

Neurodegenerativní choroby

Společné histopatologické a klinické rysy

a. selektivní neuronální vulnerabilita

V pokročilejších fázích multisystémové nervové postižení. Příčiny iniciální selektivity i zákonitosti šíření nejsou doposud objasněny.

b. tvorba extracelulárních, intracelulárních a intranukleárních agregátů a inkluzí

c. hereditární komponenta

u některých kompletní, u některých pouze menšinová

d. plynule progresivní průběh

e. neléčitelný ráz

mimo PN

Seznam hlavních neurodegenerativních chorob

- **Alzheimerova nemoc**
- Frontotemporální demence se svými klinickými podtypy
- Nemoc s Lewyho tělísky
- **Parkinsonova nemoc**
- Mnohotná systémová atrofie
- Progresivní supranukleární obrna
- Kortikobazální degenerace
- Huntingtonova nemoc
- **Amyotrofická laterální skleróza**
- Spinocerebellární ataxie

Základní členění

Tauopatie

Synukleinopatie

Onemocnění s tripletovou expanzí

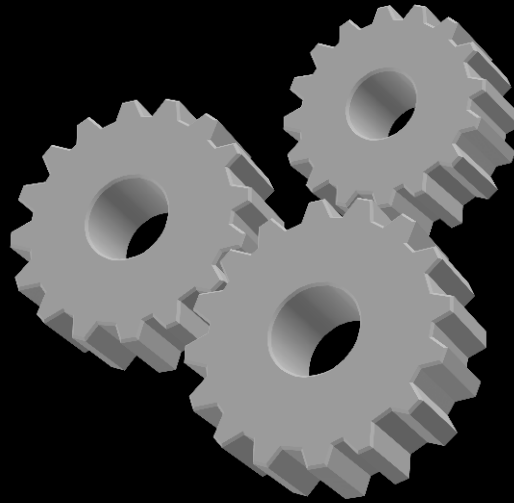
Prionová onemocnění

Základní mechanismy neurodegenerace

Excitotoxický stres

Agregace
nerozpuštěných proteinů
a porucha UPS

Aktivace mikroglie a indukce
zánětu



Oxidativní stres

Mitochondriální
dysfunkce

Defekt neurogeneze

Apoptóza

Bludný kruh neurodegenerace vznikající pod vlivem genetických
determinant a vlivů zevního prostředí

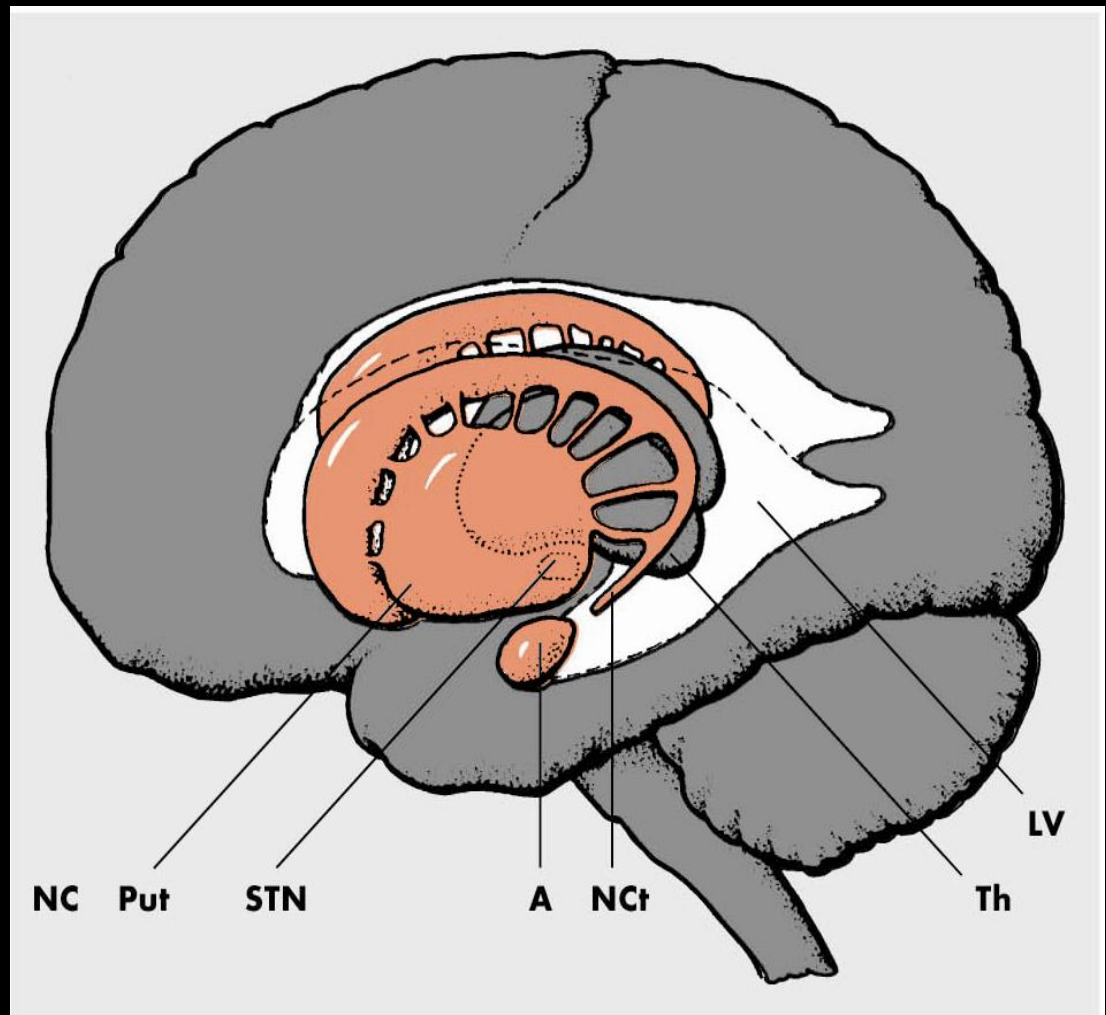
Onemocnění bazálních ganglií (extrapyramidového systému)

