



Onemocnění bazálních ganglií

Martina Hoskovcová

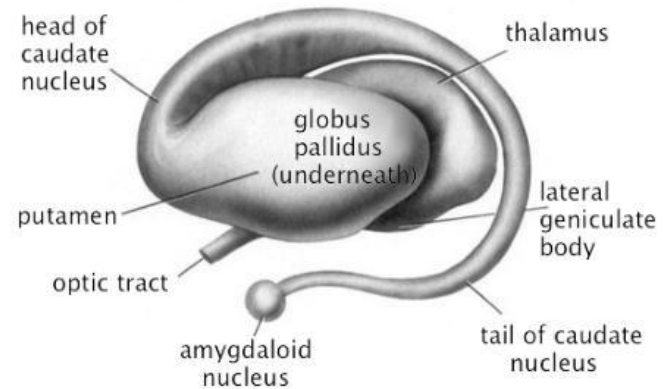
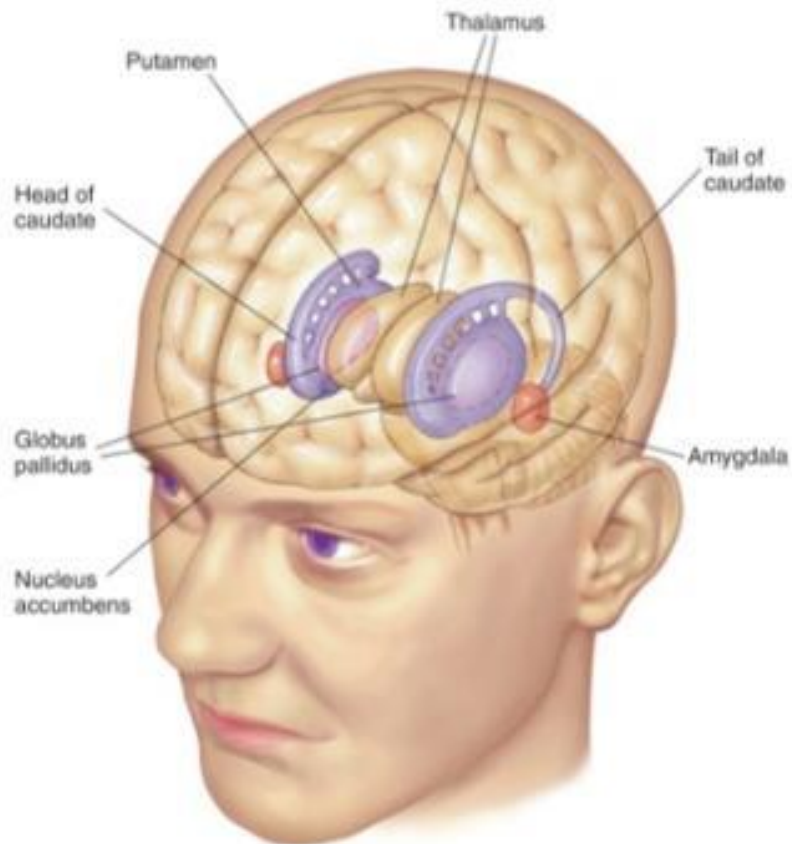
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
1. lékařská fakulta
Univerzita Karlova

