

35. ŠERCLOVY DNY

MUDr. Radomír Taláb, CSc.

Neurologická klinika FN, Hradec Králové

Neurol. pro praxi, 2007; (8)6: 380–385

35. Šerclovy dny v Harrachově již tradičně upoutaly na 60 neurologů a příznivců neurovědy k setkání s tematikou tentokrát zaměřenou na současné možnosti medikamentózní léčby v neurologii. Pozornost upoutala zejména léčba bolestí hlavy, demyelinizačních a neurodegenerativních onemocnění obohacená o vlastní klinické zkušenosti. Za formální a obsahovou stránku abstrakt odpovídají autoři. Počet přednášek byl tentokrát ovlivněn blízkým se celostátním neurologickým sjezdem, ke kterému je zaměřen aktuálně veškerý přednáškový potenciál neurologů v celé České republice.

Těšíme se na setkání neurologů a specialistů spolupracujících oborů již v pořadí na 10. NEURO-SKI 2008 ve dnech 13.–15. března 2008 v Harrachově.

1. Léčba menstruační migrény a jiné hormonálně podmíněné migrény

Waberžinek G.

Neurologická klinika FN a LF,
Hradec Králové

Zhruba 60–70 % žen uvádí výskyt migrény v souvislosti s menstruací. Rozlišujeme:

1. pravé menstruační migrény (pouze ataky se začátkem 2 dny před až 3 dny po začátku menstruace,
2. migrény asociované s menstruací – migréna během menstruace a kdykoliv mimo období menstruace,
3. premenstruační migrény s typickými symptomy premenstruačního syndromu – 7 dnů až 2 dny před krvácením.

Léčba atak menstruační migrény se neliší od běžné akutní léčby, ataky jsou většinou těžké a málo ovlivnitelné. Většinou je proto lékem volby některý triptan (např. Imigran, Zomig, Relpax).

Profylaxe menstruační migrény ve smyslu „miniprofylaxe“ se řídí podle pravidelnosti cyklu, užíváním antikoncepce či hormonální substituce.

U menstruační migrény s pravidelným cyklem aplikujeme 4 dny před a 4 dny po začátku krvácení perkutánně či transdermálně estrogen (estrogenová substituce) nebo podáváme první až sedmý den menstruace Naproxen nebo jiný NSA 2krát denně. Účinná je i miniprofylaxe frovatriptanem nebo nara-triptanem (např. 5 dní 2x1 tbl.).

Osvědčilo se i kontinuální perorální antikoncepce, nebo podávání Tamoxifenu či Danocrinu.

U žen s nepravidelným cyklem aplikujeme NSA (např. Naproxen 2x500 mg) první až sedmý den menstruace nebo zvyšujeme přechodně dávky chronické profylaxe.

2. Léčba rezistentních a chronických bolestí hlavy

Waberžinek G.

Neurologická klinika FN a LF,
Hradec Králové

Od roku 1999 bylo na Neurologické klinice FN HK léčeno ambulantně či za hospitalizace 146 pacientů (116 žen a 30 mužů) s rezistentními chronickými bolestmi hlavy třídenní detoxikační Raskinovou kúrou v modifikaci autora (infuze co 8 hodin 3 dny, fyziologický roztok 250 ml + metoclopramid 10 mg + diazepam 5–10 mg + dexametazon 8 mg i. v.). Ve většině případů bylo zjištěno nadužívání analgetik či ergotaminu.

U 94 % pacientů došlo k vymizení bolestí hlavy během několika dnů a následně ke snížení četnosti a intenzity bolestí hlavy.

V současné době není dihydroergotamin v injekční formě na trhu. Pro prokázané výborné efekt valproátu při i. v. aplikaci u záchvatů migrény jsme podávali u chronických a rezistentních forem bolesti hlavy valproát 3 dny po 6 či 8 hodinách v dávce 1 200 mg/24 hodin. Náš soubor čítá v současné době 40 nemocných.

Efekt této léčby byl srovnatelný s výše uvedenou léčbou podle Raskina. Podrobnější rozbor souboru včetně rozboru hladin valproátu vyžaduje delší čas, poté bude připraven k publikaci. Důležitými předpoklady pro přetrvávání efektu je nastavení adekvátní chronické profylaxe a dodržování zákazu nekontrolované medikace analgetik a ergotaminu.

3. Zvláštnosti bolestí hlavy ve vyšším věku

Waberžinek G.

Neurologická klinika FN a LF,
Hradec Králové

Stárnutí není jistě velká zábava, ale má to i své výhody: např. tu, že bolesti hlavy jsou méně časté než v mladém věku. U mladých osob jsou bolesti hlavy jedním z nejčastějších symptomů, u starších mužů jsou na desátém a u starších žen na čtrnáctém místě výskytu.

Většina bolestí hlavy ve věku nad 60 let je benigní (migréna, cluster headache, tenzní bolesti hlavy) a tvoří 66 % všech bolestí hlavy (u mladých 90 %!), zbytek je sekundárního a často závažnějšího původu.

Hlavní problémy v diagnostice a léčbě bolesti hlavy ve vyšším věku jsou:

Často atypický průběh benigních bolestí hlavy.

Včasná diagnostika systémových onemocnění a intrakraniálních lézí.

Větší výskyt různých komorbidit a redukováná tolerance vůči běžné medikaci.

První záchvat migrény po 50. roce života je vzácný (do 2 %) a vyžaduje vždy CT resp. MRI vyšetření. Závažným problémem je podobnost aury a TIA (aury se pozvolna vyvíjí a příznaky často mění lokalizaci). Ve věku nad 50 let je varovným signálem výskyt bolesti hlavy po námaze a výskyt silných bolestí hlavy poprvé v životě.