Bazální ganglia

- ncl. caudatus
- putamen
- gl. pallidus
- ncl. subthalamicus
- ncl. accumbens
- ncl. basalis Meynerti

související jádra:

- amygdala
- thalamus
- subst. nigra
- ncl. ruber
- ncl. pedunculopontinus



Bazální ganglia - hlavní funkce

- Svalový tonus
- Koordinace pohybů
- Vzpřímený stoj
- Afektivní, kognitivní funkce, psychické integrace

Extrapiramidové poruchy hybnosti - syndromologie

- Hypokinetický
(parkinsonský)

- hyperkinetické

- tremor
- dystonie
- chorea
- myoklonus
- tik

Parkinsonský syndrom

- 1. **Zpomalení pohybů, obtíže se startem pohybu, zmenšení rozsahu pohybů** (hypokineze, akineze, bradykineze)
- 2. **Zvýšené svalové napětí** (rigidita)
- 3. **Třes s maximem v klidu** (klidový tremor)
- 4. **Poruchy stoje a chůze** (posturální abnormality)

Příčiny parkinsonského syndromu

- **Parkinsonova nemoc** **80%**
- **Park. syndromy jiného původu než PN** **20%**
 - Polékový, vaskulární, toxický
 - Při neurodegenerativních nemocích (SRO, MSA...)

Parkinsonova nemoc

- **prevalence**
 - 1 - 2: 1000
 - v ČR cca 15 000 obyvatel
- **průměrný věk na počátku:**
 - 58 - 62 roky
 - 10% před 40. rokem věku: „young onset“
 - 10% po 75. roku věku: „late onset“
- **kratší přežití oproti ostatní populaci**
 - cca o 10 let (PN s časným začátkem)
 - cca o 3 - 5 let (PN s pozdním začátkem)

Klinická definice:

