemiology of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC, editors, Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice second ed. Medical Publishing McGraw-Hill; 2004: 177–195.

15. Niedermeyer E, da Silva L. Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields fifth edition. Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore; 2004.

16. Nuytemans K, Theuns J, Cruts M, Van Broeckhoven C. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update. Hum Mutat. 2010; 31(7): 763–780.

17. Pelclová D, et al. Nemoci z povolání a intoxikace. Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum, 2006: 2nd Edition, 207.

18. Rajput M, Rajput A, Rajput AH. Epidemiology. In: Pahwa, R.-Lyons, K.E. (Eds): Handbook of Parkinson's disease. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2007: 19–28.

19. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2006; 5: 75–86.

20. Wolters E, Huang CC, Clark C, Peppard RF, Okada J, Chu NS, Adam MJ, Ruth TJ, Li D, Calne DB. Positron emission tomography in manganese intoxication. Ann Neurol 1989; 26: 647–651.

Článek doručen redakci: 5. 3. 2012

Článek přijat k publikaci: 21. 6. 2012

MUDr. David Franc

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc
davidfranc@seznam.cz

Plantážne kávy z celého sveta

Internet

- čerstvá káva
- On - line shop
- 24 hodín denne
- bez poštovného
- množstvo informácií
- fórum o káve
- facebook

Home

- kvalitné kávovary
- čerstvo pražená káva
- najširší výber káv
- kávové špeciality

Office

- skvelá káva
- bezplatné nájmy
- rýchle dodávky
- profylaktický servis

www.kafe.sk

BARZUZ
čerstvá káva

Neuromyotonie

MUDr. Jana Junkerová¹, MUDr. Vítězslav Novák²

¹Neurologická klinika FN Ostrava

²Oddělení imunologie a alergologie, Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě

U mladého muže jsme popsali raritní diagnózu získané neuromyotonie s nervosvalovými projevy a příznaky autonomní dysfunkce. Kromě specifických elektromyografických nálezů je diagnóza dokumentovaná zjištěním pozitivit protilátek proti pomalým napětově řízeným kaliovým kanálům. S předpokladem paraneoplastické etiologie onemocnění jsme provedli komplexní vyšetření bez průkazu malignity. Pacient byl léčen imunosupresivní, imunomodulační léčbou a symptomatickými léky. Čtrnáct měsíců od začátku onemocnění bylo dosaženo úplné klinické remise a je otázkou, zda se jednalo o efekt léčby či spontánní remise.

Klíčová slova: neuromyotonie, Issacsův syndrom, myokymie, anti VGKC.

Neuromyotonia

We have described case of the young man with a rare diagnosis of acquired neuromyotonia with neuromuscular signs and symptoms of autonomic dysfunction. Except specific electromyographic findings, the diagnosis is documented by positive antibodies against voltage-gated slow potassium channels. Due the assumption of paraneoplastic etiology the patient underwent comprehensive examination with no evidence of malignancy. The patient was treated with immunosuppressive, immunomodulatory therapy and symptomatic medications. Remission was achieved within several months and it is a question whether it was treatment effect or spontaneous remission.

Key words: neuromyotonia, Isaacs syndrom, myokymia, anti VGKC.

Neurol. prax 2013; 14(2): 107–110

Seznam zkratk

EMG – elektromyografie

BMI – body mass index

VGKC – napětově řízené kaliové kanály

VGKAb – protilátky proti napětově řízeným kaliovým kanálům

M vlna – sumační motorický akční potenciál

CK – kreatinkináza

KO – krevní obraz

CRP – C reaktivní protein

PSA – prostatický antigen

CEA – karcinoembryonální antigen

AFP – alfa-fetoprotein

CH 50 – komplement CH 50, marker zánětu v krvi

ANA – antineuronální antigen

ANCA – protilátka proti cytoplasmě neutrofilů

ACLA – antikardiolipinové protilátky

PET-CT – pozitronová emisní tomografie kombinovaná s počítačovou tomografií

EKG – elektrokardiografie

IVIg – intravenózní imunoglobuliny

Úvod

Neuromyotonie či Isaacsův syndrom je raritní dědičné či získané onemocnění, vyskytující se u obou pohlaví s převahou výskytu v dospělosti. Etiologie získaných forem onemocnění je paraneoplastická, autoimunitní nebo toxická. Choroba je definovaná svalovou ztuhlostí, křečemi, opožděnou relaxací svalů a patologickou kontinuální aktivitou svalových vláken, zrna-

menatelnou klinicky i elektrofyziologicky. Může být přítomna hypertrofie svalů. Svalová slabost je minimální nebo se nevyskytuje.

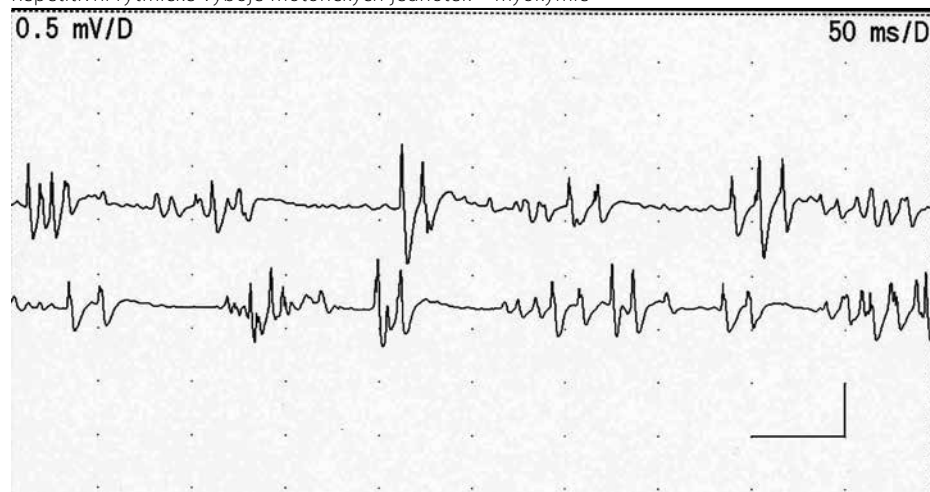
Jde o poruchu z hyperexcitability periferních nervů, neboli syndrom kontinuální aktivity svalového vlákna, charakterizovanou poruchou svalové relaxace s myokymii a fascikulacemi (Ambler et al., 2010). Patofyziologicky se jedná o dysfunkci pomalých napětově řízených kaliových kanálů – VGKC axolemy v distálním zakončení nervových vláken. Asi 40 % pacientů má protilátky proti těmto strukturám (Maddison, 2006), které je možno stanovit nově i v rámci České republiky. Protilátky proti komplexu napětově řízených kaliových kanálů jsou sdružené i s neparaneoplastickou limbickou encefalitidou.

U pacientů se vyskytuje tuhost svalů s křečemi (twitching) až vlnovitými kontrakcemi svalů (rippling) působící dojmem „červů pod kůží“. Tyto mimovolní stahy svalstva jsou nejzřetelnější v karpopedální distribuci s proximálním šířením i na svaly pletencové, trupové a mimické. Přetrvávají po proximálních blokáдах periferních nervů, ve spánku, při celkové anestezii a mizí u farmakologicky navozených blokáď nervosvalové ploténky (Gutmann, 2004). Asi 20 % pacientů má i senzitivní příznaky a u 33–50 % se vyskytují příznaky dysfunkce autonomního systému, mnohdy dominující klinickému nálezu a výrazně znepříjemňující život pacientů. Mohou se vyskytnout poruchy převodního systému

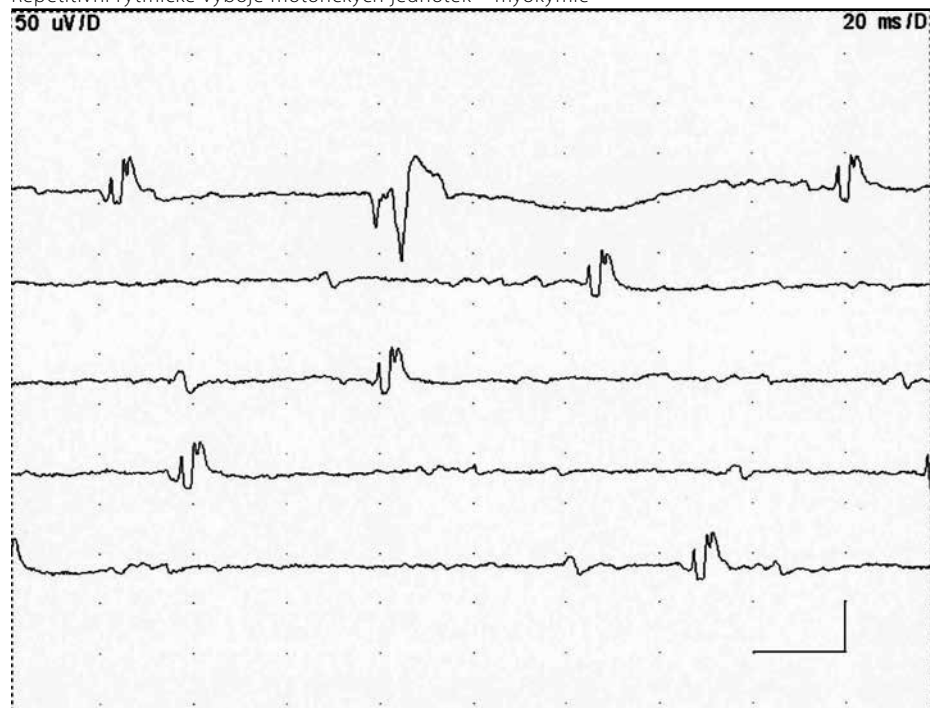
srdce, arytmie i s rizikem náhlé smrti (Ambler et al., 2010; Han et Newsom-Davis, 1996). Hlavní metodou ve stanovení diagnózy neuromyotonie je elektromyografie, především vyšetření jehlou. Nacházíme klidovou patologickou spontánní aktivitu pod obrazem repetitivních, arytmiických až rytmických výbojů motorických jednotek – dublety, triplety, multiplety až vysokofrekvenční repetitivní výboje. Typické jsou myokymie, krátké pršky 2–5 výbojů s frekvencí pálení 5–150 Hz, neuromyotonické výboje s frekvencí pálení 150–300 Hz, s náhlým začátkem a pozvolným poklesem amplitudy a frekvence a fascikulace. Četně se v klidovém záznamu objevují i fibrilace a pozitivní ostré vlny. Motorická neurografie nevykazuje abnormality až na repetitivní výboje následující po M odpovědi a znemožňující detekci F vln. Senzitivní neurogramy jsou normální (Bednařík et Kadaňka, 2001; Valls-Sollé et Montero, 2004; Oh, 1993).

Laboratorně lze stanovit pozitivitu protilátek proti pomalým napětově řízeným kaliovým kanálům, patognomonických pro tuto jednotku a nespecifickou lehkou elevaci CK v séru. Laboratorní vyšetření je důležité hlavně k průkazu či vyloučení malignity s předpokladem možné paraneoplastické etiologie neuromyotonie. Je také důležité zdokumentovat imunitní pozadí a možné autoimunitní komorbidity. Vzhledem k možným převodním srdečním poruchám je třeba pacienty s neuromyotonií pravidelně

Obrázek 1. Neuromyotonie – záznam patol. spont. aktivity z m. gastrocnemius a m. tibialis anterior. Repetitivní rytmické výboje motorických jednotek – myokymie



Obrázek 2. Neuromyotonie – záznam patol. spont. aktivity z m. gastrocnemius a m. tibialis anterior. Repetitivní rytmické výboje motorických jednotek – myokymie



kardiologicky sledovat, soustředíme se zejména na QT interval popisující depolarizační fázi komor, tzv. Bazettův index (Maddison, 2006; Gutmann, 2004; Latta et al., 2009).