Cluster headache je třeba rozlišit od neuralgie trigeminu (rozdílné léčebné postupy), temporální arteritida s intenzivní hemikranií se vyskytuje ve věku 70 let desetkrát častěji než ve věku 50 let. Bolesti hlavy se časem stávají každodenními, jsou velmi intenzivní a typický je lokální nále z zvýšení sedimentace. Bez léčby oslepne až 50 % nemocných z poškození zrakového nervu.

Intrakraniální expanze (gliomy, meningeomy, metastázy, subdurální hematomy aj.). Je typické, že tyto bolesti hlavy jsou nespecifické, nejsou doprovázeny nevolnostmi a zvracením.

Ischemické léze mozku způsobují v 25 % v karotickém a v 50 % ve VB řečišti nespecifické bolesti hlavy, většinou nevelké intenzity a vyskytující se denně na několik hodin. Často se vyskytují dříve než další vážnější příznaky.

Intrakraniální hemoragie a subarachnoidální krvácení mají typický průběh.

Cervikální spondylóza je příčinou cervikogenních bolestí hlavy, které jsou trvalé, hlavně occipitální, zhoršují se pohybem hlavy. Nález spondylózy na C páteři je prakticky endemický a neopravňuje nás

k nečinnosti při hledání příčiny bolesti hlavy u starších osob.

Bolesti hlavy polékové jsou ve vyšším věku velmi časté, jsou to bolesti tupé, difuzní někdy pulzující. Hlavní léky způsobující bolesti hlavy: nitroglycerin, dipyridamol, reserpin, antiarytmika, antiparkinsonika (levodopa, amantidin), benzodiazepiny, barbituráty, kofein, indometacin, blokátory histaminu 2, ranitidin, bronchodilatátory (aminofyllin, theofyllin), některá antibiotika.

Vzácné jsou tzv. „hypnic headache“. Vyskytují se pouze u osob starších 60 let, častěji u žen. Bolesti hlavy probudí nemocného v určitou noční dobu (pokles melatoninu?), trvají až jednu hodinu, jsou oboustranné a opakují se téměř každou noc. Léčbou volby Lithium 300–600 mg před spaním, Melatonin.

4. Moderní léčba deprese

Tůma I.

Psychiatrická klinika FN a LF UK,
Hradec Králové

Přechodné pocity smutku a rozlady jsou běžnou součástí životní zkušenosti. V psychologické normě se jedná o přiměřené a pochopitelné adaptační odpovědi na stres, nezdar, pocit frustrace nebo například ztrátu blízkého člověka. Od těchto psychofyzilogických stavů je nutné odlišovat patologické změny nálady – depresivní poruchy. Těžká depresivní epizoda může závažně narušovat myšlení (depresivní bludy) a vnímání nemocného (halucinace) a nabývat tak úrovně psychotické poruchy se sníženou schopností porozumět reálnému světu. Deprese patří k nejčastějším duševním poruchám. Celoživotní riziko depresivní poruchy je 4,9%. Měsíční prevalence se pohybuje mezi 5% a 7%. U nemocných, kteří trpí tělesnými nemocemi, je prevalence výskytu depresivní poruchy větší (22–33% nemocných s maligním nádorovým onemocněním, 33% nemocných po cévní mozkové příhodě, 45% pacientů po infarktu myokardu). Ženy trpí depresemi přibližně dvakrát častěji než muži. Deprese je život ohrožující onemocnění. 15% nemocných v depresivní poruše ukončí život sebevraždou. Antidepresivní účinnost většiny užívaných antidepresiv je spojena se zajištěním větší biologické dostupnosti monoaminů na centrálních synapsích. Biologická podstata deprese je spojena s molekulárními ději na synaptické membráně a s přenosem signálu, který v konečné fázi ovlivňuje genovou expresi, neuronální plasticitu a neoneurogenezi. K dalším biologickým léčebným postupům patří elektrokonvulzivní terapie, používaná u těžkých farmakorezistentních depresí nebo při kontraindikaci podání antidepresiv. Je metodou volby při těžkých depresích v těhotenství. Mezi experimentální léčebné postupy patří repetitivní transkraniální magnetická stimulace, hluboká mozková

stimulace (především subgenuální část cingula) a stimulace nervus vagus.

5. Optimalizace léčby RS:

Nová formule přípravku Rebif

Taláb R., Vališ M.

MS centrum, Neurologická klinika FN
a LF, Hradec Králové

Optimalizace léčby roztroušené sklerózy (RS) předpokládá rychlou, včasnou a správnou diagnostiku, která je v posledních letech determinována McDonaldovými diagnostickými kritérii (2001), která byla revidována odborným panelem a publikována v roce 2005 (Polman). Zásadní změnou se stal předpoklad simplifikace kritérií s cílem maximálně urychlit diagnostický proces s následnou možností časného zahájení adekvátní optimální léčby. Podmínkou však bylo zachování stupně senzitivity a specifity diagnostiky RS se zvláštním zřetelem na klinicky izolovaný syndrom (CIS), jehož časná léčba patří mezi základní předpoklady optimalizace léčby RS a vychází z jeho prediktivní hodnoty pro vývoj klinicky definitivní RS.

Dalším předpokladem optimalizace léčby je adekvátní léčebný protokol a léčebný přípravek. Pro relaps/remitentní formu RS v současnosti existuje v první léčebné linii skupina léčivých přípravků ovlivňujících onemocnění – RS, tzv. DMD (disease modifying drugs), kam se aktuálně řadí interferony-beta, glatiramer acetát, mitoxantron a natalizumab. Postavení posledního z nich z hlediska zařazení do této skupiny je diskutováno a zdá se neadekvátní vzhledem k prokázané účinnosti.