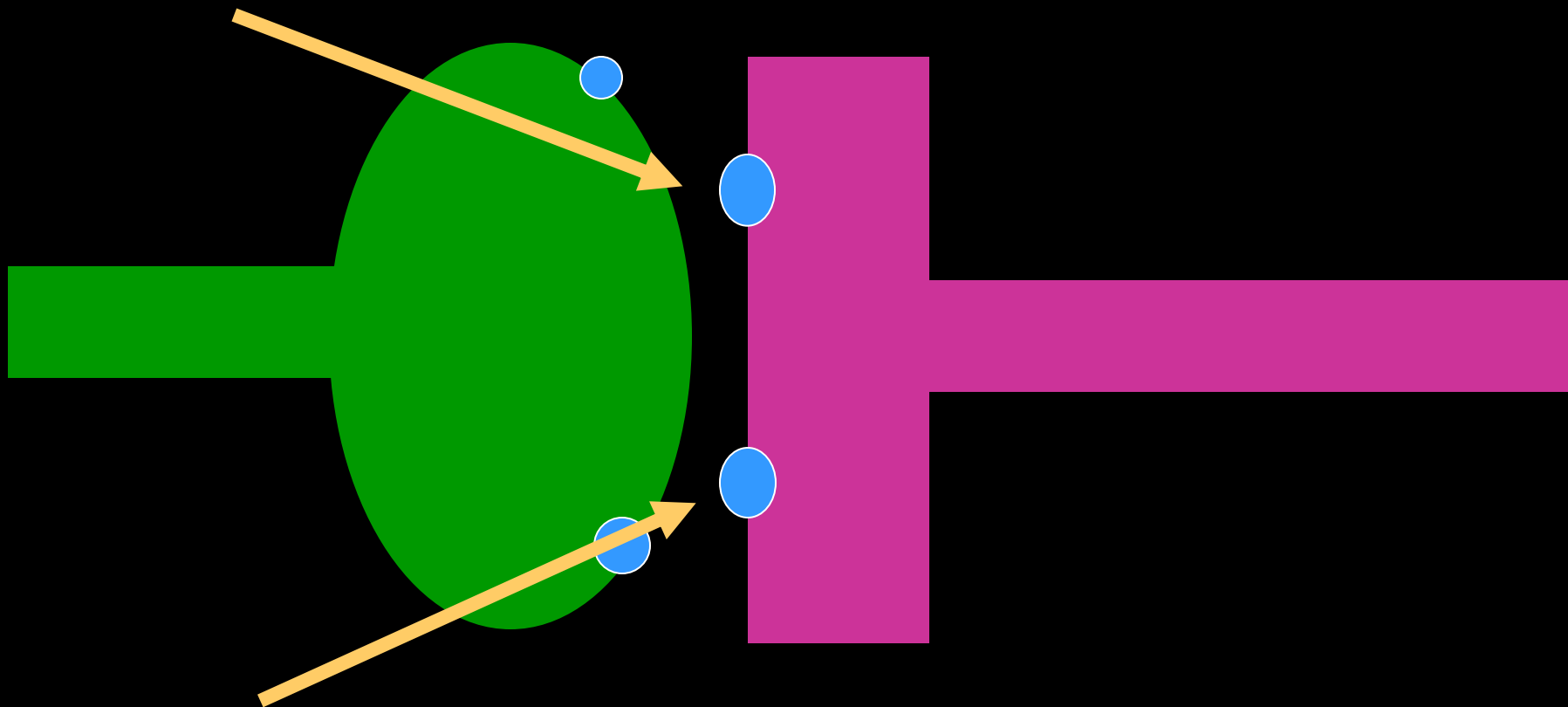
Pomalá, plynulá progrese parkinsonského syndromu a řady non-parkinsonských projevů v časové souslednosti

PS většinou s asymetrickou manifestací a dobrou odpovídavostí na DAerní léčbu

Etiologická hypotéza:

Kombinace genetických determinant a faktorů zevního prostředí

Dopaminergní „příběh“ PN: parkinsonský syndrom



Presynaptický neuron -
substantia nigra

Postsynaptický neuron - striatum

Klinické projevy Parkinsonovy nemoci

První klinické obtíže nespecifické

Příznaky hybné (především parkinsonský syndrom)

Příznaky nepostihující hybnost

- porucha vegetativního nervstva
- poruchy psychické
- Poruchy rytmu spánku a bdění
- ...

Možnosti terapie Parkinsonovy nemoci

- Řešení příčiny
 - (zásah do základních mechanismů vzniku a rozvoje nemoci)
- Dlouhodobé a účinné potlačování projevů nemoci
 - „náhrada“ nedostatku dopaminu
 - *Tlumení či potlačení projevů nesouvisejících s nedostatkem dopaminu*

T.č. dostupné léky na PN v ČR

1. L-DOPA

2. Agonisté dopaminu

non-ergolinové deriváty

ropinirol

pramipexol

rotigotin

3. Inhibitory MAO-B

selegilin, (rasagilin)

