

Léčba onemocnění extrapyramidového systému

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc. – editor hlavního tématu

I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Neurol. pro praxi 2009; 10(6): 339

Výzkum extrapyramidového systému v jeho experimentální i klinické části je jednou z nejživějších součástí dnešní neurologie. Jedním z příkladů je stále se rozšiřující řada genetických poruch, identifikovaných u mnoha nemocí, včetně poruch extrapyramidového systému. Spojení základního a aplikovaného výzkumu je zde velmi těsné. Příkladem je již mnoho desetiletí trvající debata o funkcích bazálních ganglií (BG). Není pochyb o tom, že BG se vedle řízení motoriky podílejí také na kognitivních, emočních a dalších aktivitách. Ale jak? Záhada fungování BG je stále řešena a diskutována a je živným polem pro experimenty a intelektuální konstrukce. BG nejsou orgánem výkonným, ale modulačním. Současné názory na nemotorické (ale v podstatě i na motorické) funkce BG se dají definovat jako výběr a selekce optimální odpovědi. BG jsou nutné pro rozhodnutí provést akci – proto ztráta iniciativy až těžké apatie při oboustranných lézích nebo význam vnějšího stimulu při poruchách funkce BG, například při zmrznutí chůze anebo pro vybavování paměti. Po rozhodnutí přichází selekce programu, který se má uskutečnit, motorického či behaviorálního. Selektují se potlačení nevybraných programů. Oslabení této funkce se může podílet na genezi hyperkinéz. BG jsou velmi komplexním systémem velkých agregátů neuronů, modulují funkce kortexu a mají tak vliv na řadu nemocí, které konvenčně neřadíme mezi „extrapyramidová“, například epilepsie.

Debata o interní organizaci BG a jejich propojení s talamem a mozkovou kůrou trvá také již řadu desetiletí. Koncem osmdesátých let byl publikován velmi úspěšný model paralelních okruhů kortex – bazální ganglia (dráhy přímá a nepřímá) – talamus – kortex. Model byl od začátku kritizován, doplňován, modifikován, takže některé dnešní modely vypadají jako schéma počítačového čipu, což vede k pokusům o zjednodušení, až na úroveň jednoduché smyčky. Podstatným objevem posledních let byla identifikace tzv. hyperpří-

mé dráhy z inferiorního prefrontálního kortexu do ncl. subthalamicus a popis reciprocity inervace kortex – talamus – BG. Tyto objevy přispěly k modifikacím původních modelů. Nově je věnována zvýšená pozornost dalším subkortikálním strukturám, uloženým hlouběji v kmeni, jako je periaquedukální šed nebo nucleus pedunculo-pontinus. Zájem o funkční neuroanatomii subkortikálních struktur a jejich propojení s kortexem není čistě intelektuální. V pozadí je prudký rozvoj hluboké mozkové stimulace (deep brain stimulation, DBS), která se rozvíjí rychle do šíře (po Parkinsonově chorobě (PN) a dystonii další diagnózy, jako tardivní dyskineze, Tourettův syndrom, deprese, epilepsie...) a do hloubky (po ncl. subthalamicus, talamu a pallidu další struktury, například nucleus pedunculo-pontinus, cingulum...). Naopak, poněkud utlumena, ale ne uzavřena, je debata o transplantacích embryonální tkáně pacientům s PN poté, co její účinnost nepotvrdily dvojité slepé studie. Někteří pacienti však byli respondéry a transplantace asi ještě neřekly své poslední slovo. Naděje se vkládají do mezenchymálních kmenových buněk. Podobně se po negativním výsledku dvojité slepé studie nepokračuje v intrastriatálních injekcích růstového faktoru GDNF (Glial cell line-derived neurotrophic factor), avšak někteří pacienti si po 5 letech vedou dobře, i zde je možný další vývoj, zejména využívající genovou terapii.

Transplantace nedávno otevřely debatu o prionové genezi PN. Evokoval ji nález Lewyho tělísek v transplantované tkáni, tedy skutečnost, že nová tkáň se „infikovala“ patologií PN. Vysvětlení je však možné i tím, že transplantovaná tkáň byla vystavena zatím blíže neidentifikovaným patologickým faktorům, které jsou příčinou neurodegenerativního procesu PN.

Postup neurodegenerace v čase a prostoru je jádrem další současné debaty – o platnosti tzv. Braakových stadií PN. Frankfurtští neuropatolog Braak publikoval v roce 2003 práci, podle

kteří agregáty α -synucleinu postupují z bulbus olfactorius a vegetativních jader a vláken míchy a oblongaty (stadium I, pravděpodobně proto častá hyposomie a obstipace u PN), přes kmen do mezencefala, kde teprve po zasažení substantia nigra v stadiu III, se PN klinicky manifestuje. Pak postupně zasahují kortex, což se projevuje progresí kognitivní poruchy. α -synuclein obsahuje intra-neuronální inkluze, tzv. Lewyho tělíska. Kritici zdůrazňují celou řadu odlišných patologických nálezů, například absenci aborálně lokalizovaných Lewyho tělísek u nemocných s postižením vyšších etází a naopak difúzní patologické nálezy bez odpovídající kliniky. Interpretaci ovšem komplikuje i fakt, že Lewyho tělíska jsou považována za projev neurodegenerativních i neuroprotektivních procesů. α -synuclein, deponovaný v Lewyho tělískách jako projev mutace genu α -synucleinu, se vyskytuje u některých rodin s familiální PN (mutace PARK 1). Na druhé straně, Lewyho tělíska chybí u nemocných s PN s mutací genu PARK 2, kódujícího protein parkin. Debata je otevřená a zajímavá, užitečná také proto, že upozornila na heterogenní a multisystémový charakter PN.

Hlavní téma tohoto čísla Neurologie pro praxi je věnováno léčbě, proto jsem úvodem jenom nastínil některé právě probíhající debaty, které se do prakticky zaměřených článků nevešly. Je to jenom stručný výběr, v oblasti extrapyramidových funkcí, jejich poruch a léčby můžeme očekávat mnoho nového.

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.
1. neurologická klinika LF MU
a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
rektor@fnusa.cz