K optimalizaci léčby může přispět také vývoj a aplikace moderních technologií výroby léčivých přípravků, jako jsou nové rekombinantní DNA technologie produkující vysoce purifikované proteiny, které jsou identické nebo velmi podobné endogenním proteinům. Jejich molekuly jsou až 1 000× větší než molekuly standardních léků a rozdělují se do 9 kategorií:

- hematologické faktory
- trombolytika
- inzuliny
- hormony
- hemopoetické růstové faktory
- interferony (IFNs) a interleukiny (ILs)
- vakcíny
- monoklonální protilátky (mAb)
- ostatní bio-léčiva (buněčná, genová a inteferující RNA léčba).

IFN-beta (Rebif 44) – nová formule (RNF) – je vyráběna novou technologií.

Ve srovnání s původní formulí je zbavena lidského sérového albuminu (HSA) a vyráběna je bez fetálního bovinního séra. Nejprve byl RNF testován

na zvířecím modelu a následně v klinických studiích (fáze IIIb). Ukazuje se, že RNF má lokální reakce v místě s.c. aplikace téměř trojnásobně redukovány ve srovnání s dřívější formulí Rebifu 44 (30,8% vs. 85,8%). Došlo k prokazatelnému zlepšení imunogenicity, 19% proti 44% v imunogenitním profilu včetně nižšího titru neutralizačních protilátek (Nabs) ve srovnání s dřívější formulí Rebifu®. Rovněž v parametru klinické účinnosti se ukazují pokles relaps/rate o 61% v průběhu 96 týdnů trvající klinické studie, naopak početně se v totožném období zvětšila skupina nemocných bez relapsů a bez progresu disability.

Nové DNA rekombinantní technologie mohou přispět k vývoji dalších nových léčivých přípravků (monoklonální protilátky – mAbs), které mohou pozitivně ovlivnit optimalizaci léčby u RS.

6. Perorální terapie RS – výsledky klinických studií s cladribinem

Kovářová I.

Neurologická klinika VFN a 1. LF UK,
Praha

Roztroušená skleróza je nejčastější neurologická příčina invalidity mladých dospělých.

Léky první volby, Interferony beta a Glatiramer acetát, jsou pouze v parenterální aplikační formě. Na trhu dosud není perorální ekvivalent léků první volby.

Kladribin je purinový nukleosidový analog, intracelulárně se fosforyluje, inkorporuje do DNA a působí kumulaci zlomů, dále působí depleci nikotidin adenin nukleotidu a navozuje apoptózu buňky. Je účinný na buňky v klidové i v dělicí fázi.

Nejvýznamější cílová skupina buněk jsou lymfocyty, hlavně subpopulace nesoucí znak CD4+. Má nízkou toxicitu k ostatním tkáním. Efekt je závislý na kumulativní dávce, maximální snížení počtu lymfocytů je v šestém měsíci po podání.

Klinické studie s parenterálně, intravenózně a subkutánně podávaným Kladribinem fáze II. byly provedeny v r. 1996, 1999 a 2000 a zahrnovaly pacienty se všemi formami RS.

Kumulativní dávky Kladribinu byly od 1,75 mg/kg a rok až po 7 mg/kg a rok. Studie prokázaly signifikantní klinický efekt, došlo ke snížení počtu relapsů, zvýšení počtu pacientů bez relapsu, snížila se progres EDSS, snížil se počet GD+ lézí na MRI až o 92% oproti placebo skupině. Na základě těchto výsledků byla vyvinuta perorální forma aplikace Kladribinu. Nyní zkoušen ve 2 klinických studiích, fáze III.

V obou studiích je Kladribin podáván v pětidených cyklech, 2 nebo 4 následující měsíce v kalendářním roce.

CLARITY – Kladribin v monoterapii u relaps-remitentní RS. Zařazeno 1 348 pacientů, byly rozděleny

do 3 ramen – placebo, nízká kumulativní dávka Kladribinu 3,25 mg/kg/2 roky a vysoká kumulativní dávka 5,25 mg/kg/2 roky.

ONWARD – Kladribin jako add – on terapie s IFN beta, všichni pacienti jsou léčeni IFN beta, jedna skupina užívá nízkou kumulativní dávku Kladribinu 3,5 mg/kg/2 roky, druhá skupina vysokou kumulativní dávku 5,25 mg/kg/2 roky, třetí skupina k INF užívá placebo.

Primárním cílem studií je vyhodnocení efektu léčby, sekundárním cílem je sledování progresu EDSS, MRI parametrů a tolerabilita terapie.

Kladribin jako první perorální preparát prokázal účinnost a bezpečnost v monoterapii relaps-remitentní RS a v add – on terapii s IFN beta. Výhodou je pohodlná aplikace – 10 nebo 20 dnů v roce a dobrá tolerance léčby.

Může být využit v monoterapii i v kombinovaných režimech léčby s preparáty první volby, výhodou je rozdílný mechanismus účinků.

7. Nové možnosti farmakoterapie Parkinsonovy nemoci

Vališ M., Taláb R.

Neurologická klinika FN a LF UK, Hradec Králové

Parkinsonova nemoc (PN) vzniká dle klasické definice na podkladě neuronální ztráty v pars compacta substantiae nigrae s následným snížením syntézy dopaminu. Braakova teorie z roku 2002 představuje PN jako plynule progresivní neurodegenerativní proces, který postupně postihuje řadu mozkových systémů. Teorie je založena na průkazu postupného predilekčního poškození mozku nitrobulbárními inkluzemi obsahující synuklein (Lewyho neurity a tělíčka) v šesti stádiích, a to od prodloužené míchy až po neokortex. V terapii PN nastal zlom po zavedení levodopy (L-dopa), kdy se zvýšila průměrná doba přežití na 14 let z 8. L-dopa je doposud nejúčinnějším lékem a zlatým standardem v léčbě PN. Pro nejpokročilejší formy je již dostupná v gelové formě s kontinuální podáváním do perkutánní gastrostomie (Duodopa). Agonisté dopaminových receptorů jsou slabší než L-dopa, ale jejich užití prokazatelně snižuje výskyt pozdních hybných komplikací a předpokládá se také jejich určitý neuroprotektivní efekt. V krátké době bude na našem trhu dostupná retardovaná forma ropinirolu (Modutab) a náplastová forma rotegotinu (Neupro). Inhibitory katechol-O-metyltransferázy (entacapone a tolcapone) na periférii tlumí odbourávání L-dopy a zvyšují množství levodopy procházející hematoencefalickou bariérou. Jejich preskripce je prozatím vyhrazena pro pokročilé stupně onemocnění. Velmi efektivní a dobře snášený je kombinovaný preparát entacaponu s L-dopou (Stalevo). Antagonisté glutamátových receptorů (amantadin)