Neuromyotonie mohou být hereditární či získané. Získané neuromyotonie jsou izolované – idiopatické, či asociovány s malignitami nebo autoimunitními chorobami. Mohou být způsobeny toxickým poškozením (rtuť, alkohol, toluenem, herbicidy, insekticidy či léky – např. po penicilaminu, clozapinu, oxaliplatině a terapii zlatem). Vzácně je popisována fokální neuromyotonie po traumatech periferních nervů a radioterapii (Maddison, 2006; Gutmann, 2004; Kadaňka et Bednařík, 2000). Samostatnou jednotkou je Morvanův syndrom, kde jsou krom periferní nervové léze i projevy centrální, po-

ruchy spánku a změny osobnosti a vyšší riziko arytmií ohrožujících život (Latta et al., 2009). Léčba neuromyotonie je obdobná jako u jiných onemocnění zprostředkovaných protilátkami. Používáme intravenózní a perorální kortikoidy, imunosupresiva a imunomodulancia, léčebné plazmaferézy a IVIG. Projevy hyperaktivity především motorických nervových vláken se snažíme ovlivnit symptomaticky, užitím antikonvulziv (Trip et al., 2006). Jsou popisovány i spontánní remise onemocnění (Maddison, 2006; Gutmann, 2004).

Kazuistika

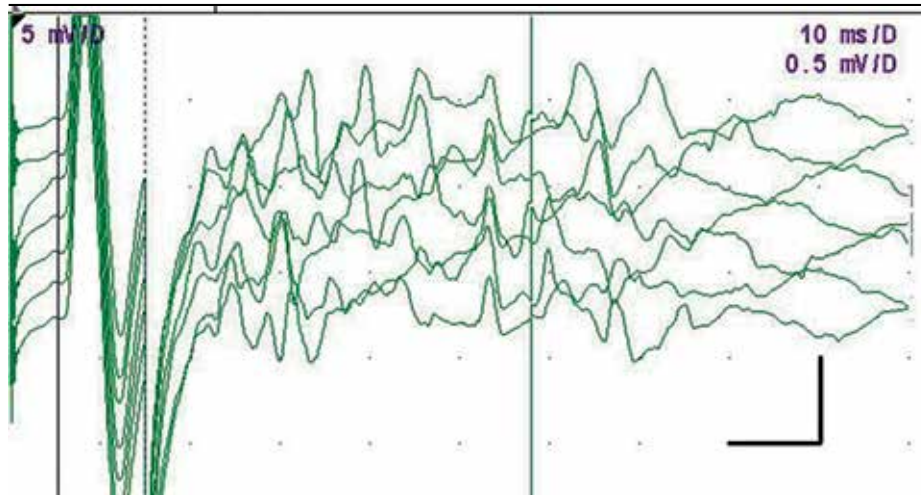
Jednalo se o sedmatřicetiletého muže. V rodinné anamnéze byl častější výskyt malignit u příbuzných z matčiny strany. V minulosti pacient neměl zdravotní potíže a neužíval pravidelně žádné

léky, aktivně sportoval. Nebyl v kontaktu s chemickými ani biologickými toxiny. K neurologickému vyšetření přišel pro 4 měsíce se rozvíjející tuhost svalů lýtek s mimovolními záškuby ve svazech končetin a obličeje, přecházejících po fyzické aktivitě či expozici horku do nepříjemně subjektivně vnímaných až bolestivých undulujících křečí, přetrvávajících v klidu a v noci. Pacient si stěžoval na výrazné pocení a sucho v ústech, poruchu erekce, obtížné rozfázované močení a častější průjmy. Za dobu trvání potíží zaznamenal váhový úbytek 10 kg. Objektivně se jednalo o normostenika, na mimických svazech a jazyku byly zřetelné fascikulace, myotonické zpoždění víček ani jiná klinická abnormita v oblasti hlavových nervů nebyly patrné. Na svazech zádočných, končetin a břišní stěny byly dominujícím nálezem difúzní mimovolní undulující záškuby – myokymie a izolované nerytmické záškuby fascikulace, zvýrazňující se svalovou prací. Trofika svalů byla normální, svalová síla ve všech segmentech stupně 5. Svaly byly palpačně bolestivé, tuhé, nebyla patrna porucha dekontrakce ani myotonický žlábek po poklepu kladívkem. Šlachookosticové reflexy na horních i dolních končetinách byly dobře vybavné, střední, spastické fenomény jsme nepozorovali, cití bylo pro všechny modality zachováno plně až do periferie. Pacient byl schopen chůze.

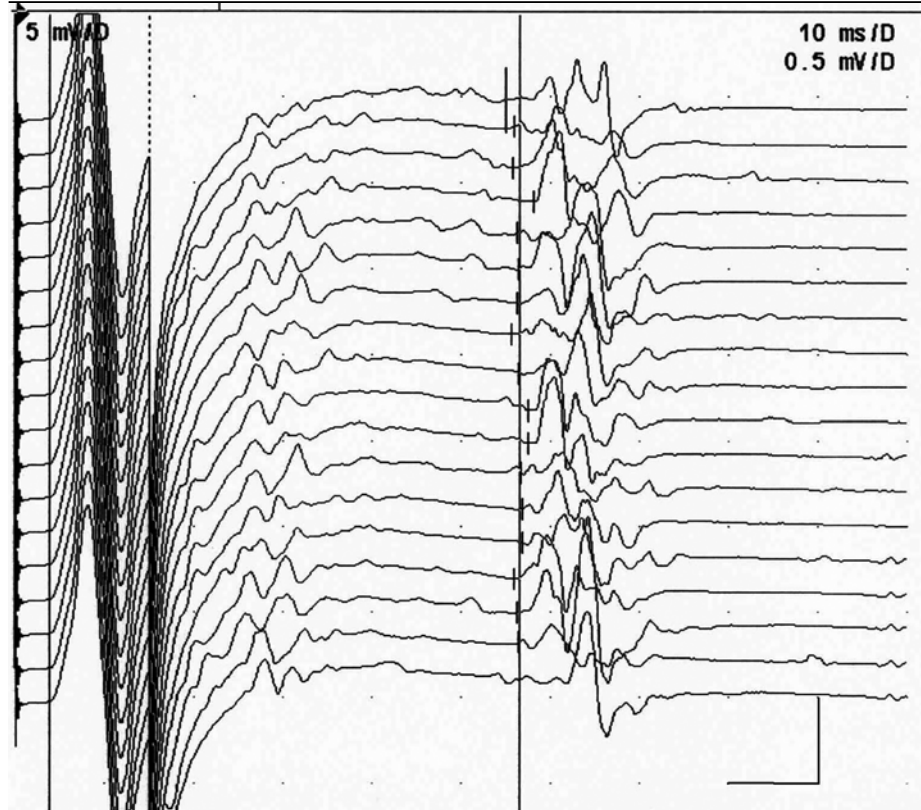
Jehlová EMG z proximálních i distálních svalů končetin prokazovala prodloužení inzerční aktivity, klidově masivní patologickou spontánní aktivitu pod obrazem fibrilací, fascikulací, myokymii (obrázek 1, 2). Naše záznamy vyšetření použitelné pro publikaci bohužel neobsahují typický neuromyotonický výboj. Interferenční křivka byla plná s amplitudou 3,5 mV, potenciály motorických jednotek s průměrnou amplitudou 1,2 mV a lehce vyšším procentem polyfázických potenciálů. Motorické neurogramy z horních i dolních končetin byly normální, kromě perzistujících patologických vybojů následujících po M vlně a znemožňujících detekci pozdních odpovědí (obrázek 3). Senzitivní neurogramy byly normální.

V laboratorním vyšetření byla pouze mírně vyšší hladina CK 8,6 ukat/l (norma do 3,2 ukat/l), myoglobin v séru byl normální, stejně jako ostatní sérologické nálezy (minerály, železo, glykemie, renální funkce, celý panel „jaterních testů“ lipidy, funkce štítné žlázy). Negativní byly rutinně používané tumorové markery (PSA, CAE, AFP, Ca 19–9, Ca 72–4, Ca 15–3 a Ca 12–5) i antineuronální paraneoplastické protilátky (anti Hu, Ri, Yo). Laboratorní imunologické vyšetření krevního séra prokázalo normální hladiny imunoglobulinů bez průkazu anomálního gradientu v elektroforéze, ukazatele aktuální zánětlivé aktivity (CRP, CH50,

Obrázek 3. Neuromyotonie. Patologické repetitivní výboje následující po M vlně, které znemožňují detekci F vln n. tibialis



Obrázek 4. Neuromyotonie – fáze klinického zlepšení. Normalizace základní linie mezi M a dobře detekovatelnou F vlnou, perzistence intermediárních odpovědí



cirkulující imunokomplexy, krevní obraz včetně diferenciálu) byly normální. Nebyla detekována žádná autoprotilátka, která by ukazovala na možnost systémového nebo orgánově specifického autoimunitního onemocnění (ANA, anti-ENA, ANCA, ACLA, revmatoidní faktory, protilátky proti strukturám štítné žlázy i proti příčně pruhovaným svalům, kompletní panel screeningu myozitid). Rozsáhlé panely serologických vyšetření k nepřímé detekci infekčních agens prokazovaly pouze obvyklé a v populaci nejfrekventnější vysoce avidní protilátky v IgG třídách. Také likvorologické vyšetření – rozložení všech frakcí bílkovin, biochemický nálezy i cytologie byly normální.

Klinický nálezy typický pro neuromyotonii nás vedl k vyšetření autoprotilátek proti napětové řízeným kaliovým kanálům (VGKAb – Voltage Gated Potassium Antibodies), které jsou pro tuto klinickou jednotku relativně vysoce specifické, další diagnózou, kde mohou být tyto protilátky detekovány je neparaneoplastická limbická encefalitida. Za provedení tohoto vyšetření děkujeme neuroimunologické laboratoři Weatherallova institutu molekulární medicíny v Oxfordu. VGKAb byly stanoveny ve třídě IgG metodou radioimunoanalýzy a zjištěná hladina u našeho pacienta byla sedminásobně vyšší oproti horní hranici referenčních hodnot, tedy 690 pmol/l (norma do 100 pmol/l).

V rámci zjištění primárního tumoru s předpokladem paraneoplastické formy neuromyotonie byly provedeny zobrazovací metody sonografie a CT orgánů dutiny břišní, ledvin, štítné žlázy, krčních uzlin a dvakrát celotělové PET/CT s negativním nálezem. Urologické vyšetření pro dysurie a erektilní dysfunkci ukázalo opakovaně hrubě patologickou uroflowmetrickou křivku, sonograficky a cystoskopicky byla vyloučena organická striktura uretry. Urologická diagnóza byla uzavřena jako dysynergie močového měchýře s funkční obstrukcí v rámci neuromyotonie. Pro potenciální riziko maligních arytmií, které představují výrazný podíl na příčinách mortality neuromyotonie, byl pacient vyšetřen i kardiologicky, EKG Holterovo monitorování prokazovalo sinusový rytmus se sklonem k tachykardii, QTc interval, který nejlépe vypovídá o repolarizační fázi komor, nebyl prodloužen.

Náš konečný diagnostický závěr byl: neuromyotonie, autonomní dysfunkce urogenitální, sudomotorická a gastrointestinální – autoimunitní etiologie, diferenciatně diagnosticky v rámci paraneoplastického syndromu při nezjištěné primární malignitě. Diagnóza byla stanovena 3 měsíce od začátku potíží.

V úvodu jsme indikovali sérii 4 léčebných plazmaferéz bez očekávaného efektu. Pro trvání subjektivně velmi nepříjemné ztuhlosti svalů, křečí a projevů urogenitální dysfunkce byla indikována léčba vysokodávkovanými intravenózními imunoglobuliny (opakovaně v dávce 2,0 g IgG/kg váhy) a systémově podanými kortikoidy (parenterálně 5 × 500 mg SoluMedrolu). Ani tento postup neměl očekávanou odezvu. Následovala kombinovaná imunosupresivní léčba orálními kortikoidy v dávce 30 mg denně (Prednison 20 mg tbl v dávkování 1–1/2–0) v kombinaci nejprve s azatioprinem 100 mg denně, ten byl po klinickém neúspěchu a pro rozvoj dyspeptických potíží po osmi týdnech vyměněn za cyklosporin A 2 × 50 mg denně. K použití širokého spektra metod ovlivňujících imunitní systém vedl nedostatečný efekt léčby při perzistujících výrazných potížích pacienta. Důležitá byla symptomatická léčba účinně přechodně zmírňující symptomy onemocnění – antikonvulzivy, adjuvantními analgetiky (včetně anodyn), centrálními myorelaxancií, spasmolytiky a anticholinergní preparáty, anxiolytiky a antidepresiva. Souběžně byl pacient na základě vlastního rozhodnutí léčen alternativní – čínskou medicínou, o čemž nemůžeme blíže referovat.

