

NEUROLOGICKÉ PROJEVY PORUCH METABOLIZMU LIPIDŮ

doc. MUDr. Ivanka Vlachová

Iktové centrum, Neurologická klinika FN a LF UP, Olomouc

Poruchy lipidové biosyntézy v CNS a metabolismu plazmatických lipidů významným způsobem zasahují již do embryonálního vývoje jedince, jsou původcem celé řady vrozených malformací, neurometabolických a neurodegenerativních onemocnění, hrají roli v procesu aterosogeneze. Závažnost klinických projevů je důsledkem podílu genetické výbavy a složky environmentální. Dynamický rozvoj poznání, zejména v posledním desetiletí přinesl celou řadu poznatků, které změnily pohled na široké spektrum neurologických chorob. V mnoha případech přineslo toto poznání jisté pozitivní terapeutické konsekvence. Práce uvádí přehled vybraných zástupců chorob souvisejících s poruchou cholesterolové homeostázy z oblasti metabolických malformačních syndromů, neurometabolických a neurodegenerativních onemocnění, zmíněn je také podíl dyslipoproteinémií u cerebrovaskulárních onemocnění.

Klíčová slova: lipidová homeostáza, metabolické malformační syndromy, neurometabolická a neurodegenerativní onemocnění, cévní mozkové příhody.

Úvod

Lipidy jsou heterogenní soustavou látek. Patří k nim neutrální tuky, fosfolipidy, glykolipidy, steroidy, karotenoidy a polyprenylchinolony. Plazmatické lipidy (PL) jsou látky pro tělo nezbytné. Cholesterol (CH) je součástí buněčných membrán, prekurzorem steroidních hormonů a žlučových kyselin. Triglyceridy (TG) jsou důležitým zdrojem energie. Cholesterol i triglyceridy, jakož i další tukové látky jsou ve vodě nerozpustné a v krvi jsou transportovány ve formě makromolekulárních komplexů – tzv. lipoproteinů (LP). Všechny lipoproteiny, ač se navzájem liší velikostí a složením, mají obdobné uspořádání. Jádrem LP částic je tvořeno hydrofilními estery cholesterolu a triglyceridy, zatímco povrchová vrstva je tvořena fosfolipidy, volným cholesterolem a speciálními bílkovinami, zvanými apo-lipoproteiny. Ty mají řadu funkcí, jednak jsou strukturální součástí již zmíněné povrchové vrstvy lipoproteinů, která slouží jako dopravní prostředek pro transport lipidů, některé z nich mají funkci kofaktorů různých enzymů lipoproteinového metabolismu, jiné slouží jako ligandy pro vazbu LP částic na receptory (15). Mozek obsahuje 5× více cholesterolu než ostatní orgány. Steroly představují 2–3% celkové váhy mozku a 20–30% všech lipidů mozku. Ne všechny lipoproteinové částice jsou schopné při transportu projít hematoencefalickou bariérou. Mozková tkáň je schopná samostatné cholesterolové syntézy. Existuje hypotetický model této syntézy, která je odlišná v období embryonálním a postnatálním (obrázek 1). Obsah cholesterolu se v průběhu vývoje mozku dramaticky zvyšuje. Tato okolnost je velmi významná pro vývoj mozku. V postnatálním vývoji dochází k „down-regulaci“ cholesterolové syntézy a importu jednotlivých na lipidy bohatých komponent

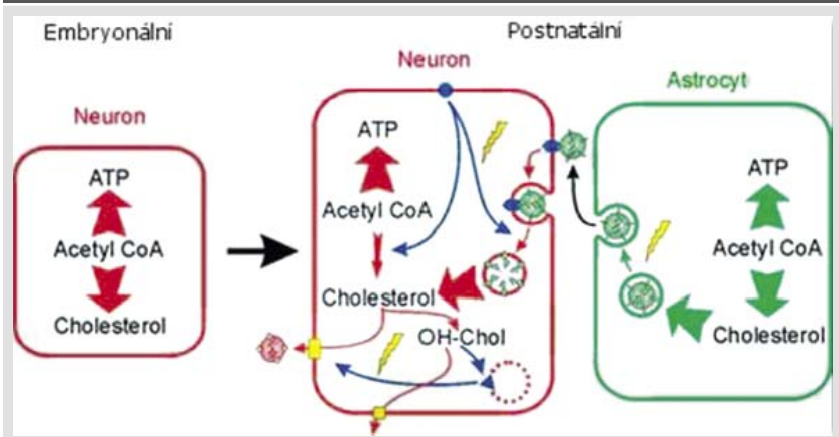
z astrocytů k neuronům. Metabolismus cholesterolu v CNS významným způsobem ovlivňuje strukturu a funkci synapsí (obrázek 2). Na externím přísunu lipidů jsou závislé jen některé specifické typy neuronů, proto není cholesterolová homeostáza v mozku uniformní, ale mění se místo od místa (9).