a inhibitory monoaminoxidázy B-selegilin + již dostupný inhibitor II. generace rasagilin (Azilect) jsou pomocnými léky s mírným efektem na projevy PN. V závěrečných fázích klinického zkoušení jsou nové přídatné léky k L-dopě a dopaagonistům. Velmi nadějný se jeví Safinamide, orální dopaminový modulator a látka E2007 – AMPA receptorový antagonist. Neurochirurgická lezionální terapie (pallidotomie) je v poslední době zatlačena do pozadí velmi efektivní metodou hloubkové mozkové neuromodulační stimulace. Neurotransplantace kmenových buněk je slibnou metodou do budoucnosti. Spheramine je aktuálně nejnadějnější léčba, která využívá implantace lidských buněk pigmentového epitelu sítnice do mozku.

8. Kanabinoidy – budoucnost terapie neurologických onemocnění?

Bednář M., Waberžinek G.

Neurologická klinika FN a LF, Hradec Králové

Léčiteléské užití *Canabis sativa* (konopí seté) je prastaré, první zmínky o něm pocházejí z Číny, z období kolem r. 2800 př. n. l. Více než sto let se v obdobné literatuře objevují klinická pozorování příznivého efektu kouření marihuany na některé symptomy u neurologicky nemocných. Léčebné užití *Canabis* („medicinská marihuana“) je v České republice dle současné legislativy nezákonné přesto, jak ukazují průzkumy z posledních let, je poměrně běžné u vybraných skupin nemocných (roztroušená skleróza, Parkinsonova nemoc).

Dle současných poznatků *Canabis* obsahuje více než 600 aktivních chemických substancí, z toho nejméně 60 kanabinoidů, látek, které jsou odpovědné za psychotropní, a také uvažované terapeutické účinky. V r. 1964 byl z *Canabis* izolován hlavní účinný kanabinoid – delta9-tetrahydrokanabinol (THC). V 90. letech bylo potom potvrzeno farmakologické působení na specifický kanabinoidní receptorový systém, když byly identifikovány dva typy kanabinoidních receptorů – CB1 (neurogenní, zejména v kortexu, striatu, hipokampu a mozečku) a CB2 (na imunokompetentních buňkách). Jedná se o transmembránové receptory, které prostřednictvím endogenních kanabinoidních ligandů ovlivňují funkci vápníkových a draslíkových kanálů a podílejí se tak na regulaci řady neurotransmiterových systémů ve více oblastech nervového systému (většinou inhibiční působení).

Až v posledních několika letech jsme svědky systematického preklinického a klinického farmakoterapeutického výzkumu u kanabinoidů. Hlavní pozornost je zaměřena na potenciální terapeutický efekt u roztroušené sklerózy (na spasticitu, bolest, tremor), u Parkinsonovy nemoci (zejména na redukci dyskínez, u neuropatické bolesti, na antikonvulzivní

efekt, je sledován možný neuroprotektivní potenciál. S ohledem na zdravotní rizika kouření se hledají nové způsoby aplikace. K dispozici jsou také již synteticky připravené kanabinoidy. Kanabinoidy jsou obecně dobře snášeny, přesto se předpokládá při dlouhodobém užívání možnost nežádoucích účinků, zejména psychických (závislost, poruchy kognitivních funkcí, afektivní poruchy, psychotické příznaky).

Vedoucí úlohu v oblasti klinického výzkumu terapeutického využití kanabinoidů dnes představuje anglická GW Pharmaceuticals plc., která řídí řadu dvojité slepých a placebem kontrolovaných klinických studií, z nichž některé již proběhly anebo právě probíhají i v České republice, také na pracovišti autorů sdělení.

Kanabinoidy představují v současnosti nepochybně perspektivu medicínského využití, také v neurologii. K posouzení jejich skutečného účinku a případných rizik však bude potřeba ještě více informací z právě probíhajících a budoucích podrobných studií.

9. Léčba RSM v dětském věku

Talábová M., Taláb R., Šerclová L.

Neurologická klinika FN a LF, Hradec Králové

RSM dětského věku tvoří 2–5% z celé populace pacientů s roztroušenou sklerózou. Podle věku se dělí na časné infantilní, infantilní a juvenilní RSM. Častěji bývá polysymptomatická a rozlišujeme 4 klinické formy: CIS (klinicky izolovaný syndrom), relaps-remitentní (R/R), sekundárně-progredientní (S/P), primárně-progredientní (P/P). Diagnostika se opírá o McDonaldova kritéria. O prognóze RSM dětského věku je velmi málo informací, obecně platí, že má méně progresivní průběh, ale vyšší relaps rate (RR) s rychlejší úpravou neurologického deficitu. Významně ovlivňuje kvalitu života (QoL) již v mládí, proto se nejedná o onemocnění s benigním průběhem.

Terapie je založena především na léčbě atak, vzácně je podávána kontinuální imunosuprese (IS) azathioprinem. Chronická kortikoterapie není u dětí indikována pro vysoké riziko nežádoucích účinků. Standardní terapie ataky představuje aplikaci IVMP v dávce 3–5 g, při neúčinnosti jsou lékem volby plazmaferéza nebo IVIG. V současné době je snaha o co nejrychlejší zahájení terapie DMD i u dětských pacientů. Tato léčba je u dětí velmi dobře tolerována s minimem nežádoucích účinků. Nedílnou součástí léčby RSM je symptomatická terapie a zohlednění psychosociálních aspektů.