4. Inhibitory COMT

entacapon, tolcapon

5. Amantadin

6. Léky s anticholinergním účinkem

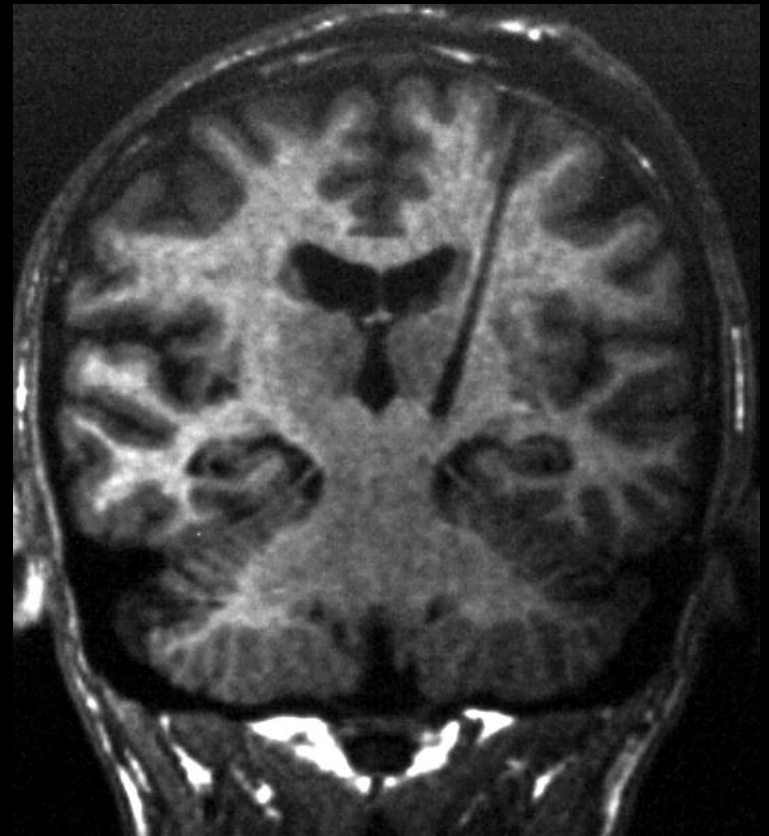
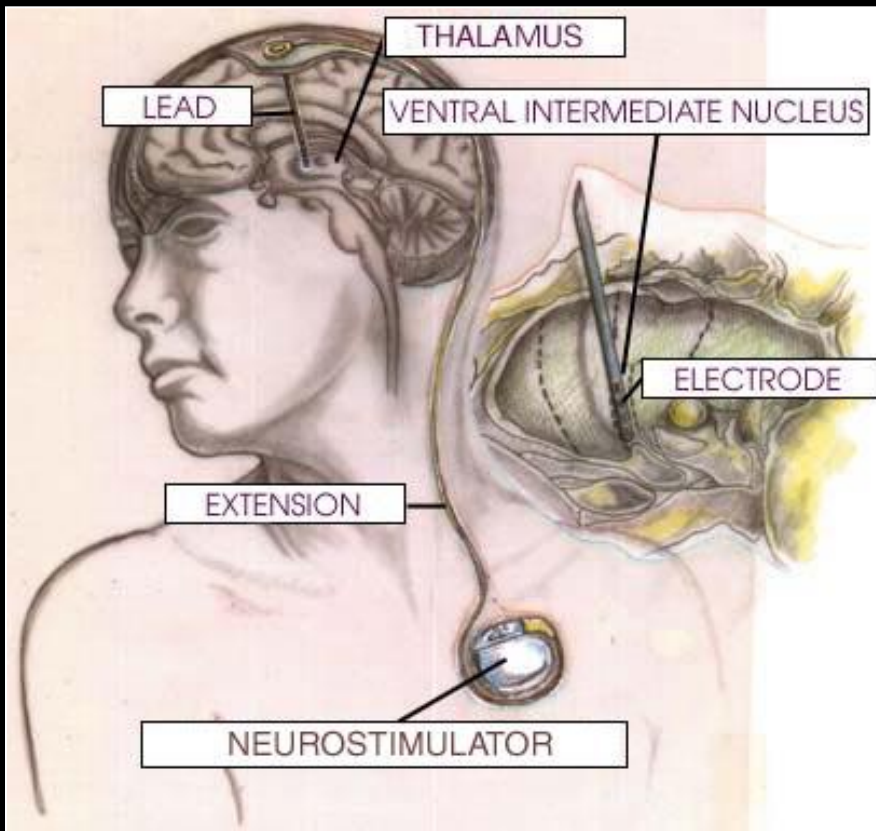
biperiden, procyklidin,
benztropin

Pozdní komplikace a projevy PN

- **fluktuace hybnosti**
 - zkrác. efektu dávek („wearing-off“)
 - náhlé výpadky („on-off“)
- **dyskineze**
 - na vrcholu účinku („peak-of-dose“)
 - na začátku a na konci („bifázické“)
 - off-dystonie
- **psychické poruchy**
 - kognitivní poruchy
 - Organický halucinóza, schizoformní syndrom

Hluboká mozková stimulace (deep-brain stimulation, DBS)

Indikace: u refrakterních projevů pokročilé PN (ev. u refrakterního třesu různého původu), jež nelze kompenzovat farmakoterapií



Třes (tremor)

- Klidový třes
- Akční posturální (statický)
- Akční kinetický (intenční)

Esenciální tremor

**nejčastější chorobná příčina třesu, nejčastější
extrapyramidové onemocnění**

■ **1-4% populace (až 20% nad 65 let ?)**

→ **20 x častější než Parkinsonova nemoc (!)**

- **hereditární (v cca 50%) i sporadický výskyt**
- **dlouhověkost pacientů a v rodinách**
- **ženy a muži jsou postiženi stejně často**
- **chronický, pomalu progresivní průběh (až desítky let)**



Mozečkový tremor

- Intenční třes (kinetický třes s převahou při cílených pohybech), zpravidla i s posturální složkou.
- Pomalá frekvence (do 4 Hz), asymetrická lokalizace na končetinách.
- Invalidizující ráz
- Přítomny obvykle i další projevy mozečkového syndromu, ale objevuje se i izolovaně
- Terapie: málo úspěšná, clonazepam, stereotaktická léze nebo stimulace VIM jádra thalamu