Poruchy cholesterolové biosyntézy a metabolické malformační syndromy

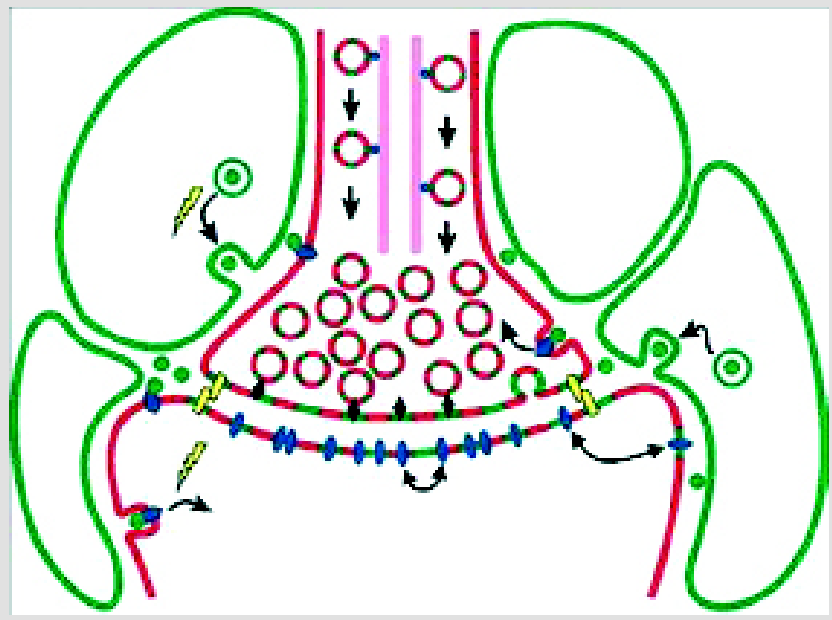
V posledních deseti letech byla prokázána řada defektů post-squalénové biosyntézy cholesterolu. Všechny z nich jsou spojeny s těžkými vývojovými malformacemi a neobvyklými metabolickými poruchami.

Smith-Lemli-Opitzův syndrom (SLOS) jako autozomálně recesivní onemocnění je prototypem této skupiny. Doprovodnou metabolickou abnormalitou je snížená plazmatická hladina cholesterolu a zvýšení 7-dehydrosterolu (7-DHS) při plazmatickém defektu 7-dehydrosterol-reduktázy. Hodnoty CH a 7-DHS se staly rutinními biochemickými markery diagnózy. Incidence SLOS je 1/40 000 až 1/50 000. Pacienti s klasickým SLOS mají charakteristickou vizáž – mikrocefalii, ptózu víček, malý vpáčený nos a mikrognathii. Jsou malého vzrůstu, mentálně retardovaní, mají skeletální abnormality – často syndaktylii či postaxiální polydaktylii na nohách. U mužů je přítomen hypogenitalismus různého stupně.

Obrázek 1. Hypotetický model cholesterolové homeostázy v neuronech. Během embryonálního stadia, před diferenciací astrocytů, neurony pokrývají svou potřebu cholesterolu syntézou. Postnatálně neurony snižují vlastní syntézu a importují cholesterol z astrocytů. Lipoproteiny pocházející z glií obsahují apolipoprotein (Apo)E (zelené ovály), který zprostředkovává endocytózu receptory nízkodenzitních lipoproteinů (LDL) (modré šestiúhelníky). Neurony se zbavují nadbytečného cholesterolu skrze ATP-vázací kazetové transportéry (žluté obdélníky) na lipoproteiny obsahující ApoA1 (červené kroužky) nebo tvorbou a uvolňováním oxysterolů. Hladina cholesterolu je regulována zpětnovazební dráhou zahrnující elementy citlivé na steroly (modré kruhy), které regulují získávání cholesterolu a přímou dráhou skrze oxysterolem zprostředkovanou aktivaci nukleárních jaterních X receptorů (modrý trojúhelník) která zvyšuje výdej sterolu. Elektrická aktivita (žluté záblesky) může modulovat homeostázu k umožnění plasticitou indukované synaptogenezy



Obrázek 2. Možná distribuce a funkce cholesterolu na synapsích. Lokalizace domén bohatých na cholesterol (zelená) (1) v membránách synaptických vezikul k zprostředkování axonálního transportu pomocí kinesinu (modré kruhy) podél mikrotubulů (růžové tyčinky), (2) v presynaptických aktivních zónách k organizaci exocytotických komplexů (černé kosočtverce), (3) v postsynaptických membránách ke shlukování neurotransmiterových receptorů (modré ovály) nebo v extrasynaptických poolech pro nábor závislý na aktivitě a (4) na hraně synapsí k podpoře buněčné adheze (žluté obdélníky). Presynaptická zakončení a postsynaptické trny importují cholesterol z astrocytů (zelená membrána) endocytózou lipoproteinů (zelené kruhy) pomocí LDL receptorů (modré šestiúhelníky). Synaptická aktivita (žluté záblesky) může regulovat uvolňování (v astrocytech) a vychytávání (v neuronech) cholesterolu