S odstupem 14 měsíců od začátku potíží došlo k promptnímu zlepšení stavu. Bolestivé křeče a záškuby ve svalecth prakticky odezně-

ly. Ustoupilo i profúzní pocení, normalizovalo se močení i sexuální funkce. Pacient sám skokově vysadil imunosupresivní i symptomatickou medikaci i přes naše upozornění na možný návrat klinických potíží. Subjektivní úlevě odpovídalo i vymizení myokymii a fascikulací svalů při neurologickém vyšetření, tyto fenomény nebyly patrné ani po provokaci svalovou zátěží. Při vyšetření jehlovou EMG jsme klidově zaznamenali pouze ojediněle fibrilace, pozitivní ostré vlny bez fascikulací a myokymii. V motorických neurogramech bylo možno dobře detekovat F vlny (obrázek 4). Normalizace nálezu byla patrná i při vyšetření uroflowmetrické křivky. Klinicky a elektrofyzilogicky jsme mohli konstatovat dosažení uspokojivé remise, která trvá zatím dosud 8 měsíců od ukončení léčby.

Diskuze

U našeho pacienta jsme klinicky, elektrofyzilogicky a laboratorně zjistili neuromyotonii. Provedenými testy se nepodařilo prokázat paraneoplastický původ onemocnění ani koexistenci s jinou autoimunitní chorobou. Klinický obraz byl typický, kromě příznaků z úrovně

nervosvalové ploténky byla klinicky vyjádřená urogenitální, sudomotorická a gastrointestinální autonomní dysfunkce. Pacient byl léčen imunosupresivní a imunomodulační léčbou a užíval symptomatické léky zmírňující excitabilitu nervových vláken, svalové napětí a křeče. Subjektivní i objektivní zlepšení stavu provázené normalizací patologických elektromyografických a uroflowmetrických nálezů nastalo až s odstupem 5 měsíců od zahájení výše popisované léčby a vedlo pacienta k rozhodnutí skokově vysadit veškerou medikaci. Je nutno připustit i spontánní remisi. Kontrolní vyšetření protilátek proti napětově řízeným kaliovým kanálům jsme bohužel již nemohli realizovat, pacient přestal docházet jak na neurologii, tak i na imunologii. Poslední zprávy o klinické remisi máme z vyšetření v intervalu osmi měsíců od vysazení léčby.

Literatura

1. Bednařík J, Ambler Z, Růžička E, a kol. Klinická neurologie: část speciální I. Praha: Triton, 2010: s 707.
2. Bednařík J, Kadaňka Z. Volitional and stimulation induced neuromyotonic discharges: unusual electrophysiological pattern in acquired neuromyotonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001; 70: 406–407.

3. Gutmann L, Gutmann L. Myokymia and neuromyotonia 2004. J Neurol 2004; 251: 138–142.
4. Han IK, Newsom-Davis J. Neuromyotonia (Isaacs Syndrome). In: Lane RJM. Handbook of muscle disease. New York: M. Dekker, 1996: 355–363.
5. Kadaňka Z, Bednařík J. Neuromyotonie – nová kanálopatie. Čes Slov Neurol Neurochir 2000; 63/96: 128–133.
6. Latta J, Ehler E, Zámečník J. Získaná neuromyotonie s nevelkými centrálními příznaky s průkazem protilátek proti napětově řízeným kaliovým kanálům – kazuistika. Čes Slov Neurol Neurochir 2009; 72/105: 373–377.
7. Maddison P. Neuromyotonia. Clin Neurophysiol 2006; 117: 2118–2127.
8. Oh SJ. Principles of clinical electromyography: case studies. Baltimore: Williams & Wilkins 1998: 604.
9. Trip J, Drost G, van Engelen BG, Faber CG. Drug treatment for myotonia. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD004762.
10. Valls-Solé J, Montero J. Role of EMG evaluation in muscle hyperactivity syndromes. J Neurol 2004; 25: 251–260.

Článek doručen redakci: 2. 9. 2012

Článek přijat k publikaci: 22. 1. 2013

MUDr. Jana Junkerová

Neurologická klinika FN Ostrava
17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava-Poruba
jana.junkerova@seznam.cz



Tlačová správa

Srdcové zlyhávajú – najväčšia súčasná výzva pre kardiológov

Srdcové zlyhávajú je choroba, ktorej výskyt má už dnes charakter epidémie a podľa prognóz bude rásť aj v nasledujúcich desaťročiach. Úmrtnosť na toto ochorenie je stále vysoká. Považujeme preto za naliehavé venovať mu zvýšenú pozornosť a podporiť výskum, diagnostiku a nové liečebné metódy v tejto oblasti – upozorňuje Slovenská kardiologická spoločnosť SLS.

Vďaka novým poznatkom a pokroku v kardiológii úmrtnosť pacientov na akútne kardiovaskulárne príhody v posledných rokoch významne klesá. Tento úspech však so sebou prináša ďalšie výzvy a jednou z najväčších je narastajúci počet pacientov s chronickými chorobami srdca, predovšetkým s chronickým srdcovým zlyhávaním. Napríklad pacient s rozsiahlym srdcovým infarktom, ktorý pred 10 – 20 rokmi zväčša zomieral v priebehu minút či hodín, v súčasnosti vďaka účinným lekárskeym zásahom akútnu situáciu prežije. Ostáva mu však závažné poškodenie srdca, ktoré v horizonte mesiacov či rokov vyústi do chronického srdcového zlyhávania (CHSZ). Pri tomto komplexnom ochorení srdce postupne stráca schopnosť pumpovať krv do organizmu primerane potrebám. Jeho vývin môže byť urýchlenný ďalšími faktormi, napríklad dlho nedostatočne liečeným vysokým krvným tlakom či

poškodením srdcových chlopní. Žiaľ, starostlivosť o týchto pacientov a ich liečba často nie je dostatočná. Ich prežívanie a úmrtnosť sú horšie ako u pacientov s rakovinou prsníka alebo hrubého čreva. Jednou z príčin tohto vývoja je nedostatočné povedomie odbornej i laickej verejnosti o tomto závažnom medicínskom probléme s celospoločenským rozmerom. Pacienti s CHSZ musia byť v priemere až dvakrát ročne hospitalizovaní v dôsledku svojho ochorenia, čo je aj veľkou finančnou záťažou pre zdravotníctvo. Srdcové zlyhávajú nepostihuje len staršiu časť populácie, ale aj ľudí v produktívnom veku (napr. 2 % mužov vo veku 40 – 59 rokov).

Najnovšie **Odporúčanie pre liečbu srdcového zlyhávania** Európskej kardiologickej spoločnosti prinášajú niekoľko dôležitých novinek. Medzi základné liečebné postupy sa dostal liek ivabradín, ktorý dokáže znížením zvýšenej srdcovej frekvencie zlepšiť prognózu pacientov so srdcovým zlyhávaním, ďalej sa rozšírili indikácie pre lieky zo skupiny tzv. antagonistov mineralokortikoidného receptora, taktiež indikácie na používanie resynchronizačnej terapie – tzv. srdcových strojčekov (kardiostimulátorov) a širšie sa definovali indikácie pre použitie dlhodobých mechanických pumpovacích podpôr krvného obehu.

Komentár k článku Klobučníkovej K. „Posttraumatická epilepsia“

doc. MUDr. Vladimír Donáth, CSc.

II. neurologická klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta Banská Bystrica

Neurol. prax 2013; 14(2): 111

Traumatické poranenie mozgu ako príčina epilepsie je známe od staroveku a zostáva jednou z najčastejších a významných príčin epilepsie do súčasnosti. Pacienti s úrazom mozgu majú 29-krát vyššie riziko rozvoja epilepsie v porovnaní s bežnou populáciou, preto si zasluhujú našu zvýšenú pozornosť (Herman, 2002).

Tento poúrazový typ postihnutia je zaujímavý skutočnosťou, že originálny mozgový infarkt je veľmi často dobre identifikovateľný, avšak treba počítať, že interval medzi úrazom mozgu a klinickou prezentáciou prvých záchvatov môže siahať od niekoľkých dní až po viacero rokov (Kharatishvili et Pitkänen, 2010). Problematika dlhodobej latencie výskytu prvého epileptického záchvatu po úraze nie je nová. Už v stredoveku Duretus (1527–1586) opísal 17-ročného chlapca, u ktorého sa začali záchvaty 5 rokov po úraze hlavy (Temkin, 1971).

Skutočnosť, že úraz mozgu zvyšuje riziko posttraumatickej epilepsie je síce všeobecne známa, na druhej strane sa menej vníma problematika latentného obdobia trvania rizika vzniku neskorých poúrazových epileptických záchvatov. Neskorý výskyt poúrazovej epilepsie má nielen klinicko-diagnostický, ale aj forenzný význam a tvorí výzvu tejto problematiky. Trauma mozgu ako príčina epileptických záchvatov má aj právny dosah vo vzťahu k vyšetrovacím orgánom, súdom, či ku komerčným poisťovniam. Odporúča sa poznať kvantifikáciu rizika nielen včasných, ale aj neskorých poúrazových epileptických záchvatov. Najvyššiu kumulatívnu pravdepodobnosť rizika neskorých poúrazových epileptických záchvatov majú biparietálne mozgové kontúzie (66%), transdurálne penetračné poranenia s kostnými a kovovými fragmentmi (62,5%), stavy po opakovaných mozgových operáciách (36,5%), viacpočetné mozgové kontúzie (33,4%), stavy po evakuáciách subdu-

rálnych hematómov (27,8%), presun stredových štruktúr viac ako 5 mm (25,8%), alebo viacpočetné či bilaterálne kortikálne kontúzie (25%). Iniciálne GCS skóre v rozmedzí 3 až 8 má 16,8% riziko. Faktor pacienta tiež prispieva k rizikovému faktorom. Ide hlavne o vek, alkohol vo vzťahu k úrazu a výskyt epilepsie v rodine. (Englander J et al., 2003).

Čím je latentné obdobie medzi úrazom mozgu a prvou manifestáciou epileptických záchvatov dlhšie, tým je diagnostikovanie posttraumatickej epilepsie náročnejšie. Takmer 40 rokov je známe, že neskoré epileptické záchvaty pri nestrelných poraneniach hlavy sa v 5% prípadov vyskytli aj 10 rokov od úrazu (Jennett, 1975). Pokiaľ sa hodnotila závažnosť poranenia hlavy na ľahké, stredné a ťažké, štandardizovaná incidencia záchvatov viac ako 10 rokov po ťažkom poranení mozgu dosahovala hodnotu 4,0 (Annegers, et al. 1998). Vyše 50% neskorých epileptických záchvatov sa vyskytne do 1 roka po úraze mozgu a 70 až 80% do 2 rokov. Vo viac ako 15% prípadov sa prvý poúrazový epileptický záchvat objaví do 5 rokov a u ďalších 5% sa objavia po viac ako 10 rokoch od úrazu mozgu (Pagni et Zenga, 2006) V literatúre sú opísané prípady záchvatov po viac ako 20 rokoch a v jednom prípade dokonca 35 rokov po úraze mozgu (Pagni, 1990; Raymont et al., 2010).

Porovnaním s civilnými úrazmi mozgu, skúsenosti z II. svetovej vojny, ako aj z kórejského a vietnamského vojnového konfliktu ukazujú závažnejšie riziko neskorkej postraumatickej epilepsie u vojnových poraneniach mozgu. Posttraumatická epilepsia sa zdiagnozovala 10 až 15 rokov po vojnovom mozgovom úraze (Lowenstein, 2009).

Autor koreferátu z pozície súdneho znalca posudzoval pre okresný súd prípad komplikovaného úrazu mozgu s výskytom prvého epileptického záchvatu 15 rokov po nehode na motorke. V takomto

prípade sa vyžaduje nielen bazálna diagnostika epilepsie, ale aj veľmi podrobná rekonštrukcia úrazu a spoľahlivá dostupnosť dokonale vedenej zdravotnej dokumentácie spolu s neurozobrazovacími metodikami.

V prípade poúrazovej epilepsie sú procesy epileptogenézy komplikované a dlhodobé. Z tohto dôvodu v problematike poúrazovej epilepsie je potrebné počítať aj s týmto aspektom.