Chorea

- Vaskulární chorea
- Huntingtonova nemoc
- Sydenhamova chorea
- Poléková chorea
- Chorea při autoimunitních onemocněních

Huntingtonova nemoc

autozomálně dominantně dědičné onemocnění s obvyklou manifestací ve středním věku

Hlavní příznaky

dyskineze, změny osobnosti a chování, demence

Prognóza

fatální

Prevalence

1: 15 000

Mutace 4p IT 15 (1993)

multiplikace CAG tripletu („dynamická mutace“)

40 a více CAG repeticí - HN a 50% riziko pro potomky

Klasická forma

- 90% všech případů
- Počátek mezi 35.-50. rokem věku
- První symptomy:
- chorea či změny osobnosti, chování, deprese, kognitivní dysfunkce
- středně rychlá progresse, průměrná doba přežití 10 - 20 let
- chorea se v průběhu mění v dystonii, poté v akinezi a rigiditu
- demence nezadržitelně progreduje

Juvenilní forma: 5% není chorea, rychlá progresse, psychotické rysy a demence

Pozdní forma: 5% není demence, pomalá progresse

Možnosti terapie

- **Kauzální terapie:** t.č. neexistuje
- **Symptomatická terapie:**
 - **Dyskineze:** neuroleptika (především atypická), benzodiazepiny
 - **Psychopatologické symptomy:** podle běžných psychiatrických postupů

Postneuroleptická tardivní oro-bucco-lingualní dyskineze - stereotýpie

- Progrese stereotypií v dolní polovině obličeje
- 15-20% nemocných léčených typickými neuroleptiky po dobu delší než 3 měsíce (kumulativní dávka)
- **Typická znamení**
 - znamení vyplazení jazyka
 - znamení bonbonu, žvýkačky
 - znamení chameleona

Poléková chorea

- Neuroleptika a jejich deriváty,
- amfetaminy – Ritalin,
- Kontraceptiva
- flunarizin, cinarizin,
- některá antiepileptika: fenytoin, karbamazepin, valproat,
- anticholinergika,
- antihistaminika,
- tricyklická antidepresiva,
- L-dopa a agonisté dopaminu u PN,
- kokain, metadon,
- intoxikace CO,

Terapie

**Redukce či vysazení NL, pokud lze (Cave
psychiatřiční nemocní)**

nebo

Atypické NL

nebo

BTX

Pokud bez efektu, přidat

betablokátory

BZD

antioxidativa

klonidin

blokátory vápníkových kanálů

“Senilní” chorea – entita či syndrom?

- Starší věkové skupiny
- pomalý rozvoj stereotypií, nejčastěji v orofaciální oblasti (nerozzeznatelné od tardivních dyskinezí)
- mentální symptomy nepřítomny, rodinná anamnéza negativní
- Typické projevy: kousání, žvýkání, sání, vyplazování jazyka
- Poměrně často je v anamnéze stomatologický zásah (zubní protéza)
 - CAVE: pozdní forma HN, polékové tardivní projevy
 - Terapie: neuroleptika, BZD

Dystonie – syndrom mnoha příčin

- **Primární**
 - Hereditární
 - Sporadické (např. blefarospasmus, cervikální dystonie...)
- **Sekundární** (symptomatické): např. polékové, při různých neurologických onemocněních...

Podle distribuce

1. fokální
2. segmentální
3. multifokální
4. generalizovaná
5. hemidystonie

Terapie dystonie

- **Fokální a segmentové dystonie:**
 - BTX
- **Generalizované dystonie:**
 - vysoké dávky anticholinergik
 - L-DOPA (dopa responsivní dystonie)
 - baklofen
 - benzodiazepiny
 - neuroleptika
 - Kombinovaná terapie
 - Neurochirurgické zásahy

Myoklonus: syndrom mnoha příčin

- Primární - sekundární (symptomatický)
- Epileptický - neepileptický
- *podle zdroje:*
 - kortikální
 - subkortikální (retikulární, kmenový)
 - spinální (propriospinální)

Terapie myoklonu

- Valproát
- Levetiracetam
- klonazepam

Tiky - klasifikace

- jednoduché - komplexní
- motorické - vokální
 - *a. idiopatické:*
 - chronické, transitorní
 - *b. symptomatické:*
 - pozánětlivé, lékové, toxické, při perinatální encefalopatii, poraněné, po vaskulárním poškození, při schizofrenii, při mnoha degenerativních onemocněních

Tiky idiopatické

- **Touretteův syndrom**
- **Přechodná tiková porucha**
 - prevalence až 24/100 školáků
 - trvání < 12 měs.
- **Chronická pohybová nebo zvuková t.p.,
chronická mnohotná t.p.**