Až 35 % nemocných má pestré strukturální malformace centrálního nervového systému včetně cca 5 % výskytu holoprosencefalie. Onemocnění provází řada abnormit jako katarakta, rozštěpy patra, kongenitální defekty srdce, renální anomálie a další. Stupeň postižení a vyjádření jednotlivých symptomů mohou být různé. Těžké malformace u typu SLOS II zvyšují perinatální letalitu, naopak zhruba 5 % středně postižených nemocných s klasickým SLOS má normální inteligenci. Časté jsou poruchy chování včetně sebepoškozování, je popsán i významný výskyt autismu. Zdá se, že poměr cholesterolu k totálním sterolům je senzitivním biochemickým markerem závažnosti onemocnění (4). Nepříznivá modulace embryonálního vývoje SLOS je pravděpodobně také ovlivněna apolipoproteinem-E (genotyp ϵ_2) u matky (20). Pozorována byla rovněž neobvyklá asociace tohoto malformačního syndromu s familiární hypobetalipoproteinémií (8). Terapeuticky může dlouhodobá dietní suplementace cholesterolu pozitivně ovlivnit růst a behaviorální funkce (14). Je rovněž popsán pozitivní vliv suplementace žlučových kyselin a inhibice jejich metabolické cesty Simvastatinem (4).

Do skupiny metabolických malformačních syndromů spojených s poruchou post-squalénové biosyntézy cholesterolu patří dále desmosterolosis, dominantní chondrodysplasia punctata vázaná na X chromozom, CHILD syndrom (congenital hemidysplasia wi-

th ichthyosiform erythroderma or nevus and limb defects), lathosterolosis, HEM dysplasia (Hydroxy-ectopic calcification-moth-eaten dysplasia) a Antley-Bixlerův syndrom. Celá skupina je zatížena vysokou prenatální a perinatální mortalitou. HEM dysplasia je neslučitelná se životem.

Neurometabolická a neurodegenerativní onemocnění

Dynamický rozvoj molekulárně genetických, enzymových, neuropatologických a histochemických poznatků v posledních letech si vyžádal značné změny v zavedených klasifikacích těchto skupin a zároveň naznačil stírající se rozdíl mezi oběma skupinami onemocnění. Přesto, že se zejména s neurometabolickými onemocněními neurolog setkává sporadicky, je dobré získat rámcový přehled. V následujícím textu se přidržíme především klasifikace vycházející z neuropatologické převahy postižení. Ta pak zčásti definuje i klinické projevy.

Poliodystrofie

Poliodystrofie (tesaurizmózy) tvoří širokou, heterogenní skupinu progresivních neurometabolických onemocnění zvaných též „střádavá onemocnění“. Základní příčinou jsou geneticky podmíněné poruchy odbourávání uhlovodanů, lipidů a proteinů s jejich sekundárním hromaděním v lysosomech s následným multiorgáno-

vým postižením. Střádaný materiál poškozuje buněčnou strukturu orgánů toxicky i přímým mechanickým tlakem. Společnými klinickými příznaky jsou deteriorace intelektových schopností, motorických funkcí s narůstající spasticitou a mozečkovou symptomatikou, postižení senzorických funkcí (především zraku a sluchu) a epilepsie. Genomová lokalizace je u většiny těchto onemocnění známa a diagnózu lze stanovit přímým enzymovým vyšetřením. Kauzální léčba neexistuje, ale u řady těchto onemocnění byla zjištěna určitá možnost medikamentózního ovlivnění. Choroby souvisejících s poruchou odbourávání lipidů – dříve též lipidózy, následují v přehledu.

Neuronální ceroid lipofuscinózy (NCL)

Podkladem je lysosomální porucha spojená se střádáním lipopigmentu ceroidu a lipofuscinu v neuronech CNS a jiných tkáních. Jde o nejčastější poliodystrofie dětského věku s prevalencí 1–5/100 000. Klinicky se projevují progredující poruchou vizu vedoucí ke slepotě, epileptickými záchvaty, myokloniemi, demencí a postupným zhoršováním motoriky s iniciální ataktickou komponentou. Na očním pozadí je u některých forem viditelná „červená skvrna“ (třešňová makula). Podle věku a průběhu se rozeznává pět základních forem lipofuscinóz – infantilní, pozdní infantilní, časné juvenilní, juvenilní a adultní. Geneticky jde o heterogenní skupinu smrtelných nemocí s autozomálně recesivní dědičností vedoucích k úmrtí během několika měsíců až let (7).

GM2 gangliosidózy

Podkladem těchto autozomálně recesivních onemocnění je defekt odbourávání glykofosfolipidu (GM2 gangliosidu), který se hromadí převážně v neuronech mozkové kůry. V porovnání s předešlou skupinou je frekvence těchto onemocnění u nás vzácnější. Rozlišují se tři základní formy podmíněné odlišnou molekulárně genetickou poruchou – infantilní, juvenilní a adultní. Nejčastější je rychle progredující infantilní forma provázená zvýšenou dráždivostí kojence s patologickou úlekovou reakcí na senzorické podněty, zástavou psychomotorického vývoje, přechodem hypotonického syndromu ve spasticitu, epileptickými záchvaty a postupnou ztrátou zraku a sluchu. V diagnostice mj. pomáhá přítomnost „červené skvrny“ na očním pozadí (zejména u Tay-Sachsovy a Sandhoffovy choroby). Onemocnění vede většinou během 1–2 let k úmrtí. Predilektně postihuje židovskou rasu, u které je frekvence nositelů genu až 1:31 (6, 7).