a

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

BAZÁLNÍ GANGLIA

*system jader zanořených do hloubi hemisfér
nezbytný k harmonizaci hybných dějů*

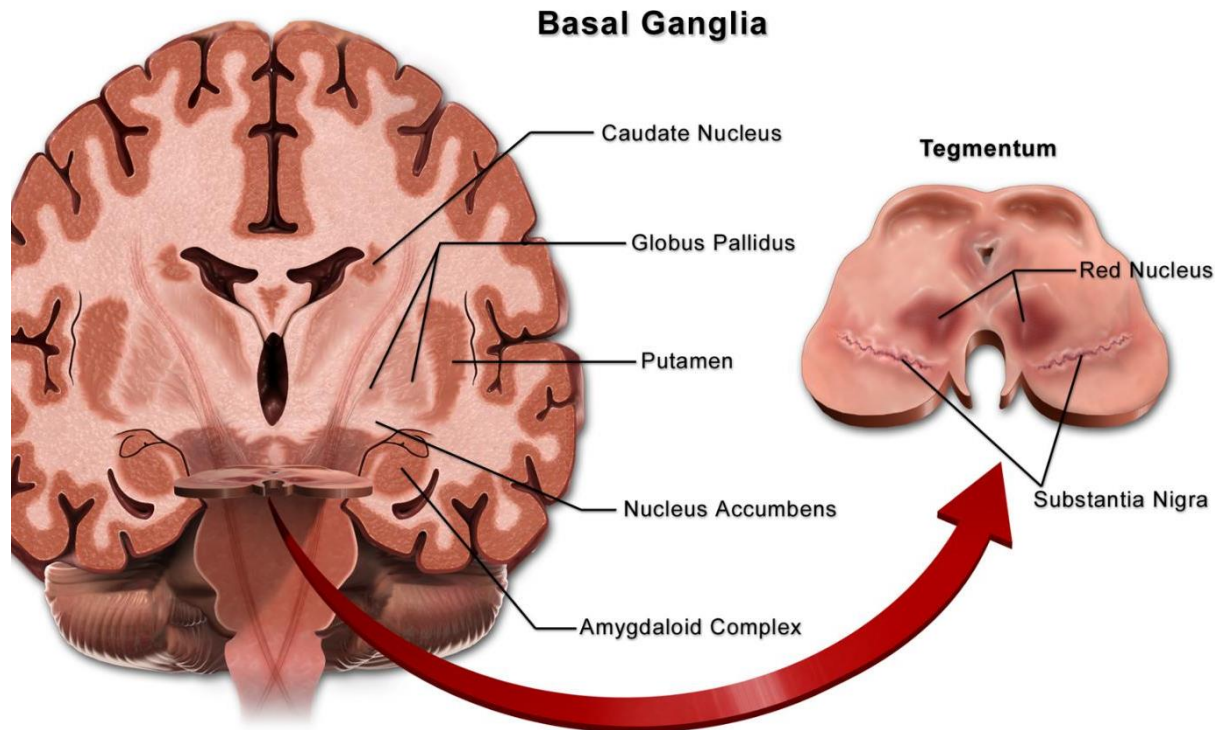


Bazální ganglia

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

Související jádra:

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



Bazální ganglia: **funkce**

spouštění a načasování
žádoucích motorických programů

potlačení nežádoucích
motorických programů

- Vrozené i naučené pohybové **automatismy**
(chůze, řeč, gestikulace, držení těla, mimika)
- Stereotypy pro vysoce specializované činnosti (hra na hudební nástroj, sportovní dovednosti)
- Svalový tonus, postura
- Osobnost, chování, emoční ladění a kognice



Dysfunkce bazálních ganglií

(movement disorders, extrapyramidová onemocnění)

Hypokineticko-rigidní (parkinsonský) syndrom:

1. hypokineza
2. rigidita
3. tremor
4. posturální instabilita a poruchy chůze

Hyperkinetické (dyskinetické) syndromy:

1. tremor
2. chorea
3. dystonie
4. myoklonus
5. tik

Parkinsonský syndrom (PS)

Kardinální příznaky:

1. hypokineza/ akineza
2. rigidita
3. třes
4. porucha stoje a chůze

pro diagnózu PS nutná
přítomnost min. 2/3
příznaků

Další „axiální“ příznaky:

- hypomimie
- anteflexe trupu (camptocormie)
- dysartrie
- freezingy a hesitace při chůzi aj.