Literatúra

1. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med.* 1998; 338: 20–24.
2. Englander J, Bushmik J, Duong TT, Cifu D, Zafonte R, Wright J, Hughes R, Bergman W. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter investigation. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84(3): 365–373.
3. Herman ST. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. *Neurology* 2002; 59: S21–S26.
4. Jennett B. *Epilepsy After Non-Missile Head Injuries*. 2nd ed. Chicago: William Heinemann; 1975.
5. Kharatishvili I, Asla Pitkänen A. Posttraumatic epilepsy. *Current Opinion in Neurology* 2010; 23: 183–188.
6. Lowenstein DH. Epilepsy after head injury: An overview. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl. 2): 4–9.
7. Pagni CA. Post-traumatic epilepsy. Incidence and prophylaxis. *Acta Neurochir* 1990; 50(Suppl): 38–47.
8. Pagni CA, Zenga F. Prevention and treatment of post-traumatic epilepsy. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2006; 6 (8): 1223–1233
9. Raymont V, Salazar AM, Lipsky R, Goldman D, Grafman J. Correlates of posttraumatic epilepsy 35 years following combat brain injury. *Neurology* 2010;75:224–229.
10. Temkin O. *The Falling Sickness: A History of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology*, 2nd ed. Baltimore: The Johns Hopkins Press; 1971.

doc. MUDr. Vladimír Donáth, CSc.

II. neurologická klinika SZU FNŠP

F. D. Roosevelta

Nám. L. Svobodu 1,

975 17 Banská Bystrica

vdonath@isternet.sk

XXIII. bratislavské postgraduálne dni detskej neurológie, 22. – 23. marca 2013, Bratislava

doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.

Klinika detskej neurológie LF UK a DFNSP

Neurol. prax 2013; 14(2): 112–113

Klinika detskej neurológie LF UK a DFNSP a Neuropediatrická sekcia Slovenskej neurologickej spoločnosti zorganizovali v dňoch 22. a 23. marca 2013 už tradičné XXIII. bratislavské postgraduálne dni detskej neurológie, ktoré sa uskutočnili v priestoroch a posluchárni Detskej fakultnej nemocnice na Kramároch. V odbornom programe odznelo 31 prednášok v troch tematických okruhoch: epilepsia, cerebrovaskulárne a autoimúnne ochorenia mozgu. Účasť bola nad očakávanie veľká a potešila početná aktívna, ale aj pasívna účasť kolegov z Českej republiky. Registrovalo sa 91 účastníkov a prezentovalo sa 14 farmaceutických firiem.

Vedecký program otvoril doc. MUDr. Günther Bernert, prednosta Detskej kliniky Prayerovej detskej nemocnice vo Viedni memoriálnou prednáškou prim. MUDr. Jozefa Benku o súčasných liečebných možnostiach svalovej dystrofie. Detská klinika v Prayerovej detskej nemocnici sa zameriava na komplexnú starostlivosť o deti so svalovými ochoreniami, je celoštátna a renomované európske centrum pre svalové dystrofie, ktoré sa podieľa na všetkých štádiách zameraných na liečbu svalovej dystrofie. Napriek viacerým klinickým štúdiám s rôznymi modalitami liečby podávanie kortikoidov zostáva jedinou dostupnou farmakologickou, na dôkazoch založenou liečbou – skonštatoval vo svojej prednáške doc. G. Bernert. Odporúča ju podávať aj po strate schopnosti chôdze ako prevenciu kardiálnych komplikácií.

Blok epilepsie otvorila prof. S. Nevšimalová (Praha) prednáškou o výskyte epilepsie a epileptických grafoelementov v EEG u detí s parasomniami. Výskyt záchvatov aj špecifických EEG zmien (15,3 %) u detí s parasomniami je častejší ako v bežnej populácii, ale kauzálna súvislosť sa zatiaľ nedokázala. Vzhľadom na početnosť komorbidít u detí s parasomniami (ADHD, vývojové poruchy učenia, poruchy koordinácie, dysfázia) sa predpokladá, že parasomnie sú vývojovou poruchou mechanizmov regulujúcich spánok. Doc. H. Ošlejšková a spol. (Brno) na kazuistikách demonštrovali výskyt epilepsie a epileptických záchvatov u detí s neurometabolickými ochoreniami. Doc. P. Sýkora a spol. (Bratislava) sa venovali novým klinickým a genetickým poznatkom u detí

doc. Pavol Sýkora spolu s Dr. Františkom Hornom pri uvádzaní bloku Neurochirurgia detského veku



s Dravetovej syndrómom a možnostiam liečby detí s poruchou natriových kanálov. Identifikácia detí s mutáciou SCN1A ako detí s postvaccinacími komplikáciami pri očkovaní proti pertussis umožňuje podstatne zredukovať počet detí s neurologickými ochoreniami, u ktorých sa očkovanie neodporúča. Predovšetkým deti s Dravetovej syndrómom by mali byť očkované, lebo infekcie výrazne zhoršujú priebeh ich ochorenia. V ďalších prednáškach G. Ramos Rivera a M. Novotný a spol. (Bratislava) referovali o skúsenostiach liečby epileisie lakosamidom a VNS (stimulácia nervus vagus) u detí. Pri správnej indikácii sú obe nové možnosti liečby prínosom zlepšujúcim prognózu ochorenia. L. Švecová (Bratislava) pripomenula existenciu benígnych foriem parciálnej epilepsie aj u dojčiat s priaznivou prognózou a odporúča v diferenciálno-diagnostických úvahách myslieť aj na tieto formy epilepsie. Farmakorezistencii a jej konzekvenciách sa venoval M. Ryží (Brno). Doc. R. Šlapal (Brno) rozobral úskalia diagnostiky a liečby farmakorezistentných epilepsií z hľadiska klasifikácie a pohľadu ambulantného detského neurológa. G. Ramos Rivera a spol. (Bratislava) zhodnotili význam PET v diagnostike epileptického ohniska a konštatujú, že vyšetrenie PET ako aj iktálny SPECT patria medzi základné vyšetrenia v predoperačnom vyšetrení. Poobedňajší program

bol venovaný problematike ADHD. I. Folosová, M. Goetz a M. Perichtová sa venovali praktickým aspektom diagnostiky a liečby ADHD. V postgraduálnych prednáškach M. Kolníková a K. Fabríciová (Bratislava) hovorili o význame karnitínu a jeho deficiencii. Odporúčajú suplementáciu po stanovení hladiny u detí s ketogénnou diétou a u detí, ktoré užívajú valproát. P. Sýkora a M. Kolníková (Bratislava) sa venovali širokej diferenciálnej diagnostike demyelinizujúcich ochorení CNS u detí a zdôrazňujú jej význam pri stanovení definitívnej diagnózy SM.

Veľkým prínosom bol blok prednášok detských chirurgov z Kliniky detskej chirurgie LF UK a DFNSP v Bratislave. D. Dúbravová a spol. analyzovali indikácie a možnosti chirurgickej liečby syndrómu Moya-moya. Preferuje sa nepriama revascularizácia transpozíciou omenta alebo temporálneho svalu metódou viacpočetných návrto (encephalomyosynangiosis, encephalomyoarteriosynangiosis). F. Horn spol. sa venovali incidencii Chiariho malformáciám zadnej jamy predovšetkým II. typu Chiariho malformácie Arnold-Chiariho malformácii. Konštatoval, že porucha je zvyčajne náhodným nálezom a len v jednotlivých prípadoch pri závažných klinických príznakoch (bolesti hlavy, nauzea, dysfázia, tinitus, vertigo, svalová slabosť apnoe, tachykardia, synkopa) je indikovaný chirurgický zákrok vo forme kostenej dekompresie,

Aj počas prestávky detští neurológovia neprestali diskutovať o aktuálnych problémoch, s ktorými sa potýkajú vo svojej praxi



plastiky dury alebo resekcia cerebellárnych tonsil. E. Valachovičová zdôraznila význam kranioetrie pri diagnostike a stanovení prognózy jednotlivých foriem dyskranií. M. Kabát a spol. prezentoval výsledky operácií u detí s rôznymi formami kranialných synostóz analýzou súboru 80 detí, ktoré boli operované na Klinike detskej chirurgie v Bratislave v rokoch 2006 – 2012. Najčastejšími formami bola synostóza sagitálneho a metopického šva. Pri operácii používali remodelačné techniky s kranioplastikou a u novorodencov a malých dojčiat odstránenie zrastených švov (stripping). Odporúčajú operovať vo veku 4 – 6 mesiacov a výsledky sú lepšie pri použití remodelačných techník.

Druhý deň konferencie bol venovaný cerebrovaskulárnym ochoreniam u detí. Základný referát o súčasných poznatkoch predniesol prof. D. Bartko (Ružomberok). Zdôraznil potrebu včasnej diagnostiky ochorenia s možnosťou okamžitej liečebnej intervencie. Ochorenia v detskom veku nie sú veľmi časté a sú charakterizované etiologickou heterogenitou od vrodených anomálií ciev a srdca, traumatické disekcie, zápalové a autoimúnne ochorenia až vrodené poruchy metabolizmu. Prognóza závisí od možnosti akútnej intervencie (trombolýza, anti-

koagulačná liečba, intravenózna trombolýza a mechanická rekanalizácia) a od etiológie. Š. Rusnáková a H. Ošlejšková (Brno) na základe kazuistik vlastných prípadov uviedli základné princípy diagnostiky a liečby CMP u detí a demonštrovali etiologickú heterogenitu ochorení. M. Sýkora (Heidelberg) a M. Grešíková (Bratislava) jeden z aspektu neurológa – intenzivistu a druhý z hľadiska hematológa uviedli súčasné možnosti liečby akútnej ischémie mozgu u detí. Odporúčajú, ak sú splnené kritériá, intravenózu trombolýzu, v prípadoch tromboembolickej etiológie a pri disekcii cievnej steny antikoagulačnú liečbu nefrakcionovaným heparínom alebo nízkomolekulovými heparínmi prvých 7 - 10, v ostatných prípadoch liečbu kyselinou acetylsalicylovou. Dlhodobá 6-mesačná antikoagulačná liečba nízkomolekulovými heparínmi alebo nefrakcionovaným heparínom je indikovaná u detí so sinovenóznou trombózou. Problematika cerebrovaskulárnych ochorení bola doplnená kazuistikami cerebrálnej vaskulitídy (K. Okáľová a Moravčíková z Banskej Bystrice a A. Blahová a spol. z Bratislavy), kazuistikou trombózy inktrakraniálnych splavov u novorodenca (Humpolcová a spol. Bratislava). Odborný program ukončili zaujímavé kazuistiky. K. Balažovjevová

a spol. demonštrovali diagnostiku a liečbu prvého dieťaťa s antiNMDA encefalitídou na Klinike detskej neurológie v Bratislave. Klinická symptomatológia 13-ročného chlapca zodpovedala akútnej psychóze s poruchami správania, agresivitou, zmätenosťou a halucináciami. Vo vyšetreniach bola len ľahká pleiocytóza v likvore pri normálnom neurologickom, EEG a MR náleze. V sére boli pozitívne protilátky proti NMDA receptorom. Po komplexnej liečbe kortikoidmi, MIG a plazmaferézou sa stav upravil integrum. Zaujímavú kazuistiku 11-ročného chlapca so status dystonicus referovala D. Kovárová a spol. (Bratislava). Po febrilnom ochorení sa rozvinul status kontinuálnych orálnych a extenčných spazmov s výrazným algickým syndrómom bez poruchy vedomia, ktorý nereagoval na sedatívnu a myorelaxačnú liečbu a bola potrebná kontinuálna i. v. liečba midazolamom v trvaní 44 dní. V MRI bola obojstranná akútna nekroza striata. Priebeh bol priaznivý a po roku je dieťa schopné chôdze i návštevy školy. J. Payerová (Bratislava) sa zamerala na možnosti liečby neurologických ochorení kmeňovými bunkami, poukázala na teoretické východiská, indikácie a dosiahnuté alebo predpokladané efekty. Kazuistika Cocaynovho syndrómu, ktorú referovala M. Kolníková a spol. (Bratislava) s obrazom kalcifikácií bazálnych ganglií, hypomyelinizáciou bielej hmoty a atrofiou mozoka s klinickým obrazom kachexie, kožnej fotosenzitivity a progresívnym cerebellárnym syndrómom, ukončila vedecký program.