Kazuistika pojednává o 13leté dívce s negativním předchorem, u které došlo ve 12 letech k vývoji víceložiskové léze CNS. Paraklinickými vyšetřeními (MR, CSF, VEP) byla potvrzena diagnóza RSM a ihned zahájena terapie IVMP v dávce 3 g s efek-

tem. V následujících 8 měsících prodělala celkem 6x relaps, vždy v koincidenci s infektem. První 3 ataky jsme přeléčili IVMP (vždy 3g), od 4. ataky zahájena kontinuální p.o. imunosuprese azathioprinem. Při 5. relapsu byla podána plazmaferéza (5x) s výraznou regresí neurologického deficitu. Zatím poslední (6.) ataka přeléčena IVIG s následným pokračováním terapie IVIG v intervalu 1x měsíčně. 10 měsíců od klinické manifestace byla vzhledem k vysoké aktivitě nemoci zahájena terapie DMD-Copaxone inj. s.c. Pacientka zvládla autoaplikaci injekčního preparátu dobře a zatím nebyly zaznamenány žádné komplikace (lokální ani celkové). Na této kombinované terapii (DMD, IVIG, IS) došlo ke stabilizaci stavu, dívka je bez funkčního deficitu v neurostatu a pokračuje v povinné školní docházce (8. třída).

10. Mozeček – terra incognita

Zumrová A., Schwabová J.

Klinika dětské neurologie 2. LF UK

a FN Motol, Praha

Neurogenetické centrum 2. LF UK

a FN Motol, Praha

Motto:

„V protikladu s velkým mozkem ... zůstává mozeček zahalen lehkým a provokujícím tajemstvím...“

Ray S. Snider

Department of Neurology, Columbia University,
New York, 1958

Téměř padesát let po tomto výroku nemůžeme než souhlasit – přes obrovský pokrok experimentálních i klinických oborů medicíny zůstávají mnohé funkce mozečku dosud ne zcela přesně popsány a zmapovány a v současné době zde dochází přímo k exponenciálnímu nárůstu nových poznatků. Vědecké výzkumy upřesňují i data fylogenetického i ontogenetického vývoje.

Mozeček se jako nová struktura nervové soustavy objevuje zřejmě před 500 milióny let v kambriu, u kruhoústých jako ploténka, jež přijímá informace týkající se rovnováhy z akusticko-laterálních jader prodloužené míchy (archicerebellum, vestibulární mozeček = vestibulocerebellum). Později tvoří tato část mozečku u ptáků a savců tzv. lobus flocculonodularis. Před 142–65 milióny let vzniká u žralokovitých ryb paleocerebellum (spinální mozeček = spinocerebellum). Je pak hlavní částí mozečku u ryb, plazů a ptáků. U savců se před 65–55 milióny let objevuje nová struktura – neocerebellum (korový mozeček). Tvoří jej dvě mozečkové hemisféry na povrchu s trojvrstevnou šedou kůrou. U savců má mozeček a mozečková kůra rozsáhlé reciproční spoje s neokortexem. Zajímavé jsou práce antropologické, které upozorňují na „rychlý“ rozvoj mozkovny právě v oblasti zadní jámy u předchůdců člověka v pliocénu a pleistocénu a spojují

ho s rozvojem deklarativních a procedurálních funkcí této struktury.

Během vývoje člověka nacházíme základ mozečku, rhombencefalon už koncem 1. intrauterinního měsíce života. Ten se dále diferencuje a narůstá, aby se ve 3. měsíci mohla objevit příčná fissura posterolateralis, která odděluje fylogeneticky nejstarší vestibulocerebellum. Do přední části mozečkového základu se zanořují axony buněk z míchy a vytvářejí základ spinocerebella. O něco později se vytvoří v této přední části další zářez, fissura prima, která ji rozdělí na lobus anterior a posterior. Do lobus posterior vrůstají nakonec axony buněk z nuclei pontis, napojené na axony korové, a dají tak základ pontocerebellu (kortikocerebellu). Růstem postranních částí a jejich rýhováním v intrauterinním 5. měsíci vznikají hemisféry mozečku. Další proces zahrnuje prorůstání řady kortiko-ponto-cerebellárních projekcí, což vede k funkčně komplikovanému dělení mozečku se střídajícími se oblastmi vlivu kůry, míchy a vestibulárního aparátu. Poslední genetické výzkumy ukazují, že ke správnému růstu a zrání mozečku je potřeba správná funkce stovek genů, jejichž počet není zatím zdaleka konečný. Příkladem je například Rettův syndrom, u kterého byla prokázána ve vývoji nedostatečná arborizace Purkyňových buněk.

Mozeček je zapojen paralelně k ascendentním i descendentním motorickým drahám a má úlohu komparátoru, tedy nalézá disproporci mezi právě existující polohou (informován z míchy a vestibulárního aparátu) a novým stavem, do kterého chce organizmus „dostat“ mozková kůra (informován kortiko-ponto-cerebellárním spojením). Nalezený rozdíl mezi „existujícím“ a „chtěným“ opraví mozeček tak, aby byl časově i výkonnostně sladěn s již existujícím stavem, nebo s právě probíhajícími motorickými povely či reflexy nižších motorických center. Mozečková aferentace probíhá mimo naše vědomí, eferentní vlivy mozečku nemůžeme volně řídit. Každému volnému pohybu předchází tok impulsů v dráze kortiko-ponto-cerebellární, následovaný zvýšeným přívodem impulsů v dráze cerebello-talamo-kortikální (do motorické kůry), a teprve potom se objevují signály v pyramidové dráze, které zamýšlený volný pohyb uskuteční (v součinnosti s kmenovou motorikou, která je pod současným vlivem mozečku). Mozečkové funkce dozrávají ještě dlouho postnatálně, nejčastěji se udává, že až do 6. roku věku dítěte.