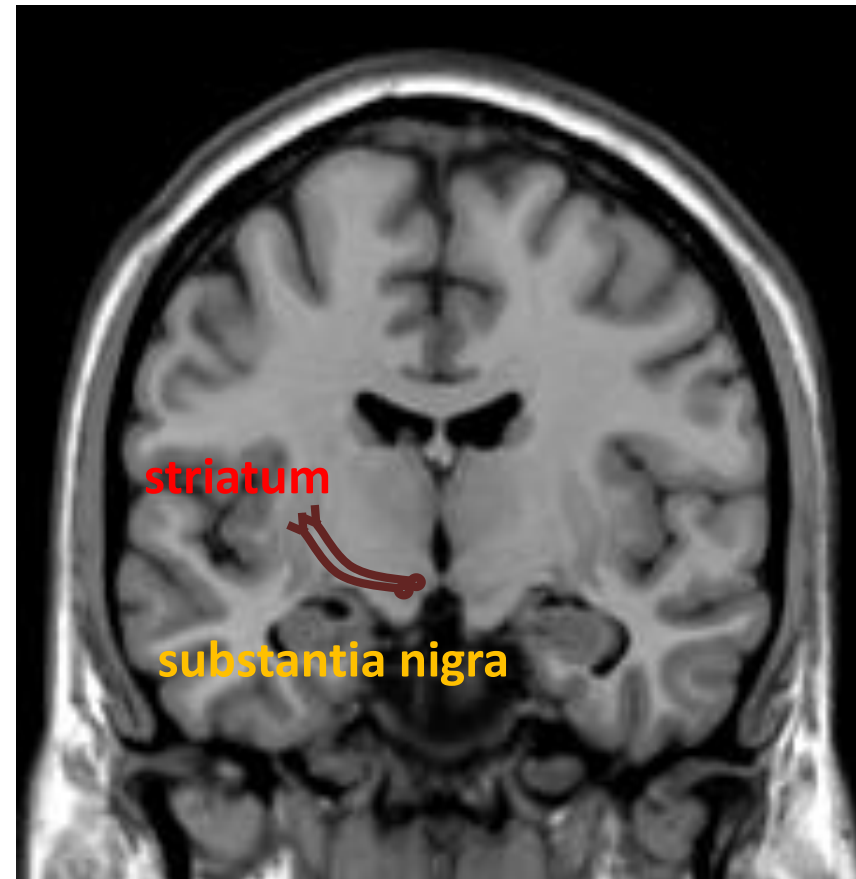
Parkinsonský syndrom je důsledek postižení nigro-striatálního dopaminového systému

Presynaptické postižení

- destrukce neuronu SN
- porucha tvorby dopaminu
- dobře reaguje na dopaminergní léčbu
- Parkinsonova nemoc

Postsynaptické postižení

- destrukce neuronů ve striatu
- dysfunkce dopaminového receptoru
- nedostatečně reaguje na dopaminergní léčbu
- většina ostatních PS



Onemocnění projevující se PS

Parkinsonova nemoc		80%
Jiné degenerativní nemoci (Parkinson plus)	progresivní supranukleární obrna	10%
	multisystémová atrofie	
	nemoc s Lewyho tělísky	
	Alzheimerova nemoc	
	Huntingtonova nemoc	
Sekundární PS	polékový	10%
	Wilsonova nemoc	
	Fahrova nemoc	
	otravy (Mangan, MPTP, CO)	
	normotenzní hydrocefalus	
	strukturální léze BG (tumor, zánět, trauma, ischemie)	

Klinická definice Parkinsonovy nemoci

- **Pomalá, plynulá progresse parkinsonského syndromu a řady dalších motorických i non-motorických („non-parkinsonských“) projevů v časové souslednosti.**
- PS většinou s asymetrickou manifestací a s dobrou odpovídavostí na dopaminergní léčbu
 - Tremor dominantní forma PN
 - Akineze/rigidita dominantní forma PN
 - PIGD forma (dominující posturální instabilita a porucha chůze)

Epidemiologie PN

Prevalence PN v populaci

- **1-2:1000** (v ČR cca 15-20 000 obyvatel, 1500-2000 nových případů ročně)
- 1:100 ve věkové kategorii nad 60 let

Typický počátek v páté a šesté dekádě, ale:

- cca **10%** před 40. rokem věku: „**young onset**“
- cca 10% po 75. roku věku: „late onset“