Gaucherova nemoc

Jde o vzácné autozomálně recesivní onemocnění podmíněné poruchou metabolismu

sphingolipidu glukocerebrosidu. Postižení mozku je přítomno u formy juvenilní a infantilní. Kromě deteriorace intelektových a motorických funkcí je přítomna výrazná hepatosplenomegalie. Nejčastější formou je forma adultní s dominující hepatosplenomegalii. Pro diagnostiku je přínosné vyšetření kostní dřeně s nálezem Gaucherových buněk a enzymové vyšetření. Predisponovanou je opět rasa židovská (7).

Niemannova-Pickova choroba (NP-C)

Jde o další vzácnou chorobu, která je vlastně skupinou tří variant recesivně dědičného onemocnění spojeného se stádáním fosfosphingolipidu sphingomyelinu a neesterifikovaného cholesterolu. Neurologické projevy jsou přítomny u varianty C. Kumulují se zde mozečkové symptomy s ataxií, dystonické projevy, spastické příznaky, epileptické záchvaty a demence s hepatosplenomegalii. Diagnóza se opírá o přítomnost pěnových NP-C buněk v kostní dřeni a vyšetření enzymové. Z praktického hlediska je důležitá možnost užití hypolipidemik v léčbě, recentně se ukazuje pozitivní efekt léčby inhibitory glykosphingolipidové biosyntézy (5, 7).

Dalšími zástupci v této skupině autozomálně recesivních „lipidóz“ jsou – *Fabryho choroba (angiokeratoma corporis diffusum)* s ukládáním trihexosylceramidů, cholestanolová stádavá *cerebrotendinózní xantomatóza* s akumulací cholestanolu v mozku, plazmě a šlachách a další dvě vzácné závažné lipidózy – *Fáberova lipogranulomatóza a morbus Wolman*, které končí smrtí během prvních měsíců života.

Leukodystrofie

Leukodystrofie představují rovněž značně heterogenní, rozsáhlou skupinu vzácných, geneticky podmíněných progresivních onemocnění spojených s poruchou myelinové syntézy. Nevšední rozvoj znalostí mechanismů jejich genetického přenosu, genomové lokalizace a příčin myelinových abnormit v posledních letech rozšířil klasické jednotky o nové typy a klasifikace této skupiny chorob doznala podstatné změny. Významně k tomu přispěly možnosti magneticko-rezonančních (MR) technik, zejména magnetické rezonanční spektroskopie. Klinicky jsou leukodystrofie charakterizovány řadou společných příznaků – parézami centrálního typu se spasticitou, ale i příměsí paréz periferních, mozečkovou symptomatikou, vzácné dyskineziemi. V průběhu onemocnění postupně narůstají poruchy chování, kognitivních funkcí, objevují se epileptické záchvaty a často též postižení zraku a sluchu. V diagnostice onemocnění kromě MR má významnou roli v odhalení poruch myelinizace vyšetření multimodálních evokovaných potenciálů,

enzymová vyšetření a genová analýza (12). Ve zkratce připomeneme některé základní zástupy klasické klasifikace.

Metachromatická leukodystrofie

Jako u všech uvedených jde rovněž o heterogenní skupinu lyzozomálních, autozomálně recesivních onemocnění s porušeným odbouráváním sphingolipidu sulfatidu, který se pak hromadí v lyzozomech oligodendrocytů, Schwannových buněk. Prevalence onemocnění je 1:100 000. Klinické projevy jsou závislé na stupni deficitu arylsulfatázy A. Rozlišují se tři klinické formy: pozdně infantilní, juvenilní a adultní. V klinickém obraze je mj. měnlivá příměs periferní demyelinizace se sekundárním obrazem smíšené kvadruparézy. Forma adultní je provázena psychotickými stavy. V diagnostice pomáhá průkaz sulfatidů v moči, stanovení arylsulfatázy A z leukocytů periferní krve nebo tkáňových fibroblastů, demyelinizační změny s rozšířením komorového systému na CT či MR + elektrofyziologické metody. Kauzální léčba neexistuje. Prevencí je genetické poradenství a prenatální diagnostika.

Krabbeho choroba

Krabbeho choroba (též Krabbeho globoidní leukodystrofie) je vzácným autozomálně recesivním onemocněním s poruchou odbourávání sphingolipidu galaktocerebrosidu, který je hlavní součástí myelinu. Klinicky jsou přítomny dvě formy – infantilní, začínající v kojeneckém věku a forma pozdější s manifestací příznaků v batolecím a předškolním věku. K časným příznakům patří korová slepota, často hluchota. Průměrná doba trvání od prvních příznaků až do rozvoje dekortikace je cca tři roky. Pro diagnózu je klíčové enzymové vyšetření s průkazem β -galaktosidázy v leukocytech či tkáňových fibroblastech. Kauzální léčba neexistuje, důležitá je genetická prevence (6, 7).