Bohatý odborný program so zaujímavými prednáškami, bohatá diskusia, dobrá organizácia doplnená návštevou divadelného predstavenia v Štúdiu L + S splnila odbornú a spoločenskú očakávanie. Zomrel kráľ, nech žije kráľ. Organizačný výbor ďakuje, že ste prišli a tešíme sa na XXIV. bratislavské dni detskej neurológie v marci 2014.

doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.

Klinika detskej neurológie LF UK a DFNsP
Limbova I, Bratislava
sykorap@nextra.sk



**Spoločnosť SOLEN, časopis Neurológia pre prax, ďakujú partnerom, ktorí podporili
XXIII. bratislavské postgraduálne dni detskej neurológie**

ALIEN

biogen idec

cardion

DESITIN
SUCCESS IN CNS

Eisai
M&M

genzyme
A SANOFI COMPANY

gsk
GlaxoSmithKline

Lilly

Lucka

Merck Serono

MERCK

NOVARTIS

NUTRICIA

TEVA
live your life

>>TIMED<<

Publikujeme v zahraničí

Iowa gambling task u pacientů s Parkinsonovou nemocí s počátkem v mladém věku: analýza strategie

Iowa Gambling Task in patients with early-onset Parkinson's disease: strategy analysis

Neurological Sciences 2012; 33: 1329–1335. (IF 1,3)

Gescheidt T.^{1,2}, Czekóová K.³, Urbánek T.³, Mareček R.^{1,2}, Mikl M.^{1,2}, Kubíková R.¹, Telecká S.¹, Andrlová H.⁴, Husárová I.¹, Bareš M.^{1,2}

Článek pojednává o behaviorální studii zaměřené na rozhodování u pacientů s Parkinsonovou nemocí s počátkem v mladém věku. Do studie bylo zařazeno 19 pacientů s Parkinsonovou nemocí s rozvojem onemocnění do 45 let (nebyla prokázána demence, deprese; běžné testy neprokázaly exekutivní dysfunkci – Tower of London test a Stroop test; nebyla anamnéza patologického hráčství) a 20

kontrolních subjektů v odpovídajícím věku. Byla použita počítačová verze Iowa gambling task (IGT). (Jedná se o test zaměřený na rozhodování; vyšetřovaný subjekt vybírá karty z balíčků ve virtuální karetní hře, a to za účelem co největší celkové výhry; některé z balíčků jsou „výhodné“ – přinášejí nižší dílčí odměny, ale pokuty jsou podstatně nižší; jiné z balíčků jsou „nevýhodné“ – přinášejí sice vyšší dílčí odměny, ale pokuty je lehce převyšují.) Pacienti dosahovali poněkud nižšího celkového IGT skóre (tzn. vybírali více karet z nevýhodných balíčků; tento výsledek není statisticky signifikantní). K přesnějšímu popisu strategie byla navržena analýza založená na četnosti přechodů mezi jednotlivými balíčky. Jednoznačně prokázané rozdíly mezi oběma skupinami v četnosti těchto přechodů ukazují, že zatímco kontrolní subjekty vyvinuly relativně efektivní strategii s preferencí výhodných balíčků (a to bez ohledu na dílčí pokuty), pacienti měli vyšší tendenci jednotlivé balíčky střídát bez ohledu na jejich charakteristiku, a to s určitou preferencí k jednomu z nevýhodných balíčků.

Pozorovali jsme změny v rozhodování (a horší schopnost vyvinout efektivní strategii) u pacientů s Parkinsonovou nemocí s počátkem

v mladém věku, přestože běžně používané neuropsychologické testy neprokazovaly exekutivní dysfunkci. Navržený a aplikovaný způsob analýzy může být užitečný pro další studium procesů rozhodování za použití IGT.

Podpořeno výzkumným záměrem MŠMT ČR: MŠM0021622404.

Tato práce vznikla díky projektu CEITEC – Středoevropský technologický institut, CZ 1.05/1.1.00/02.0068 z Evropského fondu regionálního rozvoje.

Účast T.U. a K.C. byla podpořena výzkumným záměrem GAČR: P407/12/2432.

prof. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.
MUDr. Tomáš Gescheidt
I. neurologická klinika LF MU FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
Masarykova univerzita CEITEC MU –
Středoevropský technologický institut
Výzkumná skupina pro behaviorální a sociální neurovědy
Kamenice 5, 625 00 Brno
bares@muni.cz

www.neurologiapreprax.sk

Tlačová správa

Svetový deň zdravia 2013 je venovaný hypertenzii

Svetová zdravotnícka organizácia v rámci tohtoročného **Svetového dňa zdravia** (7. apríl) upriamila pozornosť na hypertenziu. Vysoký krvný tlak (hypertenzia) zvyšuje riziko rozvoja srdcovocievnych ochorení vrátane infarktu myokardu, porúch srdcového rytmu, mozgových príhod, zlyhania obličiek, ale aj slepoty. Až 13 % všetkých úmrtí ide na vrub vysokého krvného tlaku. Jeden z troch dospelých ľudí na svete má podľa štatistík krvný tlak zvýšený. Veľmi veľa ľudí však ani nevie, aký má krvný tlak, ani aký je normálny (optimálny) krvný tlak (120/80 mmHg). A pritom sa hypertenzia dá veľmi dobre dia-



agnostikovať a liečiť. Dá sa jej do značnej miery predchádzať prevenciou a zdravým životným štýlom. Cieľom tohtoročného svetového dňa zdravia je zvýšiť informovanosť a vedomosti o vysokom krvnom tlaku a o tom, ako mu predchádzať, respektíve ako ho správne manažovať.

Viac na:
<http://www.who.int/world-health-day/en/>

<http://www.euro.who.int/en/who-we-are/whd/world-health-day-2013>

James Parkinson a jeho doba

(k výročí narození Jamese Parkinsona, 11. dubna 1755)

MUDr. Kateřina Menšíková, prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., prof. MUDr. Ing. Petr Hlušík, Ph.D.

Centrum pro diagnostiku a léčbu neurodegenerativních onemocnění, Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

James Parkinson popsal nemoc, která dnes nese jeho jméno, před skoro 200 lety. Při bližším pohledu na kariéru Jamese Parkinsona jde o výjimečný počín. Vlastním povoláním londýnský praktik z Hoxtonu se vědecky angažoval především v oblasti paleontologie a jeho lékařské publikace lze charakterizovat spíše jako jednoduché kazuistiky a zdravotnědenné spisky. Jeho Esej o obrně třaslavé je proto v zásadě překvapivým vzednutím jeho génia v oblasti, kterou považoval celý život spíše za dobré řemeslo než za vědu.

Klíčová slova: James Parkinson, obrna třaslavá, Parkinsonova nemoc, „An essay on the shaking palsy“.

James Parkinson and his time

It is almost 200 years ago when James Parkinson described the disease which bears his name today. Looking on the career of James Parkinson, it seems to be an extraordinary issue of his work. London Hoxton surgeon and apothecary has been scientifically attracted predominantly to paleontology; his medical writings can be characterised rather as simple case reports or health science recommendations. His „Essay on the shaking palsy“ is therefore a surprising swell of his genius in the field, which by himself has been seen as a good craft than a science.

Key words: James Parkinson, the shaking palsy, Parkinson's disease, „An essay on the shaking palsy“.

Neurol. prax 2013; 14(2): 115–118

Parkinsonova nemoc, termín zavedený Jeanem-Martinem Charcotem, je nepochybně jedním z velkých neurologických témat. Důvodů může být mnoho. Jedním z nepochybných důvodů je role prvního poznaného, modelového neurotransmiterového onemocnění, u kterého se díky Arvidu Carlssonovi podařilo odhalit jeho neurochemickou podstatu a díky Birkmayerovi, Hornykiewiczovi a Sacksovi podařilo najít způsob jeho substituční (když už ne kauzální) terapie. Dobrým důvodem ale může být ne snad přímo romantická, každopádně však interesantní historie popisu nemoci, který – ve své klasické podobě – pochází z Londýna doby krále Jiřího III., Williama Pitta mladšího, Josepha Williama Turnera, lorda Byrona, admirála Nelsona nebo lorda Wellingtona. Toho Londýna, jehož atmosféru na svých neodolatelných vedutách zachytil a uchoval Antonio Canal, řečený Canaletto, rodem Benátčan, duchem Londýňan.

Nicméně, z medicínsko-historických studií je jasné, že popis nemoci, nazývané původně „paralysis agitans“, je mnohem starší než onen nejčastěji uváděný a zveřejněný v díle „An Essay on the Shaking Palsy“, vydaném Jamesem Parkinsonem v londýnském nakladatelství Sherwood, Neely and Jones v roce 1817 (Parkinson, 1817). Jako obvykle v medicínské historii (celkem pochopitelně k vzácnosti a vlastně unitaritě zdrojů, zřejmě důsledku požáru alexandrijské knihovny) pocházejí tyto údaje ze zachovaných hebrejských pramenů, egyptských papyrů, starých indických textů, arabských překladů antických textů a starých evropských klášterních letopisů. Při pozorném

čtení nacházíme nepochybné zmínky o lidech, postižených parkinsonizmem ve všech těchto pramenech. Patrně nejstarší z těchto pramenů (alespoň podle ústní tradice) je Starý zákon, kde zmínky o stavu, podobném parkinsonskému, lze najít v knize Kazatel (Kazatel, 12: 3), v doslovném kralickém překladu: „Strážcové domu se tehdy rozechvějí, udatní mužové se přikřčí...“. Druhá někdy uváděná zmínka o třesu v další části Starého zákona, knize Jób (Jób, 34: 19), je už příliš spekulativní a odraz parkinsonského syndromu v ní příliš nevidíme: „Uprostřed noci náhle umírají, i mocní zachvějí se a musí pryč“ (Garcia Ruiz, 1996). Poněkud přesvědčivější popisy než Starý zákon obsahují ajúrvédské texty (celkem pochochopitelně, na rozdíl od Bible byl jejich primární význam medicínský). V knize Caraka Samhita, která vznikla kolem roku 1000 př. n. l., lze najít popis nemoci, kterou kniha nazývá Kampavata: postižený se obtížně pohybuje, upřednostňuje samotu, je spavý a má zíravý pohled. Přesvědčivější než tento popis je údaj o úspěšné léčbě této nemoci pomocí výtažku z rostliny Mucuna pruriens, jejíž pozitivní efekt na parkinsonské příznaky nedávno potvrdil Andrew Lees se svým týmem (Manyan 1990, Katzenschlager et al., 2004). Zmínky o třesu jsou v takzvané Akkadské diagnostické příručce z Mezopotámie, vzniklé rovněž kolem roku 1000 př. n. l. Třes, podobný parkinsonskému, je zde poměrně podrobně popsán, rovněž je zde zmínka o subjektivně pocítované nejistotě, patrně posturální instabilitě (Raudino, 2012). Poznámky o parkinsonizmu v egyptských papyrech z přibližně stejné doby uvádí Gerald Stern (Stern, 1989).

Antické prameny jsou podezřívány z popisu parkinsonizmu, kterým údajně trpěl král Nestor v Iliadě, ale tento popis není nikterak přesvědčivý (Raudino, 2012). Lukášovo evangelium Nového zákona (Lukáš, 13: 10) obsahuje zmínku o ženě, která trpěla dlouhodobou nemocí, při které nebyla schopna zaujmout vzpřímený postoj: „V sobotu

Obrázek 1. Antonio Canal, detto Canaletto (1697–1768): Pohled na City a Temži z terasy Somerset House, 1747



Obrázek 2. Antonio Canal, detto Canaletto (1697–1768): Starý Westminsterský most, 1746



pak učil v jedné synagoze. A hle, byla tam žena postižená už osmnácte let duchem nemoci, byla sehnutá tak, že se vůbec nemohla narovnat. Když ji Ježíš uviděl, zavolal ji k sobě. „Ženo, tvá nemoc je pryč“, řekl jí. Vložil na ni ruce a ona se hned narovнала a oslavovala Boha“. Efekt srovnatelný se subkutánní injekcí apomorfínu...