Poměr mužů : žen je 1,2 : 1

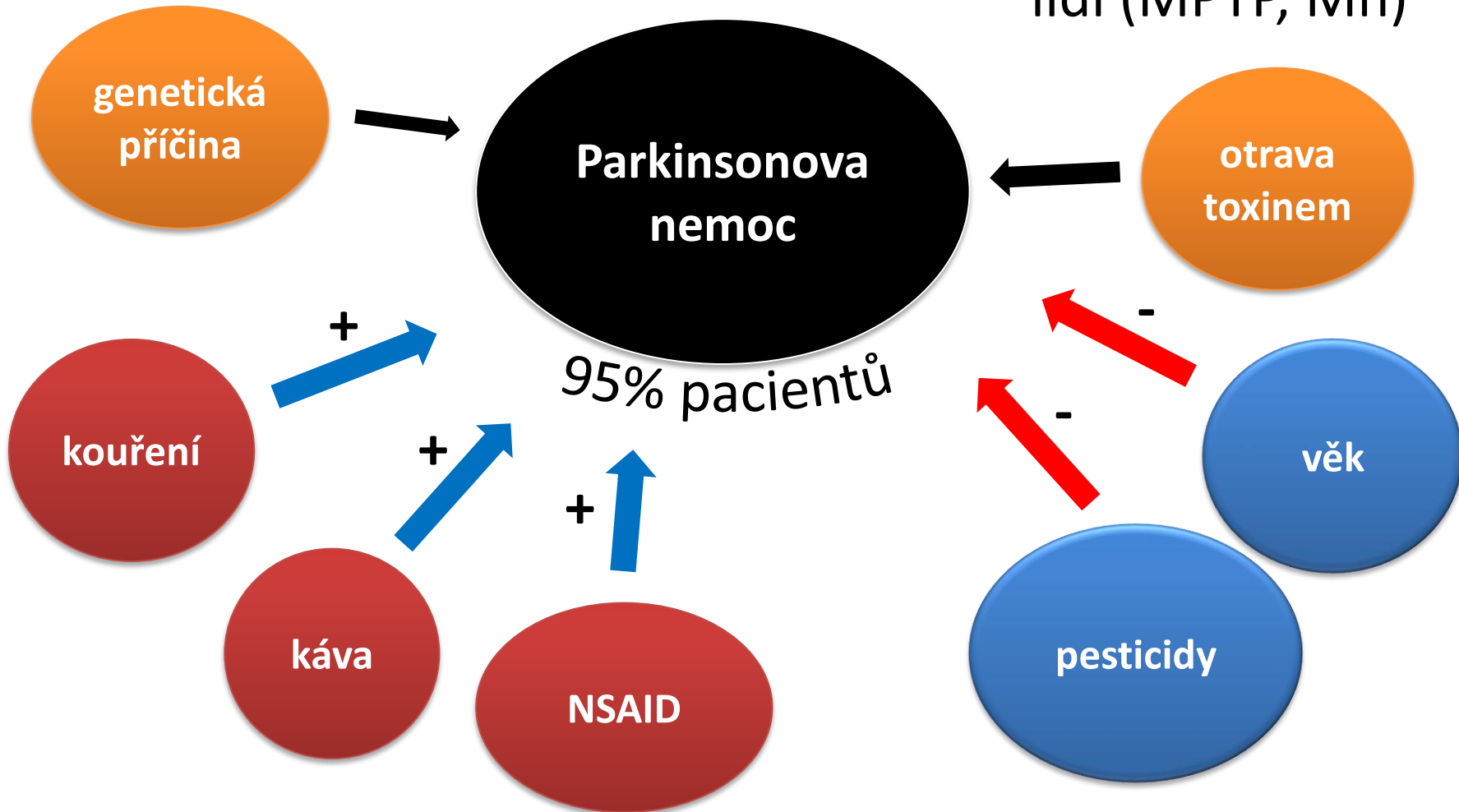
Kratší přežití oproti ostatní populaci

- cca o 10 let (PN s časným začátkem)
- cca o 3-5 let (PN s pozdním začátkem)

Etiologie PN

5 % pacientů

několik desítek lidí (MPTP, Mn)