Onemocnění sdružená s poruchou tvorby proteolipid proteinu (PLP)

Podle recentních poznatků hrají v procesu myelinizace CNS pravděpodobně zásadní roli dva abundanční proteiny – proteolipid protein a myelin basic protein. Tento poznatek umožňuje nově rozdělit primárně vrozené poruchy myelinizace centrálního nervového systému. Z pohledu poruch lipidového metabolismu se budeme zabývat poruchami tvorby PLP, jež gen je lokalizován na dlouhém raménku X chromozomu (Xq22). Rozdílné mutace uvedeného genu (duplikace, delece i bodové mutace) jsou příčinou značné variability nemocí spadajících do této skupiny. Klinické spektrum představují jak těžké neonatální, tak relativně benigní adultní formy. Prototypem skupiny je *Pelizaeus-Merzbacherova choroba (PMD)*.

Společným klinickým projevem těchto onemocnění jsou nápadné nystagmoidní pohyby bulbů spojené s ocilacími pohyby hlavou, zpomalení psychomotorického vývoje, choreo-atetotické dyskinezy, ataxie, progredující spasticita. Kongenitální forma je provázena výraznou hypotonií. U zvolna progredujících forem s pozdější klinickou manifestací trvá rozvoj choroby několik desetiletí. *X-vázaná forma spastické paraplegie (spastic paraplegia type 2 (SPG2))* je charakterizována zejména pozvolnou progresivní poruchou chůze, která se projevuje již v prvním roce života. Ta spolu s ataxií vede v průběhu zhruba deseti let k těžkému motorické disabilitě. U středně těžkých forem onemocnění sdružených s poruchou tvorby PLP jsou popsány poměrně frekventní multifokální, především *axonální periferní neuropatie*. Terapeutické ovlivnění této skupiny chorob je nesmírně obtížné. Popsán byl pozitivní vliv transplantace gliálních buněk. Nezbytná je však časná aplikace této léčby, prakticky ještě před rozvojem klinických příznaků (12).

Difúzní encefalopatie

Jde o skupinu onemocnění s difúzním poškozením mozku. Ve vztahu k lipidovému aboromítám jde především o následující:

Peroxisomální poruchy

Peroxisomy jsou buněčnými organelami, které hrají klíčovou roli v biotransformaci endogenních látek lipidového metabolismu, jako jsou mastné kyseliny, steroidy, prostaglandiny a také detoxikaci látek exogenních. Mají vliv na formování myelinu neuronů imunitního, endokrinního a centrálního nervového systému. Porucha jejich funkce je doprovázena zvýšením hladiny jinak běžně degradovaných metabolitů uvedených látek. Zejména zmožnění mastných kyselin s dlouhým řetězcem uhlíku, a průkaz kyseliny fytanové a pristanové jsou nejen laboratorními markery porušené β a α oxidace mastných kyselin, ale také komponentami poškozujícími mozek, endokrinní a imunitní systém a jaterní cytochrom P450. Díky poznatkům z posledních let je dnes do této skupiny chorob zařazeno 17 rozdílných onemocnění. Větší část vzniká v důsledku deficitu jediného peroxisomového enzymu. Menší část je způsobena deficitem mnohočetným. Prototypem onemocnění způsobených mnohočetným enzymatickým deficitem je *Zellwegerův syndrom*. Podle klinických symptomů je označován také jako *cerebro-hepato-renální syndrom*. V novorozeneckém věku dominuje v klinickém obraze kraniocerebrální dysmorfogeneze. Z neurologických příznaků je přítomna těžká hypotonie a z ní vyplývající poruchy sání a výživy, přítomny jsou i epileptické projevy, průběh onemocnění je fatální. U infantilní

formy a v adolescenci je průběh protražovaný, kromě dysmorfických rysů jsou přítomny poruchy sluchu, retinopatie, zpomalení vývoje. **Neonatální adrenoleukodystrofie (NALD) a infantilní Refsumova nemoc (IRD)** jsou dalšími zástupci skupiny chorob způsobené mnohočetným enzymatickým deficitem.

X-vázaná adrenoleukodystrofie (X-ADL) je hlavní zástupkyní peroxizomálních chorob s jediným enzymovým defektem. Patří k nejčastěji se vyskytujícím recesivním X-vázaným poruchám lipidového metabolismu s výskytem cca 1–5:100 000, ale také 1:15 000 (Francie). Vzhledem k lokalizaci genu na terminálním úseku dlouhého raménka X chromozomu postihuje výhradně muže. Je spojena s postižením intelektových funkcí, deteriorací motorických funkcí, mozečkovou ataxií, přítomny mohou být epileptické záchvaty a poruchy senzorké. Známky porušené funkce nadledvin mohou chybět. Dosud se rozlišuje šest fenotypických variant, které se liší průběhem, klinickým obrazem i vazbou na věk. Adultní forma je doprovázena také senzomotorickou neuropatií. Patří sem také **adrenomyeloneuropatie**, u které se kombinují klinické projevy demyelinizace pyramidové dráhy a periferních nervů na dolních končetinách. V průběhu choroby se mohou přidružit příznaky mozečkové a intelektová deteriorace. Účinná léčba u obou forem neexistuje. Jsou-li přítomny příznaky insuficience nadledvin, pak je nutná substituční léčba. V preklinické fázi onemocnění má omezený efekt transplantace kostní dřeně. Dalším zástupcem této rozsáhlejší skupiny je **Refsumova nemoc (heredopathia atactica polyneuritiformis)**, u které se dříve považovala za hlavního etiopatogenetického činitele absence fytan-alfa-dehydrogenázy s následným zvýšením hladiny kyseliny fytanové v séru. Vedoucím příznakem onemocnění je šeroslepost při retinitis pigmentóza, nedoslýchavost, ataxie a polyneuropatie (19).