Spinocerebellární syndrom jako výraz poruchy funkce mozečku a jeho dostředivých a odstředivých drah zahrnuje poruchu kontroly volných pohybů včetně pohybů očních bulbů a artikulace, poruchu udržování rovnováhy, poruchu reflexní regulace svalového tonu a v neposlední řadě i poruchy v oblasti poznávacích funkcí a emotivity. Posledně zmiňované byly do mozečkové symptomatologie zahrnuty poměrně nedáv-

no (Schmahmann a Shermanová 1998) na základě klinických pozorování, nicméně další práce založené např. na funkčních zobrazovacích metodách, či třeba retrográdním transneuronálním transportu HSV1 je potvrzují a ukazují další prostor pro biomedicínský výzkum. Těsné propojení klinických pozorování s laboratorními metodami (včetně buněčné a molekulární biologie a genetiky) snad v budoucnu umožní odhrnout „lehké a provokující tajemství“, na které upozornil už téměř před padesáti lety Ray S. Snider.

Podporováno VZ FNM 0064203-6505.

11. Jak objektivizovat mozečkovou a zadněprovazcovou symptomatologii?

Aneb první zkušenosti s objektivizací cerebelárního syndromu a zadněprovazcové symptomatologie metodou baropodometrie/stabilometrie

Schwabová J.¹, Zumrová A.¹, Zedka M.¹, Klofáč V.², Heřman P.³

¹Klinika dětské neurologie, 2. LF UK

a FN Motol, Praha

²Ergon a.s., Praha

³Ústav biofyziky, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Spinocerebelární ataxie (SCA) jsou širokou heterogenní skupinou chorob začínajících v dětském i dospělém věku. Současný pokrok v DNA diagnostice umožňuje sice u části dědičných ataxií verifikovat diagnózu, avšak diferenciální diagnostika neurologického syndromu „spinocerebelární ataxie“ zůstává složitá a zahrnuje skupinu více než 200 dědičných i nedědičných nozologických jednotek, jejichž klinický obraz je velice uniformní.

I když je v současné době dostupná řada elektrofyziologických i zobrazovacích metod k zacílení diferenciální diagnostiky, zůstává klinický obraz a jeho dynamika důležitou součástí vyšetřování. Přitom jsou cerebelární a zadněprovazcové symptomy popisovány v objektivním neurologickém nálezu pouze verbálně a pokusy o přesnější kvantifikaci obtíží na základě speciálních testů mozečkových funkcí problém neřeší, protože se jedná o testy popisné – tedy do značné míry subjektivní, nepřesné a v konečném důsledku i špatně srovnatelné. Vzhledem k nejčastějšímu prvnímu příznaku – poruše stability a poruše chůze, jsme k objektivizaci této symptomatologie zvolili baropodometrii a stabilometrii.

Baropodometrie je neinvazivní metoda založená na principu senzorů snímajících tlak, která poskytuje možnost analýzy dat tlakových vzorců na ploše nohy u zátěže statické či dynamické; tedy vsedě, ve stoji i během chůze. Výsledek dává informaci o rozložení izopresorických zón v konkrétním čase, o po-

zici těžiště plosky nohy během kroku, o distribuci tlaků na plosce nohy v každém momentu i v každé fázi kroku.

Stabilometrie je neinvazivní metoda založená na transformaci mechanických oscilací „centre of pressure“ (COP) do elektrických signálů, přičemž COP reprezentuje místo působení reaktivní síly podložky. Vyšetření je prováděno pod kontrolou i bez kontroly zraku, vestoje na jedné a obou ploskách nohou.

Prezentujeme naše první výsledky a zkušenosti z klinického využití těchto metod v objektivizaci neurologického nálezu pacientů s verifikovanou autosomálně dominantní spinocerebelární ataxií a ataxií Friedreichovou a srovnáváme je se zdravými kontrolami.

Vzhledem k malému počtu dosud vyšetřených pacientů nemůžeme zatím předložit statisticky podložené závěry. Prvé zkušenosti však svědčí pro užitečnost baropodometrie a stabilometrie při objektivizaci stavu ataktického pacienta, a to i přes multifaktoriální vlivy na stabilitu a lokomoci (kromě lokomočního aparátu, nervového systému, také únava, psychický stav, prostředí apod.) a předpokládáme, že by tyto metody mohly doplnit neurologický vyšetřovací protokol pro spinocerebelární symptomatiku.

Podporováno VZ FNM 0064203-6505.

12. Poškození n. femoralis a n. obturatorius při gynekologických operacích

Matulová H.

Neurologická klinika FN a LF, Hradec Králové

Medika s. r. o., Hradec Králové

Autorka prezentuje vlastní pozorování iatrogenních lézí n. femoralis, které vznikly pravděpodobně tlakem retraktoru, a léze n. obturatorius, kdy byl nerv zřejmě poškozen při exenteraci uzlin v malé pánvi.

V letech 2005–2007 v souvislosti s gynekologickou operací byla v EMG laboratoři Neurologické kliniky FN HK potvrzena poškození n. femoralis u 4 žen, z toho 1x oboustranné a 3x jednostranné, a u 1 ženy jednostranná léze n. obturatorius. Jednalo se o ženy ve věku 41 až 51 let, 3 absolvovaly abdominální hysterektomii dle Pfannenstiela a 1 pacientka abdominální hysterektomii z dolní střední laparotomie, vždy pro myomatózní uterus (v případě následného vzniku parézy n. femoralis). K jednostrannému poškození n. obturatorius došlo u 1 nemocné po radikální operaci dle Wertheima–Meigse (abdominální hysterektomie s exenterací uzlin) pro středně diferencovaný karcinom děložního čípku.