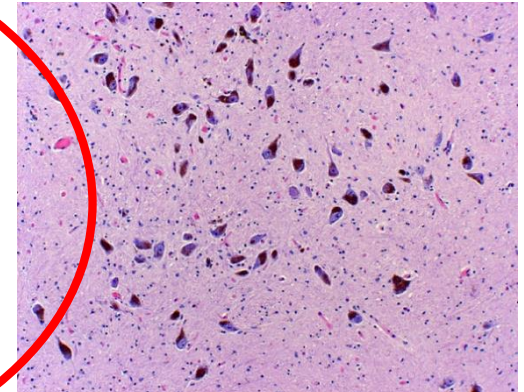
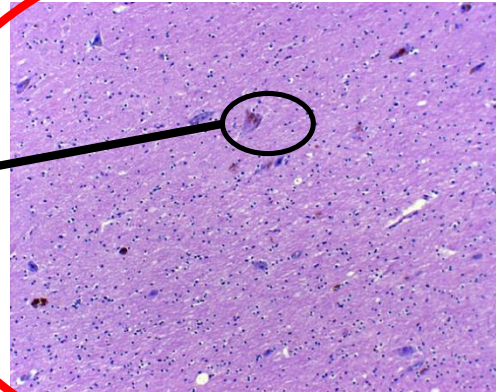
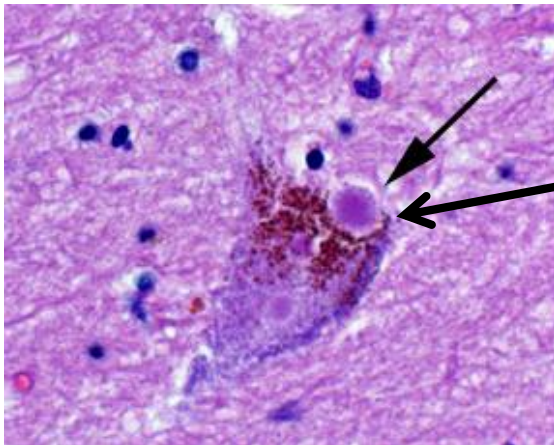
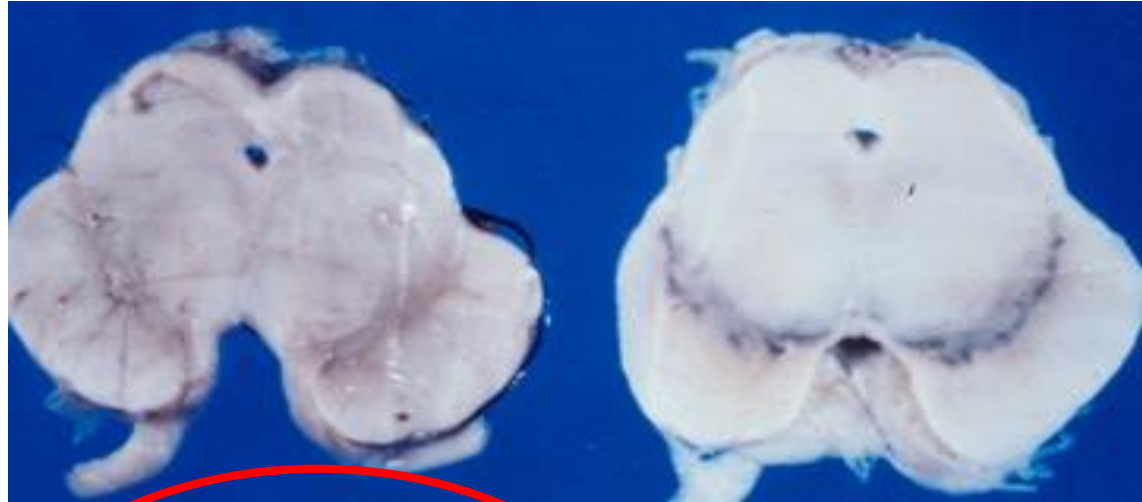
Patogeneze PN

= neurodegenerace

- postupný úbytek neuronů substantia nigra p. compacta a jiných jader
- přítomnost Lewyho tělísek v neuronech