Alzheimerova choroba

Alzheimerova nemoc (AN) je modelovým zástupcem neurodegenerativních onemocnění, u kterých *nejsou poruchy metabolismu lipidů základním prvkem etiopatogeneze, ale významně se na ní podílejí*. Převažujícím paradigmatickým patogeneze Alzheimerovy nemoci (AN) je primární extra či intraneuronální akumulace amyloidu β -peptidu ($A\beta$) s iniciací kaskády změn vedoucích ke klinickým projevům onemocnění. Toto paradigma platí zejména pro autozomálně dominantní formu onemocnění s časným začátkem, která však tvoří pouze 1–2% všech případů. Více než 90% tvoří sporadická AN s pozdním začátkem (1). Ukazuje se, že porušená cholesterolová homeostáza je významným faktorem v pato-

genezi této formy. Porucha transportu cholesterolu z astrocytů na synaptické kompartmenty způsobuje úbytek synapsí. Pro AN je charakteristický postupný, ireverzibilní úbytek těchto synapsí ve specifických částech mozku a přinejmenším část tohoto úbytku je způsobená poruchou cholesterolové homeostázy. Specifická izomorfa lipoproteinu apoE- ϵ 4 zvyšující riziko AN a β -amyloid i proteolytické fragmenty amyloidového prekurzorového proteinu (APP) v extracelulárních plakách mohou ovlivňovat cholesterolový transport z astrocytů k neuronům i hladinu cholesterolu na synapsích. Existuje rovněž řada důkazů o cholesterolovém deficitu v neuronech neurofibrilárních smotků. Tento deficit vede k hyperfosforylaci τ -proteinu, destabilizaci mikrotubulů a degeneraci axonů. Proč k němu dochází není dosud známo (9). Přesto, že zůstává stále velmi mnoho nezdovězených otázek, množí se v posledních letech důkazy o spojitosti tohoto neurodegenerativního onemocnění s aterosklerózou. Obě onemocnění mají, zejména u starších pacientů, řadu společných genetických i environmentálních rizikových faktorů – polymorfismus apoE, oxidativní stres, systémový zánět, hypercholesterolemii, hypertenzi, hyperhomocysteinemii, diabetes mellitus a další metabolické syndromy, kouření. To nabízí jisté terapeutické konsekvence, jak prokazují post hoc analýzy epidemiologických studií se statiny s redukcí rizika rozvoje demencí. Podíl na tom mají jak lipidové a mimolipidové účinky statinů, tak prokázaný vliv na produkci $A\beta$. Posuzován je také vliv dietních opatření se snížením množství tuků a zvýšením příjmem antioxydačních vitamínů (2). Přesto, že stále existuje celá řada nezdovězených otázek, je možné připustit, že ateroskleróza a Alzheimerova nemoc jsou sice nezávislá, ale konvergující onemocnění (1).

Primární dyslipoproteinémie a doprovodné neurologické projevy

Neurologické poruchy doprovázejí nejčastěji primární monogenní poruchy metabolismu apolipoproteinů. Z pohledu neurologa hraje v neurobiologii zřejmě nejvýznamnější roli **polymorfismus apolipoproteinu E (apoE)**. Tento polymorfní protein se vyskytuje ve třech izomorfách (apoE2–4). Jejich syntéza je řízena třemi kodominantními alelami (ϵ 2–4) v jednom genovém lokusu na 19. chromozomu. Je pravděpodobné, že jednou z hlavních funkcí apoE v CNS je zprostředkování obnovy neuronů. V tomto procesu jsou zřejmě efektivnější apoE2 a E3. ApoE4 má vztah k Alzheimerově chorobě a vaskulární demenci (15,16). Dalšími reprezentanty monogenních poruch jsou vzácná onemocnění jako např. **abetalipoproteinémie** (Bassenova-Kornzweigova choroba) s na-

rušenou syntézou apoB doprovázená retinitis pigmentosa, progresivní ataxií, nystagmem s oftalmoplegií, polyneuropatií a akantocytózou. Obdobný obraz bez akantocytózy mohou vyvolat hypobetalipoproteinémie. Velmi vzácnou je **alipolipoproteinémie apoA** (Tangierská choroba) se stěhovavými polyneuropatiemi a často ptózami a oftalmoplegií (6). Z polygenních poruch je zejména u **familiární kombinované hyperlipidémie (FKH)** popsán častý výskyt cévních mozkových příhod. Sami jsme pozorovali vysoké procento výskytu FKH v rodinách osob, které prodělali ischemickou CMP ve věku do 55 let (18).