Zmínky o parkinsonismu nacházíme ve starých záznamech čínští badatelé, ale ani tato svědectví nejsou přesvědčivá s výjimkou pozdních popisů Zhang Ziheových (kolem roku 1200 n. l.), který uvádí tři hlavní příznaky parkinsonismu, třes, ztuhlost a hypomimii, a zmiňuje rovněž progresivní charakter nemoci (Zhang et al., 2006). Středověká západní a středovýchodní medicínská literatura nepochybně mnohokrát zmiňuje existenci třesu. Galénovi je dokonce připisována první diferenciace mezi třesem klidovým a intenčním. Zmínky o tremoru jsou nacházeny ve spisech řeckých i římských (Hippokrates se však o třesu nikde nezmiňuje). Z arabských autorů zmínili třes Al-Rhazi a Averroes, nikoliv však Avicenna. Podobně tomu je ve spisech tureckých, které však pochopitelně z arabské literatury vycházely. Vždy však šlo o pouhý popis třesu, aniž byl jakkoliv chápán jako projev choroby připomínající Parkinsonovu (Raudino, 2012). A tak se patrně poprvé v západní a středovýchodní literatuře objevuje zmínka o společné manifestaci určité nemoci tremorem a poruchou pohybu až na začátku renezanace, a to u Leonarda da Vinciho, který příznaky nazval „tremami“ a „paralytici“ (Calne et al., 1989). V pozdějších stoletích jsou v lékařských spisech zmínky o pacientech s třesem a dalšími doprovázejícími příznaky přítomny častěji, ale typickou triádu či tetradu parkinsonismu nepopsal tehdy patrně nikdo. Ani Shakespeare, ač v jeho dramatech mnozí popisy projevů parkinsonismu nacházeli (Stien, 2005). Jak dokazuje ve svém eseji z roku 1989 Gerald Stern, James Parkinson ale patrně o výše uvedených zdrojích neměl ani potuchy (pokud ano, asi by je citoval, což neučinil). Cituje však jiné zdroje: Francisca de le Boë (Sylvia), lékař ze 17. století, který psal o třesu, Boissiera de Sauvages, který patrně popisoval festinaci a klidový třes, Hieronyma Davida Gaubia, taktéž popisujícího festinaci, a Guilielma Junckera, který zmiňoval různé druhy třesu (Stern, 1989). Takže i po podrobné analýze zdokumentovaných starověkých, středověkých i novověkých pramenů je patrné, že byl zjevně James Parkinson první, kdo si všiml oné typické kombinace příznaků, která je dnes nazývána parkinsonským syndromem. Některé prameny zmiňují jeho inspiraci Johnem Hunterem, jehož kazuistickou

přednášku, která popisovala pacienta s třesem a ztuhlostí, Parkinson údajně navštívil. Někdy je Parkinson přímo nazýván Hunterovým žákem z doby prvních let existence Royal College of Surgeons (Currier, 1996). Podstatné ovšem pak bylo, v co, díky svému pozorovatelskému talentu, tuto inspiraci přetvořil – v první ucelený popis nemoci, která dnes nese jeho jméno.

James Parkinson pocházel z lékařské rodiny, jeho otec byl praktickým lékařem a lékárníkem. James Parkinson v průběhu svého poměrně dlouhého života prakticky nikdy neopustil Shoreditch a Hackney, severovýchodní část Londýna, kde se narodil, byl pokřtěn, biřmován, oženil se, žil i zemřel. „Prakticky“ však proto, že část života přece jen strávil mimo Londýn, a to v Edinburghu, v průběhu několika krátkodobých politických útěků z Londýna, z dosahu královské administrativy.

Narodil se v roce 1755 v otcově domě na Hoxton Square, číslo popisné 1. Dům v jihozápadní frontě náměstí již nestojí, byl stržen v průběhu dvacátého století po škodách, které utrpěl v průběhu „blitzu“, bombardování Londýna Luftwaffe za bitvy o Británii v roce 1940. Proluka byla dlouhá léta provizorně využívána, a až o hodně později zde byla vybudována galerie a později v Hackney velmi populární restaurace s galerií „Hoxton Square Bar & Kitchen“. I jinak je Hoxton Square dnes zajímavé místo, kde sídlí mj. galerie „The Cube“, centrála Saatchi&Saatchi, a kde svou první restauraci otevřel Jamie Oliver, donedávna zde v jednom z domů měla zkušebnu portugalská punková kapela „The Parkinsons“. James Parkinson byl pokřtěn ve farním kostele svatého Leonharda ve Shoreditch a prožil dětství a mládí v okolí rodného místa (Williams, 2007). Po absolutoriu grammar school se rozhodl o dalším studiu. Sám toužil studovat mineralogii, botaniku a paleontologii, ale na otcovo přání (a zřejmě také v důsledku ekonomické rozvahy) se dal zapsat na lékařskou školu Royal London Hospital Medical College při stejnojmenné nemocnici (dnes spojené s nemocnicí sv. Bartoloměje) v City, což byla fakulta nejbližší jeho bydlišti (Jefferson, 1973; Gardner-Thorpe, 2010). Další dvě lékařské školy tehdejšího Londýna, St. Thomas' a St. Guys', byly na druhém břehu Temže, kam v době Parkinsonova mládí vedla poměrně komplikovaná cesta buď přívozem, nebo přes tři mosty, z nichž jeden byl považován za obzvláště nebezpečný. Na škole strávil šest měsíců a poté začal praktikovat jako učeň („apprentice surgeon“) v ordinaci svého otce, v této pozici strávil tehdy obvyklých pět let. V této době jej medailí ocenila Royal Humane

Society za použití resuscitace u muže, ke kterému byli s otcem v říjnu 1777 přivoláni poté, co se na Hoxton Square oběsil.

Oproti všeobecně rozšířeným představám se James Parkinson nikdy nestal lékařem. Ve věku 29 let byl londýnským City of London Corporation, tedy cechem, zapsán do registru „surgeons“, v tehdejší terminologii praktiku, a po otcově smrti v roce 1784 převzal jeho praxi. Zároveň působil jako navštěvující praktik hoxtonského útulku pro choromyslné. Praxe jej však nebavila. Toto konstatování je autentickým Parkinsonovým výrokem. Je známo, že mnoho času strávil studiem paleontologických spisů a procházkami po Londýně, taktéž politickou činností, původně blízkou straně whigů. Nakonec se jeho skutečná praxe stabilizovala na tři půldny v týdně. V roce 1781 se oženil s Mary Dale, taktéž narozenou a vychovanou na Hoxton Square, se kterou měl postupně 6 dětí, z nichž nejstarší syn, John, se taktéž stal praktikem (později s Jamesem Parkinsonem jako první popsal apendicitidu jako příčinu smrtící peritonitidy, převzal otcovu praxi po jeho odchodu na odpočinek a vydal tiskem otcovy zápisky z přednášek Johna Huntera).

Do roku 1799 byl James Parkinson převážně politikem. Byla to neklidná doba, během které probíhala americká válka o nezávislost, ve které se Anglie pochopitelně mohutně angažovala, na kontinentě samotném probíhaly děje vedoucí k Velké francouzské revoluci. Toto období je patrně nejlépe reflektováno v Goyových dílech. James Parkinson se politicky postavil na protikrálovskou stranu. Je známo, že mezi lety 1785–1799 sepsal a vydal nejméně 25 pamfletů namířených proti králi Jiřímu III. a premiéru Williamu Pittovi mladšímu (Mulhearn 1971). Otevřeně podporoval ideje Velké francouzské revoluce a opakovaně ve svých článcích v londýnských novinách žádal zastoupení prostého lidu v Dolní sněmovně (někdy pod pseudonymem „Old Hubert“). Nepochybně a prokazatelně byl aktivním účastníkem protikrálovského spiknutí, odhaleného v roce 1794, které bylo nazváno „vzduchovkovým spiknutím“; spiklenci totiž plánovali atentát na krále Jiřího III. pomocí otrávené šipky, vstřelené z primitivní vzduchovky. Parkinson byl dokonce pohnán před zvláštní a tajný vyšetřovací výbor Dolní sněmovny, kterému předsedal Pitt, aby vypovídal o tomto spiknutí. Učinil tak až po protokolárním ujištění, že on sám nijak trestán za případnou účast v tomto spiknutí nebude. Několik jeho přátel ovšem uvrženo do žaláře bez soudu bylo, než byli po dlouhých měsících zproštěni předpokládané viny (Yahr, 1978).

Snad v dôsledku vcelku neúspešnej kariéry revolucionára zanechal v roku 1799 James Parkinson všetkých svojich politických aktivít a soustredil sa na vedu, pričom jeho pozornosť najviac upútala geológia a hlavne paleontológia. Prochodil so svojimi deťmi a priateľmi radu geologicky zaujímavých miest a nálezísk fosílií v okolí Londýna. Jeho frustrácie z nedostatku anglickej paleontologickej literatúry (jiný jazyk James Parkinson dobre neznal, kromě základů latiny a řečtiny) vedla k sestavení jeho největšího vědeckého opusu, „Organic remains of a Former World“ (Parkinson 1804–1811), který vydal v Londýně postupně ve třech svazcích v letech 1804, 1808 a 1811. V tomto díle popsal mj. ammonity (plži), který byl později nazván Parkinsonia parkinsoni, a fosilní želvu, která byla později pojmenována Poppigerus Parkinsoni. Jak je zřejmé, „obrná třaslavá“ zjevně nebyla první entitou, která byla po Jamesi Parkinsonovi pojmenována.

Postupně jej ale také začala více zajímat i medicína (která byla do té doby zřejmě jen prostředkem obživy). Pravda, k neurologii měly první projevy jeho medicínského literárního angažmá poměrně daleko. Jeho první medicínská publikace se týkala vlivu elektrického výboje na průběh nemoci (Parkinson, 1789). Potom se věnoval spíše sociální pediatrii, neboť publikoval spis o sportech, nebezpečných pro děti (Parkinson 1800) a spis o negativním vlivu shovívavosti při výchově dětí (Parkinson, 1807). Proložil to prací o dně, patrně proto, že jej samotného hodně trápila (Parkinson, 1805). Publikoval také několik zdravotných spisků zaměřených na duševní zdraví a rodinný život. O něco později již jeho zájem k neurologii směřoval, publikoval totiž kazuistiku o hydrofobii (Parkinson, 1814). V roce 1816, společně se synem Johnem, popsal apendicitidu jako příčinu smrtící peritonitidy, což byla stejná priorita jako popis „třaslavé obrny“, jenom o tom asi chirurgové nevěděli (Parkinson et Parkinson, 1816). V roce 1817 přichází Parkinsonův medicínský „opus magnum“, popis nemoci, která později dostala jeho jméno (Parkinson, 1817). Přechodně jej opět zaujalo veřejné zdravotnictví, kterému věnoval stať o nutnosti zřízení farních horečkových lazaretů, tzv. „fever wards“ (Parkinson, 1818). Publikáční činnost na poli medicíny zakončil úvahou na téma léčby tyfóvy horečky (Parkinson, 1824).