V klinickém nálezu u poškození n. femoralis dominovala hypotonie a paréza m. kvadriceps femoris, hypo až areflexie patelární, hypostézie na přední

ploše stehna a vnitřní ploše bérce. U ojedinělé léze n. obturatorius byla zjištěna paréza adduktorů stehna a typická hypostézie na vnitřní ploše stehna. Při prvním EMG vyšetření byl v jednom případě zjištěn oboustranný totální denervační syndrom m. kvadriceps femoris, 1x totální denervace adduktorů stehna, u zbylých 3 případů těžká neurální léze m. kvadriceps femoris. Léčba byla konzervativní, systematická rehabilitace a podpůrná vitaminoterapie. Ke zlepšování došlo až po více týdnech či spíše měsících.

V diferenciální diagnostice vylučována radikulopatie L2–4, lumbosakrální plexopatie, tlak na nerv hematodem, uzlinami, infiltrátem, proximální diabetická neuropatie, hernia obturatoria aj.

V závěru sdělení budou uvedeny 2 kauzistiky a upozorněno na sice vzácný výskyt poškození n. femoralis a n. obturatorius v souvislosti s gynekologickými operacemi, ale na závažnost onemocnění, které výrazně zhoršuje zdravotní stav a může nemocnou dokonce invalidizovat.

13. Léčba reaktivní hypertenze u spontánních ICH na podkladě regionální mozkové oxymetrie. První zkušenosti

Habalová J., Kanta M., Levársky R.
Neurochirurgická klinika,
FN a LF, Hradec Králové

Spontánní intracerebrální krvácení představuje 10–30% všech mozkových příhod, má vysokou mortalitu a morbiditu. Postihuje převážně populaci středního a vyššího věku a často se dává do souvislosti s arteriální hypertenzí. Léčba se odvíjí od rozsahu krvácení, lokalizace, aktuálního stavu pacienta apod. Indikace chirurgické terapie nejsou zatím jednoznačně stanoveny. Konzervativní terapie představuje sledování a stabilizaci životních funkcí pacienta na JIP s následnou intenzivní rehabilitací. Je prokázáno, že ve 30% až 70% případů se objem primárního ICH v prvních 48 hod. po atace dále zvětšuje. V časné fázi je tedy velkým problémem téměř u všech pacientů reaktivní hypertenze až hypertenzní krize. Otázkou zůstává, jak intenzivně léčit hypertenzi s vědomím na jedné straně zmíněného rizika progresu hematomu a na straně druhé s pravděpodobným snížením perfuzního tlaku a rizikem vzniku ischemie v ohrožené mozkové oblasti.

V posledních letech máme možnost používat na naší JIP přístroj ke sledování regionální mozkové oxymetrie. Regionální mozková oxymetrie (přístroj INVOS) pracuje na principu infračerveného světla. Paprsky 730 a 810 nm pronikají přes kůži nad čelem do hloubky asi 4 cm, v mozkovém parenchymu se částečně odráží a fotodioda měří intenzitu odraženého světla. Měření kvantity odražených fotonů

jako funkce vlnové délky lze odvodit spektrální absorpci v mozkovém parenchymu. Lze stanovit průměrnou hladinu oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu. Metoda představuje neinvazivní, kontinuální, jednoduchý způsob sledování regionální mozkové saturace Hb kyslíkem (SrO₂) ve smíšené (převážně venózní) krvi. Normální hodnoty SrO₂ jsou 55–75% a každá změna o více než 20%–25% od základní linie v obou směrech znamená riziko ischemie pro sledovanou tkáň. Použili jsme tuto metodu k posouzení dostatečnosti perfuzního tlaku při léčbě reaktivní hypertenze. Pomocí hodnot SrO₂ jsme korigovali hypertenzi u 15 pacientů po spontánním intracerebrálním krvácení a sledovali jsme jejich výsledný stav při překladu z JIP a za půl roku. Výsledky jsme hodnotili podle GOS a modifikované Rankinovy škály a srovnávali s výsledky u pacientů v retrospektivním souboru.

Podporováno grantem MZO 00179906.

14. Operace syndromu karpálního tunelu uniportální technikou s peroperačním měřením tlaku v karpálním tunelu

Kanta M.¹, Ehler E.², Kremláček J.³,
Habalová J.¹, Laštovička D.¹, Adamkov J.¹,
Řehák S.¹

¹Neurochirurgická klinika
FN a LF, Hradec Králové,

²Neurologické oddělení Krajské
nemocnice, Pardubice

³Ústav patologické fyziologie, LF UK,
Hradec Králové

Úvod: Autoři na základě více než 10 letých zkušeností preferují u mírných a středně těžkých forem syndromu karpálního tunelu endoskopickou techniku. Cílem této studie bylo ověření významu peroperačního měření tlaku v karpálním tunelu.

Metodika: Pacienti byli rozděleni do 2 skupin po 30. V první skupině jsme měřili hodnoty tlaku v tunelu čidlem Codman v různých pozicích ruky (základní postavení, flexe a extenze v zápěstí, pasivní stisk prstů). Měření jsme prováděli v 5 úrovních před a po protěti ligamenta (distální část předloktí, proximální, centrální a distální část karpálního tunelu, ve dlani distálně od karpálního tunelu). Pacienti byli elektrofyzilogicky vyšetřeni před operací, a poté za 3 měsíce po zákroku. Výsledky statisticky hodnotíme a srovnáváme s druhou skupinou pacientů operovaných stejnou technikou bez měření čidlem Codman.