Touretteův syndrom

- prevalence $\geq 50/100\ 000$ (spolu s asoc. por. chování až 1/100)
- kombinace pohybových a zvukových tiků
- začátek v dětství (95% do 12 let), M:F 3-4:1
- asociované poruchy chování (hyperaktivita s poruchou pozornosti, obsedantně-kompulsivní porucha a neovladatelná impulsivnost)
- genetická vloha + vlivy prostředí

Poruchy chování

- **Hyperaktivita s poruchou pozornosti (ADHD)**
 - až v 50% počáteční projev, předchází vzniku tiků
- **Obsedantně-kompulsivní porucha (OCD)**
 - $\geq 50\%$ pacientů s TS (v celé populaci 3%)
 - obsese = vtíravé myšlenky
 - kompulse = nutkavé jednání, rituály
- **Impulsivnost**
 - porucha ovládnutí
 - vznětlivost, záchvaty vzteku
 - agresivita
 - opoziční vzdor

Terapie Touretteova syndromu

- Tiky:
- **Typická neuroleptika:** Haloperidol, pimozid
- **Atypická neuroleptika:** tiaprid, sulpirid, risperidon, olanzapin...
- **Klonazepam**
- ADHD:
- **Psychostimulancia**
- OCD:
- **Antidepresiva** typu SSRI či klomipramin

Demence

Problém: medicínský, sociální, ekonomický, etický

**10 -15% obyvatel vyspělých států starších 65 let
trpí zjistitelným postižením intelektu a až u 5%
z nich je toto postižení závažné do té míry, že
postupně ztrácejí schopnost sebeobsluhy .**

Definice demence : MKN-10

Syndrom způsobený onemocněním mozku, obvykle chronické, nebo progresivní povahy.

Dochází k porušení řady vyšších nervových kortikálních funkcí, k nimž patří paměť, myšlení, orientace, rozpoznávání, počítání, jazykové schopnosti, učení dovednostem a úsudek.

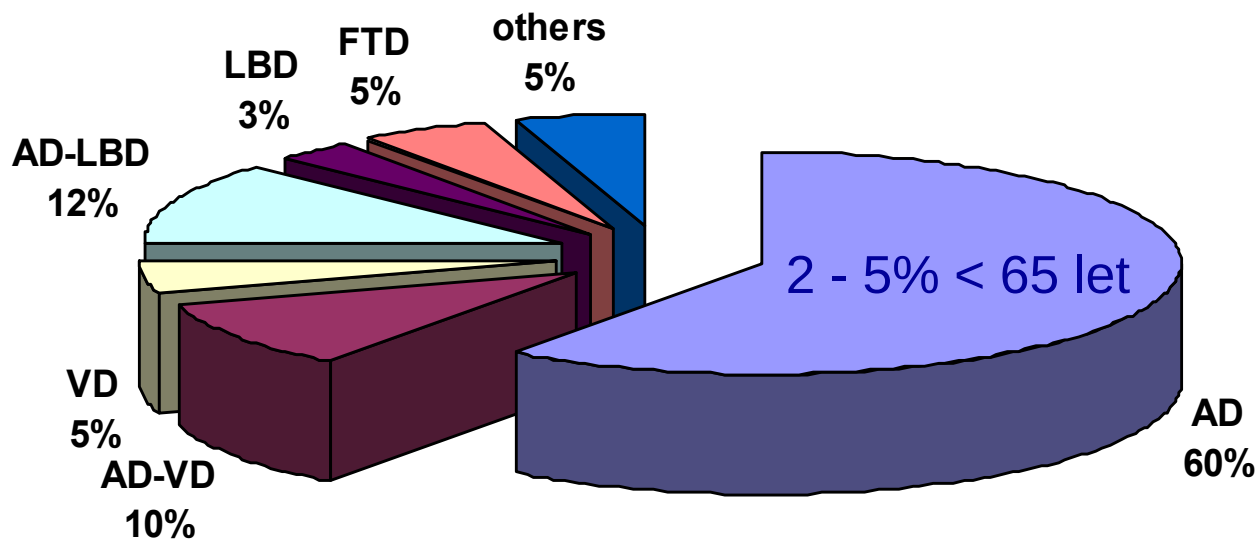
Vědomí není porušeno.

Obvykle je přidružena porucha chápání, někdy předchází porucha emoční kontroly, sociálního chování, nebo motivace.