Žádné z medicínských děl Jamese Parkinsona nepochybně nesnese srovnání s jeho stěžejním dílem, již zmiňovaným třísvazkovým paleontologickým taxonomickým atlasem. Chceme-li však alespoň trochu pochopit osobu Jamese Parkinsona, je toto srovnání nutné. Vyplyvá z něj podle nás jednoznačně, že jeho

skutečným, celoživotním vědeckým zájmem, jeho skutečnou vášní prostě byla paleontologie. To, že se živil jako praktický lékař (a nikoliv vědec), bylo nepochybně způsobeno rodinnou tradicí a nutností udržení rodinné praxe a potažmo solidní ekonomické situace rodiny. Ale i v této situaci nepodleh Parkinson medicínské rutině. Většina jeho prací vypovídá o bystrém pozorovateli a zároveň schopném (minimálně teoreticky) organizátorovi. O skutečnou vedu, alespoň v tom smyslu, v jakém ji chápal počátek 19. století, se však, na rozdíl od Parkinsonových paleontologických spisů, nejedná. S jednou výjimkou. Provedeme-li totiž kritické srovnání Parkinsonova klíčového díla o obrně třaslavé s ostatními jeho medicínskými publikacemi, „An essay on the shaking palsy“ nad ostatní jeho produkci jednoznačně vyniká. Již jen z letmého pohledu na Parkinsonovu medicínskou bibliografii je patrné, že většina jeho produkce byla buď krátkými zamyšleniami na (zrovna) aktuální témata londýnské medicíny, či několikastránkovými spisky, které se věnovaly medicínsko-sociální problematice, nebo krátkými kazuistikami. Monografie – neboť tak se dá skutečně nazvat – o obrně třaslavé je však dílem na celkem 66 stranách knižního formátu. Má již strukturu moderních monografií: úvod („Preface“), deskriptivní část s kazuistikami („Definition-History-Illustrative cases“), patofyziologickou část („Pathognomonic symptoms examined“), deduktivní část („Shaking Palsy differentiated from other diseases“), diskuzi („Proximate cause – remote causes“) a závěr („The means of cure“). Je obtížné uvěřit tomu, že tuto monografiu napsal autor již zmiňovaných několika odstavcových kazuistik nebo medicínsko-sociálních brožur. Jedno vysvětlení se však nabízí: Parkinson zde poprvé použil pro medicínské téma vědeckou metodu, kterou do té doby používal pouze v oblasti, která jej opravdu bavila, v paleontologii. Asi jej obrnā třaslavā opravdu zaujala. Další věcí, které si dnešní čtenář všimne, je kvalita a obratnosť kazuistických popisů. Parkinson u žádného z pacientů, které skutečně ve své praxi vyšetřil, nevynechává žádnou důležitou podrobnosť. U ďalších se snaží alespoň o důkladnou anamnézu (šlo o 2 pacienty, ktoré viděl a interviewoval na ulici v Hackney). Nejvýstižnější kazuistikou je poslední, která popisuje pacienta s typickými symptomy, které se rozvíjely postupně po dobu 12 let. Ještě dnes by tato kazuistika obstála u řady redaktorů neurologických periodik. Navíc ve svém závěru popisuje vymizení tremoru v době, kdy pacient ve věku 71 let utrpěl drobný iktus. Dokazuje to,

že již James Parkinson si tohoto vztahu všiml a nikoliv až Jackson o sto let později (ten však již vysvětlil tento vzájemný vztah třesu a kapsulární hemiparézy topicky). První část monografie spolu s šestou kazuistikou by nepochybně jako nozologická stať obstála i dnes.

Byla to tedy doba, která způsobila, že Parkinsonovo vědecké nadání se v oblasti medicíny manifestovalo pouze jediným dílem, sepsaným ve věku 62 let? Nebo to byl James Parkinson sám, kdo medicínu poněkud opomíjel jako nutné řemeslo, a skutečný vědecký zájem (s jednou čestnou výjimkou) orientoval jinač? Nevíme, zda lze na tyto otázky dnes uspokojivě odpovědět. Patrně lze však usuzovat, že zde došlo k projevu nesporného talentu v nesprávnou dobu. Parkinson byl lékařem – praktickým lékařem – v době, kdy medicína nebyla považována tak zcela za vedu, ale spíše za vysoce kvalifikované řemeslo, které je provozováno za účelem solidní obživy. Parkinsona po celý jeho plodný život vědce, věnujícího se paleontologii, nenapadlo aplikovat vědeckou metodu na dennodenní rutinu. Až jednou, ve věku 62 let, kdy jej vlastní lékařské pozorování mimořádně zaujalo. Výsledkem bylo jiskřivé dílo, které co do invence a vědecké poctivosti nepochybně snese srovnání s dnešními nozologickými monografiemi. Jamese Parkinsona, politika, revolucionára a paleontologa, učinilo nesmrtelným paradoxně na poli lékařských věd.

James Parkinson zemřel ve svém domě, v čísle 3 na Pleasant Row v Hackney, kam se přestěhoval poté, co předal praxi nejstaršímu synovi, 21. prosince 1824 ve věku 69 let. Pohřben byl na hřbitově kostela sv. Leonharda. Přesné místo není známo. Nedochoval se žádný portrét Jamese Parkinsona, praktického lékaře z Hoxton Square 1 ve Shoreditch.

Terminologická poznámka

Pokusili jsme se o co nejpresnější vyjádření Parkinsonova profesního stavu termínem „praktik“, což podle našeho názoru nejvíce odpovídá tomu, co za Parkinsonova života označovalo anglické slovo „surgeon“. Vyloučili jsme „ranhojiče“ („barber surgeon“), v osvětském Londýně tato profese již prakticky neexistovala. Nicméně se zdá, že ani termín „praktik“ nevystihuje plně Parkinsonův medicínský status. „Surgeons“ pracovali tzv. „na exteriéru“ pacienta, skutečně blízko chirurgům (včetně kožních afekcí), ale nemohli předepisovat léky, což mohli jen lékaři, „physicians“. Naopak bylo možné a z důvodu výdělku běžné, být zároveň „surgeon“ a „apothecary“ (jako Parkinsonův otec), tj. léky vydávat. „Physician“ lékárníkem být nemohl

– zrejme již tehdy fungovala ochrana proti konfliktu zájmů... I díky kontinuitě Royal College of Surgeons od 18. století se zdá, že přece jen se tehdejší „surgeon“ dnešnímu chirurgovi alespoň blíží. Ovšem tehdy bylo v Londýně ambulantních „surgeons“ podstatně více než „physicians“, takže asi vykonávali většinu práce pozdějšího „general practitioner“ a z tohoto hlediska se nám termín „praktik“ nebo i „praktický lékař“ zdá nejvýstižnější. Např. ve zmiňovaném hoxtonském útulku pro choromyslné (pro až 600 chovanců) v r. 1815 sloužili jak „surgeon“, tak „physician“, jen patrně nespolupracovali (hodinově se míjeli).

Práce podpořena grantem IGA UP LF 2013-022 a IGA MZ ČR NT-12221 a Institucionální podporou MZ ČR RV1-FNOL2013.

Literatura

1. Calne DB, Dubini A, Stern G. Did Leonardo describe Parkinson's disease? *New Engl J Med* 1989; 320: 594.
2. Currier RD. Did John Hunter give James Parkinson an idea? *Arch Neurol* 1996; 53: 377–378.
3. Garcia Ruiz P. Neurologia biblica. *Rev Neurol* 1996; 24: 580–581.

4. Gardner-Thorpe C. James Parkinson (1755–1824). *J Neurol* 2010; 257: 492–493.
5. Jefferson M. James Parkinson 1755–1824. *BMJ* 1973; 2: 601–603.
6. Katzenschlager R, et al. Mucuna pruriens in Parkinson's disease: a double-blind clinical and pharmacological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1672–1677.
7. Manyan B. Paralysis agitans and levodopa in „Ayurveda“. Ancient Indian medical treatise. *Mov Disord* 1990; 5: 47–48.
8. Mulhearn RJ. The history of James Parkinson and his disease. *Austr New Zeal J Med* 1971; 1: 1–6.
9. Parkinson J. Some account of the effects of lightning. *Memoirs Med Soc London* 1789; 2: 493.
10. Parkinson J. Dangerous sports. A tale addressed to children. Symonds, London 1800.
11. Parkinson J. Observations on the nature and cure of gout, on node of the joints; and on the influence of certain articles of diet, in gout, rheumatism and gravel. Whittington, London 1805.
12. Parkinson J. Observations on the excessive indulgence of children. Sherwood, London 1807.
13. Parkinson J. Organic remains of a Former (3 volumes). Sherwood, Neely and Jones, London 1808–1811.
14. Parkinson J. Case of hydrophobia. *London Med Reposit* 1814; 1(pt. 4): 389–392.
15. Parkinson J, Parkinson JM. A case of diseased appendix vermiformis. *Med Chir Trans* 1816; 3: 57.
16. Parkinson J. The essay on shaking palsy. Sherwood, Neely and Jones, London 1817.

17. Parkinson J. Observations on the necessity of parochial fever wards, with remarks on the present extensive spread of fever. Sherwood, London 1818.
18. Parkinson J. On the treatment of typhoid fever. *London Med Reposit* 1824, 10: 197–200.
19. Raudino F. The Parkinson's disease before James Parkinson. *Neurol Sci* 2012; 33: 945–948.
20. Stern G. Did parkinsonism occur before 1817? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52(Spec. suppl.): 11–12.
21. Stien R. Shakespeare on parkinsonism. *Mov Disord* 2005; 20: 768–771.
22. Williams DR. James Parkinson's London. *Mov Disord* 2007; 22: 1857–1859.
23. Yahr M. A physician for all seasons. James Parkinson 1755–1824. *Arch Neurol* 1978; 35: 185–188.
24. Zhang Z, Dong Z, Roman GC. Early description of Parkinson's disease in ancient China. *Arch Neurol* 2006; 63: 782–784.

Článek doručení redakci: 14. 2. 2013

Článek přijat k publikaci: 8. 3. 2013

MUDr. Kateřina Menšíková

Centrum pro diagnostiku a léčbu neurodegenerativních onemocnění
Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
katmen@centrum.cz



knižná novinka

Detská reumatológia v obrázkoch

MUDr. Dagmar Mozolová, CSc., MUDr. Tomáš Dallos, PhD.

Recenzenti: prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP, prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH
Počet strán: 80
Termín vydania: apríl 2013

Detské reumatické ochorenia patria k zriedkavým, ale z pohľadu ich vplyvu na život dieťaťa, často najzávažnejším chronickým ochoreniam detského veku. Táto kniha má snahu čitateľovi pootvoriť dvere do sveta detskej reumatológie. Nemôže a ani nechce mať ambíciu predstaviť reumatické ochorenia detského veku v celej ich mnohorakosti a komplexnosti. Vybranými obrázkami a stručnými textami sa skôr snaží sprostredkovať osobnú skúsenosť autorov a vzbudiť u čitateľa záujem o ochorenia, ktorých včasný rozpoznanie a dnes už mnohokrát účinná liečba majú zásadný význam pre budúci život postihnutého dieťaťa.

O autoroch...

MUDr.
Dagmar Mozolová,
CSc.



MUDr. Dagmar Mozolová, CSc., sa narodila v roku 1939 v Bratislave. V roku 1963 promóciou ukončila štúdium všeobecného lekárstva na Lekárskej fakulte UK v Bratislave. Krátko pracovala na Detskom oddelení v Nitre, od r. 1967 sa jej trvalým pôsobiskom stala 1. detská klinika LF UK v Bratislave. Pracovala nielen na lôžkovom oddelení kliniky, ale aj vo výskumnom laboratóriu, ktoré bolo detašovaným pracoviskom Výskumného ústavu reumatických chorôb v Piešťanoch. V rokoch 1970 a 1972 absolvovala dva študijné pobyty v Reumatologickom inštitúte vo Varšave. Bohaté skúsenosti z pozorovania detí s chronickým reumatizmom, ako aj pokroky v diagnostike a liečbe sa snažila implementovať aj do práce na 1. detskej klinike. V r. 1981 obhájila dizertačnú prácu na tému: Extraartikulárne manifestácie pri juvenilnej chronickej artritíde. V r. 1997 urobila atestáciu z reumatológie, s atestačnou prácou venovanou súčasnému obrazu detskej reumatológie na Slovensku. Je čestnou členkou Slovenskej reumatologickej spoločnosti, autorkou a spoluautorkou viacerých publikácií a v súčasnosti stále pracuje na 1. detskej klinike LF UK ako ordinár pre reumatológiu.

MUDr.
Tomáš Dallos,
PhD.



MUDr. Tomáš Dallos, PhD. sa narodil v Bratislave v roku 1977, kde v roku 2002 ukončil s vyznamenaním štúdium všeobecného lekárstva na Lekárskej fakulte UK. Časť štúdia absolvoval na Univerzite v Göttingene v Nemecku a zúčastnil sa odborných stáží vo Fínsku, Nemecku a Libanone. Po ukončení štúdia nastúpil ako asistent na 2. detskú kliniku LF UK a DFNSP v Bratislave. V roku 2008 obhájil dizertačnú prácu na tému „Genetické predispozičné faktory autoimunitných ochorení u detí“. Časť doktorandského štúdia absolvoval v Reumatologickom inštitúte vo Varšave, kde sa venoval štúdiu úlohy mezenchymálnych stromálnych buniek pri reumatoidnej artritíde. Po ukončení doktorandského štúdia získal štipendium Articulum Fellowship a pracoval na Univerzite v Erlangene, Nemecku. Bol zodpovedným riešiteľom alebo spoluriešiteľom výskumných grantových úloh a je autorom viacerých domácich i zahraničných odborných publikácií a učebnicových textov. Po ukončení špecializačného štúdia v odbore pediatria pracuje ako odborný asistent a pediater na 2. detskej klinike LF UK a DFNSP v Bratislave, venuje sa detskej reumatológii a je národným koordinátorom výskumných projektov PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organisation).