Onemocnění spojená s procesem aterogeneze

Vývoj a výzkum klinické a molekulární genetiky ukázal, že etiologie aterosklerózy je velmi různorodá a komplikovaná, je vyvolávána mutací celých skupin genů a současně výrazně ovlivňována zevními faktory. Poruchy lipidového metabolismu jsou jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů ischemické choroby srdeční (ICHS) a předčasné aterosklerózy vůbec. Aterogenní význam jednotlivých tříd lipoproteinů se liší. Aterogenita celkového cholesterolu (C-CH) je dána především množstvím LDL částic. Jejich aterogenní význam LDL je závislý na jejich koncentraci, ale také na kvalitativních vlastnostech. Především oxidativní modifikace LDL (ox-LDL) navozuje endoteliální dysfunkci s následnou zvýšenou propustností endotelu pro lipoproteiny a buněčné elementy do subendoteliálních prostor. Výrazně aterogenní subpopulací jsou malé, husté LDL částice. Řada studií také ukazuje význam rizika apolipoproteinu B (apoB), který se jeví lepším ukazatelem rizika ICHS než hodnoty LDL-CH i non-HDL-CH. Jednoznačně je dnes již akceptován aterogenní význam triglyceridů a lipoproteinů bohatých na triglyceridy. Jejich zvýšená koncentrace vede ke snížení HDL cholesterolu a snížení efektivnosti reverzního transportu CH. Hypertriglyceridemie je doprovázena změnami protombogenními a antifibrinolytickými a je také nejvýraznějším rysem diabetické dyslipidémie, která se významně podílí na několikanásobně vyšší mortalitě diabetiků na ICHS a další klinické manifestace aterosklerózy. Role apoE již byla a bude i dále zmíněna. Dalším rizikovým faktorem aterosklerózy je lipoprotein (a) – Lp(a). Jde o faktor s přísnou genetickou vázaností, jehož vyšší koncentrace byly popsány v řadě studií u osob s ICHS i ischemickou cévní mozkovou příhodou (iCMP) (15).

Cévní mozkové příhody (CMP)

Při komplexním pohledu reprezentují cévní mozkové příhody multifaktoriální polygenní

onemocnění, u kterého je role environmentálních faktorů dosud lépe definována. Genetické aspekty jsou předmětem rozsáhlého výzkumu a nejvýznamnější roli z tohoto pohledu zřejmě hraje apoE4 (16, 17). Pokud se týká konkrétního vlivu abnormalit spektra plazmatických lipidů je, na rozdíl od ICHS, tento vztah daleko komplikovanější. Vzhledem k tomu, že jsou iCMP značně heterogenní skupinou a tato okolnost nebyla v řadě studií patřičně akceptována, byly výsledky výzkumu v tomto směru značně variabilní. Ve vztahu k aterosklerotickému postižení magistralních mozkových tepen vykazovaly některé studie úzký ztaz k vyšším hladinám apolipoproteinu B a LDL cholesterolu, jiné k hodnotám LDL-CH a triglyceridů a další k nízké hladině HDL-CH. V roce 2001 byly zveřejněny dosud nepřesvědčivější výsledky, které přinesla studie NOMASS (*The Northern Manhattan Stroke Study*), která při hodnocení zohledňovala jak jednotlivé subtypy iCMP, tak etnické rozdíly. V průběhu pětiletého trvání studie bylo prokázáno, že vyšší hladina HDL cholesterolu redukuje riziko ischemického iktu. Tento protektivní efekt se projevil u všech etnických skupin, byl signifikantní zejména u starších nemocných nad 75 let a u aterosklerotického subtypu iktu (10). Obdobné výsledky prokázaly závěry studie ARIC (*The Atherosclerosis Risk in Communities Study*). V závěrech této studie je zmíněn poměrně ostrý kontrast mezi vlivem lipidového profilu u ischemické choroby srdeční a iCMP. Je vyslovena domněnka, že buďto v patogenezi iCMP nemají vliv klasické mechanismy aterogeneze nebo je efekt plazmatických lipidů podstatně odlišný zejména u intrakraniálních mozkových tepen (11). Rozdíly v lipidovém profilu iCMP s postižením velkých a malých mozkových tepen prokazují další práce (13). Přes tyto stále rozporuplné výsledky studií si v posledních letech lipidy získaly své místo mezi rizikovými faktory cévních mozkových příhod a jejich vliv, ať již přímý či nepřímý, je akceptován (3). Významně k tomu přispěly výsledky hypolipidemické léčby statiny. Velké intervenční studie se statiny prokázaly, že hypolipidemická léčba vede ke snížení výskytu ICHS, snížení celkové i koronární mortality. U osob s ischemickou chorobou srdeční pak bylo dosaženo významného, cca 30% snížení výskytu cévních mozkových příhod a tranzitorních ischemických atak. Potvrdila to řada metaanalýz i výsledky regresních ultrazvuko-

vých studií dokumentujících účinek statinů na karotickou aterosklerózu. Preventivní účinek statinů je zřejmě zprostředkovaný především snížením rizika koronárních příhod, a tím i snížením možnosti kardioembolických iktů. Dalším příznivým momentem je stabilizace aterosklerotických plátů v extrakraniálním i intrakraniálním úseku magistralních mozkových tepen a aorty, stabilizace plátů či příznivé ovlivnění endoteliální dysfunkce intrakraniálních tepen s následným zlepšením mozkové perfuze, účinky protizánětlivé a antitrombotické. Pod obdobným úhlem pohlížíme i na vztah dyslipidemií a určitých typů **vaskulární demence** a dalších cerebrovaskulárních nemocí souvisejících s procesem aterogeneze.