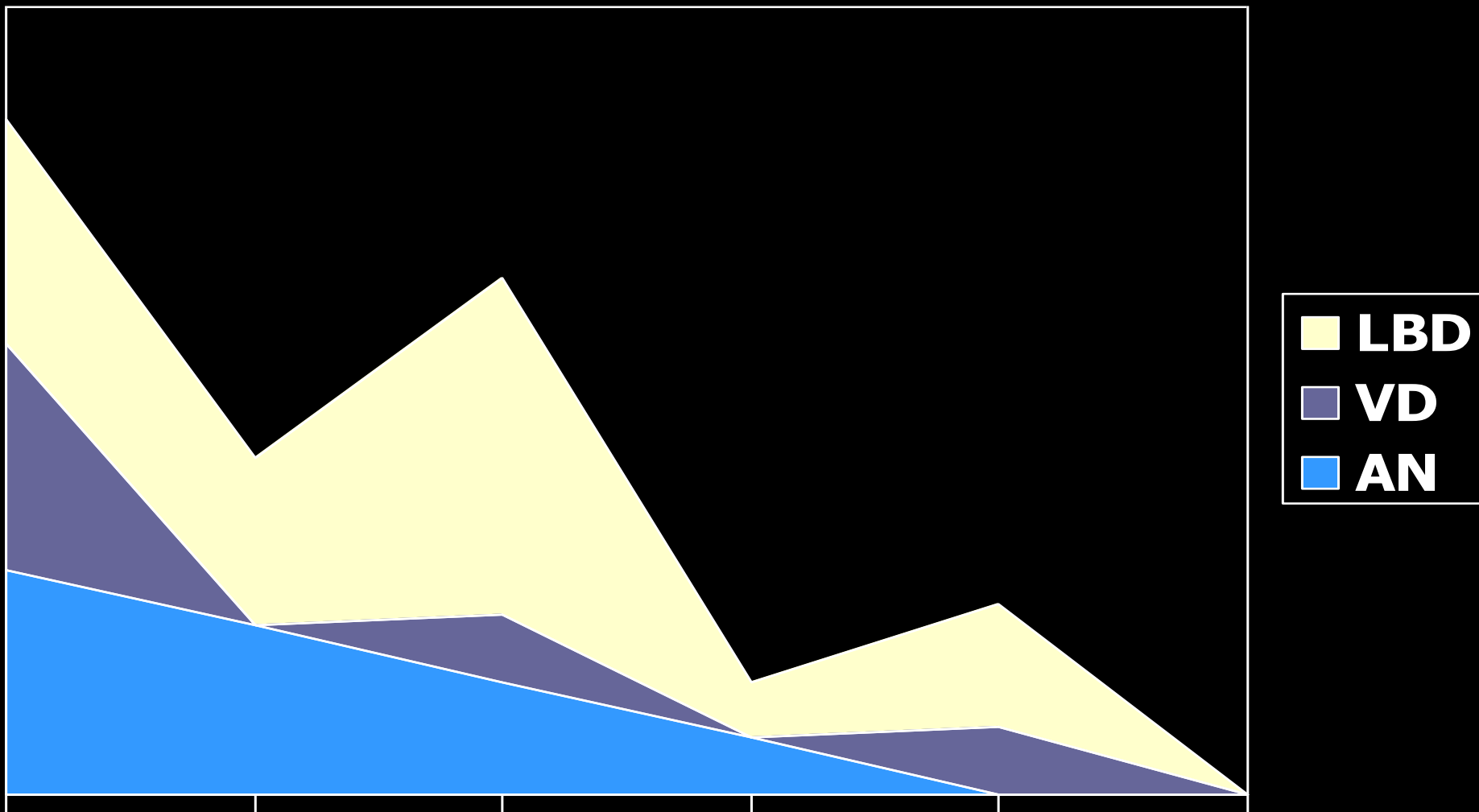
Nejčastější choroby s výskytem demence:

- **Alzheimerova nemoc**
- **Vaskulární demence**
- **Nemoc s Lewyho tělísky**
- **Fronto – temporální demence**

Odhad výskytu jednotlivých typů demence



Progrese kognitivní deteriorace



Alzheimerova nemoc

Epidemiologie AN

- nejčastější příčinu demence.
- Prevalence mezi 48 % až 73 %
- Ženy bývají postiženy o 2-3 % častěji
- Typický věk nástupu po 60.r. věku

V ČR cca 120 000 postižených

adekvátně léčených pod 20%.

Klinický obraz

Počáteční stádium - první kognitivní poruchy a snížení funkční výkonnosti

- Poruchy schopnosti učení novým informacím
 - Poruchy recentní paměti
 - Hledání předmětů
 - obtíže s vybavováním jmen osob
 - Amnestická afázie
-
- Změny chování (deprese, agitovanost, úzkost, agresivita).