Výsledky: Ve všech úrovních došlo k signifikantnímu poklesu hodnot tlaků po protěti vazy, operace byla pacienty dobře tolerována. Nejvyšší hodnoty tlaků jsme naměřili v úrovni proximální části tunelu. Při srovnání zátěžových pozic ruky byly nalezeny nejvyšší hodnoty v extenzi zápěstí ve všech úrovních

kromě dlaně, kde byly naměřeny nejvyšší hodnoty ve stisku. Nenalezli jsme jasnou korelaci mezi tíží elektrofyziologického nálezu a hodnotami tlaků. Nenalezli jsme signifikantní rozdíly při sledování EMG parametrů mezi oběma skupinami za 3 měsíce po výkonu. Závěr: I když jsme nenalezli významné rozdíly u obou sledovaných skupin, přesto má měření tlaku v karpálním tunelu svůj velký význam. Přináší nový funkční pohled na celou problematiku syndromu karpálního tunelu. Hlavní význam spočívá v peroperačním monitoringu efektivity protěti vazu. Při nedostatečném poklesu tlaku po protěti vazu hledáme a řešíme příčinu. Pooperačně pacienty poučíme o naměřených hodnotách, pacient získá více informací o funkci ruky, může se tak vyhnout novému zbytečnému přetěžování. Měření lze využít i u jiných úžinových syndromů, např. u syndromu kubitálního tunelu.

Práce je součástí výzkumu, který je podpořen IGA MZ ČR, NR 8404-3/2005.

15. Zhoubný neuroleptický syndrom – léčba Dantrolenem

Honegr K.¹, Kračmarová R.¹, Vališ M.²

¹Infekční klinika FN a LF, Hradec Králové

²Neurologická klinika FN a LF,

Hradec Králové

U 64letého muže s anxiózně depresivním syndromem léčeného dusulepinem, mirtazapinem, alprazolamem a benzodiazepiny se rozvinul klinický obraz s poruchou vědomí, pozitivními známkami meningeálního dráždění, se zvýšenou rigiditou, svalovým tremorem a hypertermií. Po vyloučení neuroinfekce byla zahájena léčba Dantrolenem pro podezření na maligní neuroleptický syndrom. Hypertermie byla zvládnuta v průběhu několika hodin, průběh byl komplikován MODS s poškozením jater ledvin a CNS a atakami supraventrikulární tachy-

kardie. Přeložen na KGM a později Neurologickou kliniku. Pacient byl týden artef. ventilován, pozdější průběh komplikován nosokomiálními infekty a polyneuropatií. Propuštěn po 77 dnech hospitalizace s chabou symetrickou kvadrapézou na podkladě polyneuropatie (EMG korelát).

16. Disekce mozkových tepen

Kubíková M., Krajíčková D.

Neurologická klinika FN a LF,

Hradec Králové

Disekce mozkových tepen patří mezi nezá-
nětlivé neaterosklerotické vaskulopatie postihující
mladší osoby, s rovnoměrným zastoupením obou
pohlaví. Incidence symptomatických disekcí je
odhadována na 2,6/100 000. Mezi rizikové faktory
patří zejména onemocnění pojivové tkáně a me-
chanický inzult, často v kombinaci. Disekce vzniká
roztržením intimy nebo medie s následným průni-
kem krve mezi jednotlivé vrstvy cévní stěny, které
způsobí stenózu či okluzi cévy, pseudoaneuriz-
matické vyklenování cévy či kompresi okolních
struktur. Výsledkem extrakraniálních disekcí jsou
většinou ischemické mozkové komplikace, odlišné
složení cévní stěny v intrakraniálním řečišti má za
následek častěji transmuralní disekci s následným
subarachnoideálním krvácením. Prvním a nápad-
ným příznakem bývá bolest hlavy typu hemikranie
s retrobulbárním maximem nebo okcipitální bolest,
často předcházející projevy mozkové komplikace.
Ostatní příznaky souvisejí s topikou disekce, nej-
častěji se jedná o Hornerův syndrom, pulzující tini-
tus, izolované poškození mozkových nervů, v kom-
binaci se symptomatikou z povodí ACM či zadní
cirkulace. Interval mezi disekcí a první manifestací
je od několika minut do 1 měsíce. Nejspolehlivější
diagnostickou metodou je DSA, dalšími metodami

jsou UZ, CTAG a MRAG vyšetření. Léčba disekcí
je empirická, konzervativní (antikoagulační nebo
antiagregační léčba, přičemž neexistuje důkaz
o benefitu žádné z nich) a intervenční (endovasku-
lární či chirurgická), která je indikována v případě
selhání konzervativní léčby. Prognóza nemocných
v akutní fázi je určena povahou a závažností neu-
rologických komplikací, nemocní se subarachnoi-
deálním krvácením jsou ohroženi více než nemoc-
ní s hemisferálními infarkty. Dlouhodobá prognóza
je obecně dobrá, jednak pro relativně mladý věk
nemocných a nízkou komorbiditu, jednak pro fakt,
že primární poranění zhojené jizvou lépe odolá-
vá mechanickým vlivům. Dispozice k recidivě je
nízká. Na tuto jednotku je nutno pomýšlet vždy
u mladších nemocných postižených cévní mozko-
vou příhodou, zejména pak, je-li v anamnéze údaj
o mechanickém inzultu, či bolesti hlavy přecháze-
jící příhodu.

17. Disekce ve vertebrobasilárním povodí

Škoda M.

Neurologické oddělení ON, Náchod

Sdělení se zabývá etiologií, klinickou sympto-
matologií, diagnostikou a léčbou disekcí ve ver-
tebrobasilárním povodí. Součástí příspěvku jsou
2 kazuistiky pacientů hospitalizovaných na Neurolo-
gickém oddělení v Náchodě v roce 2007. Je prezen-
tován neobvyklý případ disekce a téměř kompletní
trombotické okluzí a. basilaris bez výraznějšího
klinického korelátu.

MUDr. Radomír Taláb, CSc.

Neurologická klinika FN

Nezvalova 265, 500 05 Hradec Králové

e-mail: radomir.talab@gmail.com