Cena publikácie: 9 eur, **poštovné a balné:** pri platbe vopred 2 eurá, pri objednávke na dobierku 2,50 eura

Objednávka v SR: SOLEN, s. r. o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava,
e-mailom na predplatne@solen.sk, tel.: 02/ 5465 0649, mob.: 0911 345 599

Rozhodujúci krok v liečbe parkinsonizmu

levodopa je základný liek v liečbe Parkinsonovej choroby

**isicom[®] 100 mg**

- vhodný na rýchle začatie liečby

- obsahuje levodopu 100 mg + karbidopu 25 mg v pomere 4:1

isicom[®] 250 mg

- vhodný pre vyššie dávky a dlhodobé používanie

- obsahuje levodopu 250 mg + karbidopu 25 mg v pomere 10:1

- ľahko deliteľné tlakom na tabletku oproti podložke;
- tabletky sú rozpustné vo vode;
- sú ideálne na presné vytitrovanie dávky;
- vyznačujú sa dokázanou vynikajúcou biologickou dostupnosťou.



isicom[®]
easy go



DESITIN
SUCCESS IN CN

Informácie: DESITIN Pharma, s.r.o.
Trojičné nám.13, 821 06 Bratislava
desitin@desitin.sk, www.desitin.sk
tel.: 00421 911640674

Skrátený súhrn charakteristických vlastností lieku:

Skrúsený súhrn charakteristických vlastností lieku:
Názov lieku: iscom 100 mg, iscom 250 mg. **Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie:** 1 tableta iscom 100 mg obsahuje 100 mg levodopu [levodopa] a 26,99 mg carbidopu monohydricu [zodpovedá 25 mg karbidopy]. 1 tableta iscom 250 mg obsahuje 250 mg levodopu [levodopa] a 26,99 mg carbidopu monohydricu [zodpovedá 25 mg karbidopy]. **Lieková forma:** tablety. **Terapeutické indikácie:** Parkinsonský syndróm, Parkinsonova choroba. **Upozornenie:** Liek nie je indikovaný pri medikamentózne indukovaných parkinsonských syndrómoch. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Výška dávky a počet jednotlivých dávok je v každom prípade individuálna. Pre dospeklých pací nasledujúce dávkovacie odporúčania: **Dávkovanie iscom 250 mg:** V prípade doteraz neličenej parkinsony, liečbu treba začať podaním 125-250 mg levodopy/12,5-25 mg karbidopy denne (maximálne 1/4 tablety v jednotlivých dávkach). S dávkou je možné stúpať o 125 mg levodopy/12,5 mg karbidopy denne, alebo obeďi [pokial je možné, nie je možné 1/2 tablety v jednotlivých dávkach]. **Dávkovanie iscom 100 mg:** V prípade neličenej parkinsony, liečbu treba začať podaním 150 mg levodopy/12,5 mg karbidopy [t.j. 1/2 tablety denne]. Po začatí liečby je možné zvyšovať dávku o 50 mg levodopy/5 mg karbidopy (každý 3. až 4. deň) na 2 až 3 tablety denne. Denná dávka sa delí na 3-4 jednotlivých dávok. Obvyklá stredná dávka je 4-5 tablety denne. Liečba sa neodporúča prekročiť dávku 7 tableť za deň. Je možné zvažovať zvýšenie množstva dávok lieku na kompenzáciu deficitu napr. pridanie agonistov dopamínu. **Kontraindikácie:** medikamentózne indukované parkinsonské syndrómy, precitlivosť na niektoré zo zložiek prípravku (pozri zloženie), ťažké psychózy, ľarčavosť a dočinenie. Vzhľadom na to, že nie sú dostatočné klinické skúsenosti s podávaním lieku osobám mladším ako 18 rokov, nemožno sa liek podávať mladším do 18 rokov. Výrazná hyperfunkcia štítnej žľazy, poruchy srdcového rytmu so zvýšenou frekvenciou (tachykardia), hormóny produkujúci tumor nadobličky (feochromocytóm), závažné kardiálne, hepatálne, renálne a bronchiálne poruchy, ľažky organický psychosyndróm, poruchy krvotvorného systému, kožné nádory (hlavne melanóm a kožné zmeny s podozrením na melanóm), neličiený glaukóm ukeho oka. **Nežiaduce účinky:** Často sa môžu vyskytnúť: začiatkové ľažkosťi ako nevoľnosť, vracanie, hnačky, zápcha a nechutenstvo s úbytkom hmotnosti, hlavne na začiatku liečby. Ďalej psychické ľažkosťi ako nepokoj, úzkosť spojená s poruchami spánku, zmeny dynamogeny, zvýšenie agresivity až poruchy vnímania a myslenia (bludné myšlienky), depresívne rozlady (náhle, krátkodobé zmeny nálady), ľažké hypomanické nálady, hlavne pri dlhodobejšej liečbe alebo v pokročilejších štádiách ochorenia. S predĺženúcou sa dobou liečby narastá možnosť vyskytu motorických porúch (hyperkinéze s choreatickým a dystonickým charakterom) a myoklonie tvároveho svalstva. Súbežne s tým sa môžu prejavíť aj náhle výpadkové fenomény (off-phenomen), obvykle spojené s klesajúcou koncentráciou levodopy v plazme a neskôr i nesystematické kolísanie pohybových schopností (on-off-phenomen). Príležitostne sa môžu vyskytnúť: pocit omamnosti, rozmazané videnie, únavnosť a kovová chuť, prípadne poruchy obehov (hypotonická ortostatická dysregulácia), poruchy srdcového rytmu, búšenie srdca a návaly tepla. Zriedka bývajú pozorované: krvácanie do zažívacieho traktu, duodenálne vredy, hypertenzia, zápal žlt, bolesti na hrudníku, šľazené dýchanie, porastenie, kŕče, leukopénia, trombocytopénia, agranulocytóza a hemolytické i nehemolytické anémie. Udané sú tiež i zmeny laboratórných parametrov, napr. alkalické fosfatázy, AST,ALT, LDH, bilirubínu, zmenené hodnoty kyseliny močovej a močoviny. Bolo opísané zníženie hemoglobínu a hematokritu, zvýšenie glukózy v sére, zmeny počtu leukocytov, rovnako vyskytli kŕa a baktérii v moči. Vzácné sa môže objaviť tras rúk (flapping tremor). Celkom ojedinele sa vyskytli kožné zmeny typu sklerodermie. Levodopa je spojená so somnolenciou a veľmi zriedkavo s nadmernou spavosťou počas dňa a epizódami náhleho upadnutia do spánku. Ďalšie nežiaduce účinky, hlásené pri podávaní levodopy, ktoré sa môžu vyskytnúť aj pri podávaní lieku iscom, pozri SPC lieku. **Držiteľ registračného rozhodnutia:** DESITIN ARZNEIMITEL GmbH, Weg beim Jäger 214, 22335 Hamburg, Nemecko. **Registračné číslo:** iscom 250 mg: 27/155/91-C/S, iscom 100 mg: 27/0757/95-S. **Dátum revízie textu:** 06/2008. **Dátum pripavy:** 07/2011, pre viac informácií pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku. **Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.**



Zlepšite dnešok



Skrátená informácia o produkte Azilect® 1 mg tablety, každá tableta obsahuje 1 mg rasagilínu (ako mesilát). **Terapeutické indikácie:** Liečba idiopatickej Parkinsonovej choroby ako monoterapia (bez levodopy) alebo ako adjuvantná terapia (s levodopou) u pacientov s fluktuáciou na konci účinku dávky. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Azilect® je určený na perorálne podanie v 1 mg dávke jeden raz denne s alebo bez levodopy. Môže sa užívať s jedlom aj bez jedla. **Starší pacienti:** u starších pacientov nie je potrebná žiadna zmena v dávkovaní. **Deti a dospievajúci (<18 rokov):** neodporúča sa používať u detí mladších ako 18 rokov, kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti. **Pacienti s poškodenou funkciou pečene:** je potrebné sa vyvarovať podávaniu Azilectu® pacientom so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene. Na začiatku liečby Azilectom® u pacientov s mierou hepatálnou insuficienciou je potrebná zvýšená opatnosť. Pri progresii poškodenia funkcie pečene z mierneho na stredne ťažký stupeň sa má terapia ukončiť. **Pacienti s poškodením funkcie obličiek:** u pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. **Kontraindikácie:** Pre citlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok. Súčasné liečba s inými inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO) alebo s petidínom. Azilect® je kontraindikovaný u pacientov s ťažkým stupňom hepatálnej insuficiencie. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Azilect® sa nemá podávať súčasne s fluoxetínom alebo fluvoxamínom. Po ukončení liečby fluoxetínom sa má počkať aspoň 5 týždňov pred začatím liečby Azilectom®. Po ukončení liečby Azilectom® sa má počkať aspoň 14 dní pred začatím liečby fluoxetínom a fluvoxamínom. Neodporúča sa súčasné užívanie Azilectu® a dextrometorfánu alebo takých sympatomimetik, ktoré sú prítomné v nosových a orálnych dekongestívach ako ani liekov na nádchu, ktoré obsahujú efedrín alebo pseudoefedrín. **Liekové a iné interakcie:** Vzhľadom na inhibičnú aktivitu Azilectu® voči MAO by sa antidepresíva mali podávať so zvýšenou opatnosťou. U pacientov s Parkinsonovou chorobou chronicky liečených levodopou vo forme adjuvantnej terapie, sa nepreukázal klinicky významný efekt liečby levodopou na klírens Azilectu®. Podávanie Azilectu® s ciprofloxacínom (inhibítorm CYP1A2) zvýšilo AUC Azilectu® o 83%. Vzhľadom na to, že účinné inhibitory CYP1A2 môžu zmeniť plazmatickú koncentráciu Azilectu®, majú sa podávať s opatnosťou. U fajčiacich pacientov je riziko zníženia plazmatickej koncentrácie Azilectu® vzhľadom na indukciu metabolizujúceho enzýmu CYP1A2. Nie je pravdepodobné, aby Azilect® v terapeutických koncentráciách významne interferoval so substrátmi izoenzýmov cytochrómu P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a CYP4A. Súčasné podávanie Azilectu® a entakapónu zvýšilo orálny klírens Azilectu® o 28%. **Interakcie tyramín/Azilect®:** neboli zaznamenané žiadne interakcie medzi tyramínom a Azilectom®, Azilect® sa môže bezpečne používať bez diietetického obmedzenia tyramínom. **Gravidita a laktácia:** Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Azilectu®. Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatnosť. Experimentálne údaje preukázali, že Azilect® inhibuje sekréciu prolaktínu a teda môže inhibovať laktáciu. Nie je známe, či sa Azilect® vylučuje do materského mlieka. Pri podávaní dojčiacim ženám je potrebná opatnosť. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté (> 1/10): bolesti hlavy, abdominálna bolesť, náhle úrazy, bolesti krku, dyskinéza; časté (> 1/100, < 1/10): chrípkový syndróm, malátnosť, bolesť krku, alergická reakcia, horúčka, angína pectoris, dyspepsia, anorexia, leukopénia, artralgia, artritída, depresia, závraty, rinítída, konjunktivitída, kontaktná dermatitída, vezikulobulózny exantém, rakovina, nutkanie na močenie, posturálna hypotenzia, záпча, zvracanie, sucho v ústach, strata hmotnosti, dystónia, abnormálne sny, ataxia, halucinácie, celkový pocit choroby, syndróm karpálneho kanála, porucha rovnováhy, pád. **Dátum poslednej revízie textu:** 22. marca 2010. **Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis. Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Teva Pharma GmbH, Kandelstr 10, D-79199 Kirch-zarten, Nemecko. Pred predpisovaním sa láskavo oboznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Lundbeck Slovensko s. r. o., Zvolenská 19, 821 09 Bratislava 2, tel.: (02) 5341 4218, fax: (02) 5341 7318.