Závěr

Poruchy lipidové biosyntézy v CNS a metabolismu plazmatických lipidů významným způsobem zasahují již do embryonálního vývoje jedince, jsou původcem celé řady

vrozených malformací, neurometabolických a neurodegenerativních onemocnění, hrají roli v procesu aterogeneze. Závažnost klinických projevů je důsledkem podílu genetické výbavy a složky environmentální. Poruchy cholesterolové homeostázy se mj. podílejí např. i na nedonošenosti a nízké porodní hmotnosti, jsou v příčinné souvislosti s poruchami uzávěru páteřního kanálu. Osoby s tímto postižením jsou výrazněji ohroženy předčasnou aterosklerózou apod. Dynamický rozvoj výzkumu, zejména v posledním desetiletí přinesl celou řadu poznatků, které změnily pohled na široké spektrum neurologických chorob. V mnoha případech přineslo toto poznání jisté pozitivní terapeutické konsekvence. Přesto se v řadě oblastí pohybujeme v rovině hypotéz, které je nutné dále ověřovat.

Poděkování

MUDr. Petru Hlušíkovi, Ph.D.
za technickou spolupráci.

Literatura

1. Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol and misfolded proteins. *Lancet* 2004; 363: 1139–1146.
2. Cooper JL. Dietary lipids in the aetiology of Alzheimer's disease: implication for therapy. *Drugs Aging* 2003; 20(6):399–418.
3. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, et al. Prevention of a First Stroke. A Review of Guidelines and Multidisciplinary Consensus Statement From the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281: 1112–1120.
4. Herman GE. Disorders of cholesterol biogenesis: Prototypic metabolic malformation syndromes. *Hum Mol Genet* 2003; 12 (Spec No 1): 75–88.
5. Lachmann RH, te Vrugte D, Lloyd-Evans E, et al. Treatment with miglustat reverses the lipid-trafficking defect in Niemann-Pick disease type C. *Neurobiol Dis* 2004; 16(3): 654–658.
6. Mumenthaler M, Mattle H. Metabolické poruchy vyvolávající postižení mozku s dalšími neurologickými následky. In: Mumenthaler M, Mattle H. *Neurologie*. Grada publishing 1. vydání 2001: 236–249.
7. Nevšimalová S. Neurometabolická a neurodegenerativní onemocnění. in: Nevšimalová et al. *Neurologie*. Galén 1. vydání 2002: 259–263.
8. Nguyen K, Sigaudy S, Philip N. MCA/MR syndrome with hypocholesterolemia related to familial dominant hypobetalipoproteinemia. *Am J Med Genet*. 2003; 121A(2): 109–112.
9. Prieger FM. Cholesterol homeostasis and function in neurons of the central nervous system. *Cell Mol Life Sci*. 2003; 60(6): 1158–1171.
10. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Ischemic Stroke in the Elderly. The Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* 2001; 285(21): 2729–2735.
11. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, et al. Plasma Lipid Profile and Incident Ischemic Stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 2003; 34: 623–631.
12. Schiffmann R, Boespflug-Tanguy O. An update on the leukodystrophies. *Curr Opin Neurol* 2001; 14(6): 789–794.
13. Slowlik A, Iskra T, Turaj W, Hartwich J, Dembinska-Kiec A, Szczudlik A. LDL phenotype B and other lipid abnormalities in patients with large vessel disease and small vessel disease. *J Neurol Sci*. 2003; 214(1–2): 11–16.
14. Stark L, Lovgren-Sandblom A, Bjorkhem I. Cholesterol treatment forever? The first Scandinavian trial of cholesterol supplementation in the cholesterol-synthesis defect Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Intern Med*. 2002; 252(4): 314–321.
15. Vavrková H. Hyperlipoproteinemie; in Šimon J. a kol. *Epidemiologie a prevence ischemické choroby srdeční*. Grada Publishing 1. vydání 2001: 89–92.
16. Vavrková H, Vlachová I, Novotný D, et al. Polymorfismus apolipoproteinu E v rodinách osob s předčasnou ischemickou cévní mozkovou příhodou. *Čes a Slov Neurol Neurochir* 1998; 61/94(6): 296–302.
17. Venti M, Parnetti L, Gallai V. Genetics of ischemic stroke. *Clin Exp Hypertens* 2002; 24(7–8): 531–534.
18. Vlachová I, Vavrková H, Herzig R, et al. Výskyt familiární dyslipidémie v rodinách mladých osob po ischemické cévní mozkové příhodě. *Čes a Slov Neurol Neurochir* 2002; 65/98(1): 4–8.
19. Wanders RJ. Metabolic and molecular basis of peroxisomal disorders: a review. *Am J Med Genet* 2004; 126A(4):355–375.
20. Witch-Baumgartner M, Gruber M, Kraft HG, et al. Maternal E genotype is a modifier Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet* 2004; 41(8): 577–584.