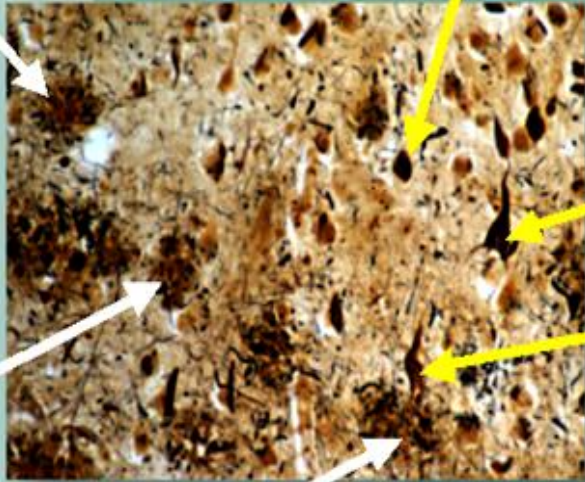
- **Střední stadium**

- Závažná porucha paměti, uchování pouze hluboce vštípené látky.
- Desorientace, bloudění, nesoběstačnost
- Psychotické projevy (halucinace a bludy, často paranoidní) mohou komplikovat průběh.

- **Těžké stadium**

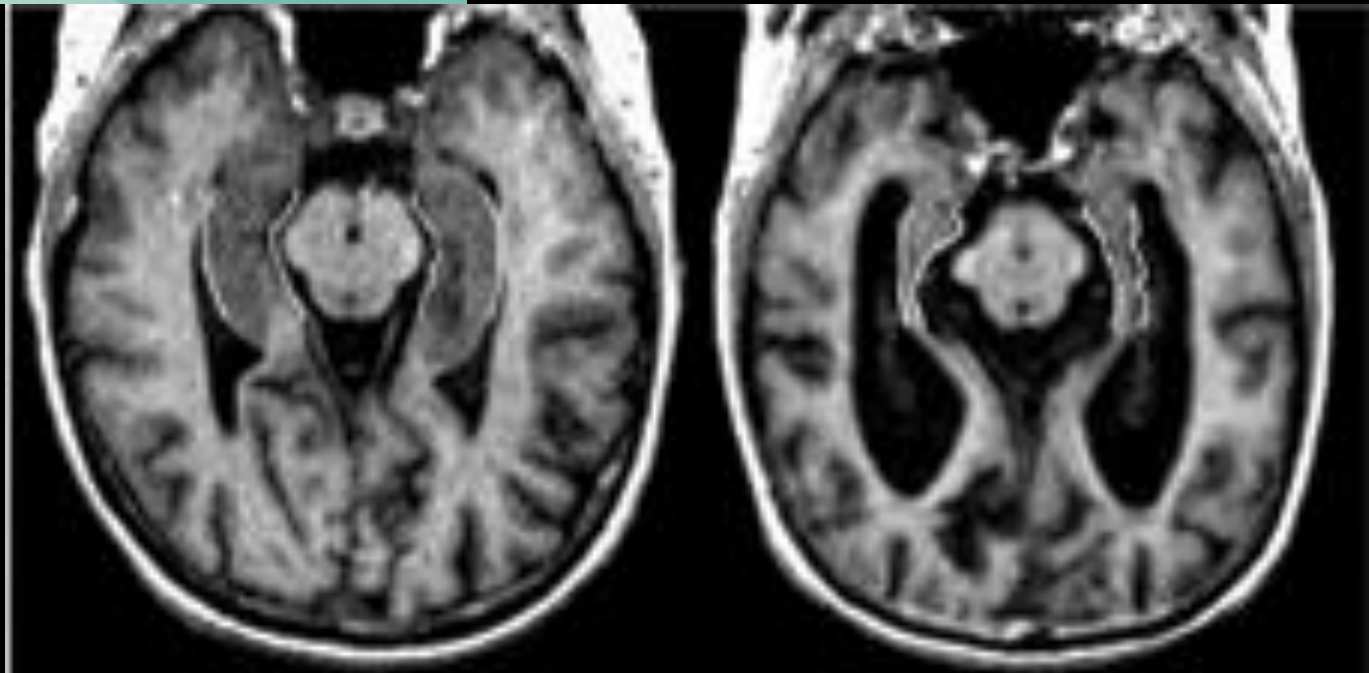
- Téměř úplná ztráta paměti
- Neschopnost vštípení nové informace
- Nepoznává ani blízké osoby, je zcela nesoběstačný, vegetativní funkce probíhají spontánně.

■ tangles
■ plaques



Beta amyloid
Tau protein

Deficit acetylcholinu



- **Diagnostika**

- Podrobná anamnéza + objektivizace
- Screening na kognitivní poruchu
- Vyloučení deprese a ostatních psychogenních vlivů
- Vyloučení somatických vlivů

Diagnostika

V případě podezření na demenci:

- Objektivní neurologické vyšetření
- CT či MRI mozku
- A-B-C škálování
 - A: activity of daily living: (Barthel index, PSMS ...)
 - B: behavioral changes (Neuropsychiatric inventory..)
 - C: cognition (WMS-R, ADAS Cog ...)
- Biomarkery (?)

Terapie AN

- inhibitory AChE jsou standardní léčbou mírné a středně těžké AN (MMSE 12 – 24)
- výsledky studií prokazují význam časného zahájení a dlouhodobé léčby inhibitory AChE