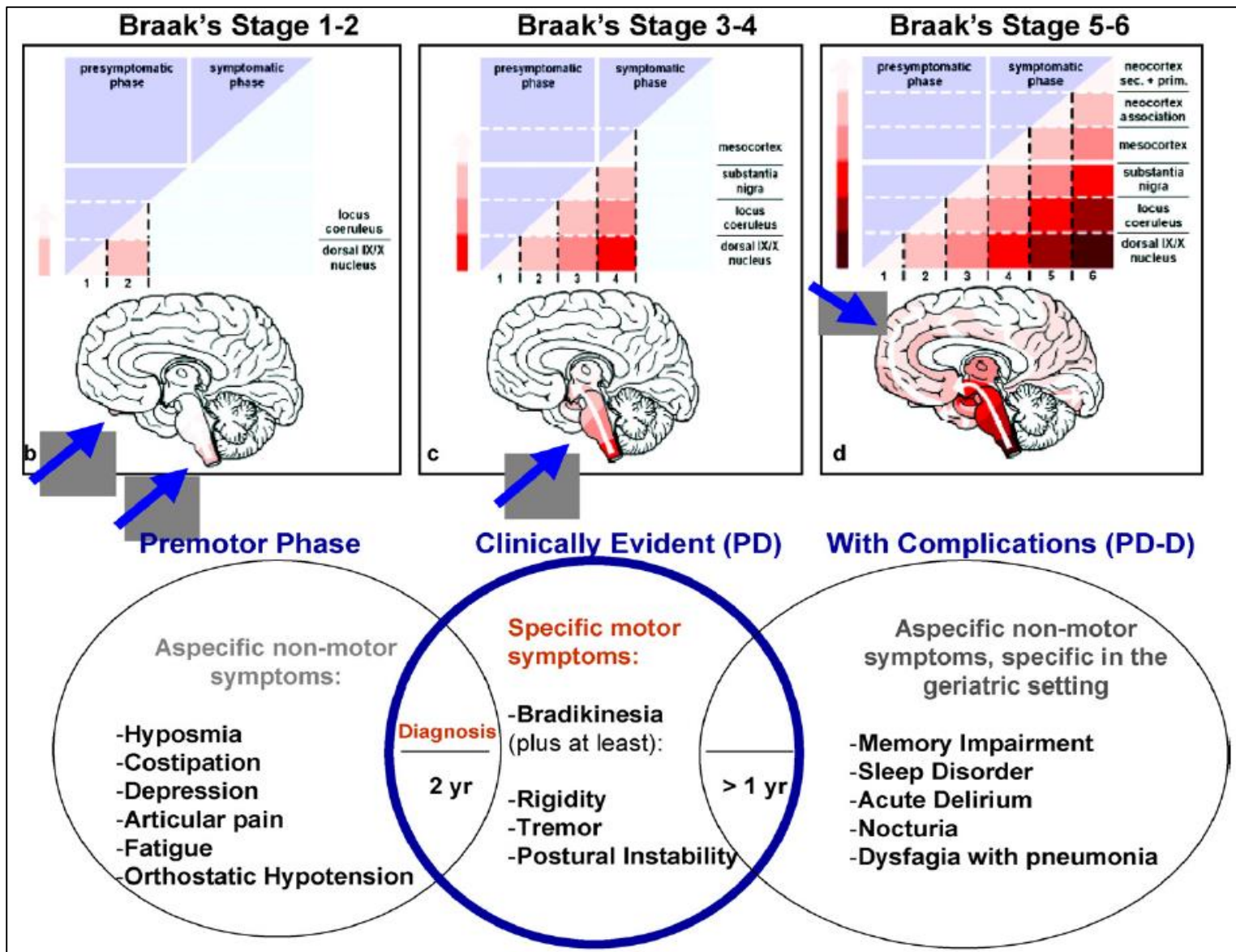
PN

norma



[http://missinglink.ucsf.edu/lm/ias_104_neurodegenerative DementiaHome.htm](http://missinglink.ucsf.edu/lm/ias_104_neurodegenerative_DementiaHome.htm)

Rozvoj klinických příznaků PN



Rozvoj klinických příznaků PN

1. Non-motorické příznaky předcházející motorické

POČÁTEČNÍ OBTÍŽE, KTERÉ LZE ZAMĚNIT:

- celkové zpomalení, únavnost, oploštění emocí → deprese
hypothyreóza
- zácpa → „běžné“ zažívací obtíže
- bolesti ramena a paže, fibromyalgie → VAS; revmatické obtíže
- neobratnost prstů HK a šourání DK → hemiparéza (CMP)
- třes končetin, hlavy a brady → esenciální třes

OBTÍŽE, KTERÉ LZE PŘEHLÉDNOUT (NUTNÝ CÍLENÝ DOTAZ):

- porucha čichu, zraku
- poruchy spánku (zvýšená denní spavost, RLS, RBD)

PORUCHY, KTERÉ LZE ZJISTIT CÍLENÝM VYŠETŘENÍM:

- kognitivní (exekutivní) dysfunkce

Rozvoj klinických příznaků PN

2. Kardinální motorické příznaky

- bradykineze, rigidita, tremor (Dopa-responzivní)
- postupně posturální instabilita (částečně resp./non-responzivní)

3. Pozdní příznaky

- progresse bradykineze/rigidity/třesu, poruchy stoje a chůze, poruchy řeči
- pozdní hybné komplikace
 - častěji u young-onset; až u 50% po 2-5 letech
 - fluktuace (wearing-off; ON-OFF fluktuace)
 - dyskineze (mimovolní, většinou choreatické)
- kognitivní (exekutivní) dysfunkce až demence, halucinace, bludy, delirium, poruchy chování
- urgentní mikce, zácpa, ortostatická hypotenze, poruchy výživy

Diagnóza PN

1. přítomnost Parkinsonského syndromu
2. přítomnost podpůrných znaků
3. nepřítomnost vylučujících znaků („red flags“)
4. dobrá dopaminergní odpověď

Pokud jsou splněny tyto podmínky, není třeba doplňovat další vyšetření (SPECT, MRI)

→ Parkinsonova nemoc je klinická diagnóza



Léčba PN

možnosti medikamentózní léčby

UMOŽNUJE:

- dobrý symptomatický efekt
- minimální výskyt vedlejších účinků
- oddálení pozdních komplikací

NEUMOŽNUJE:

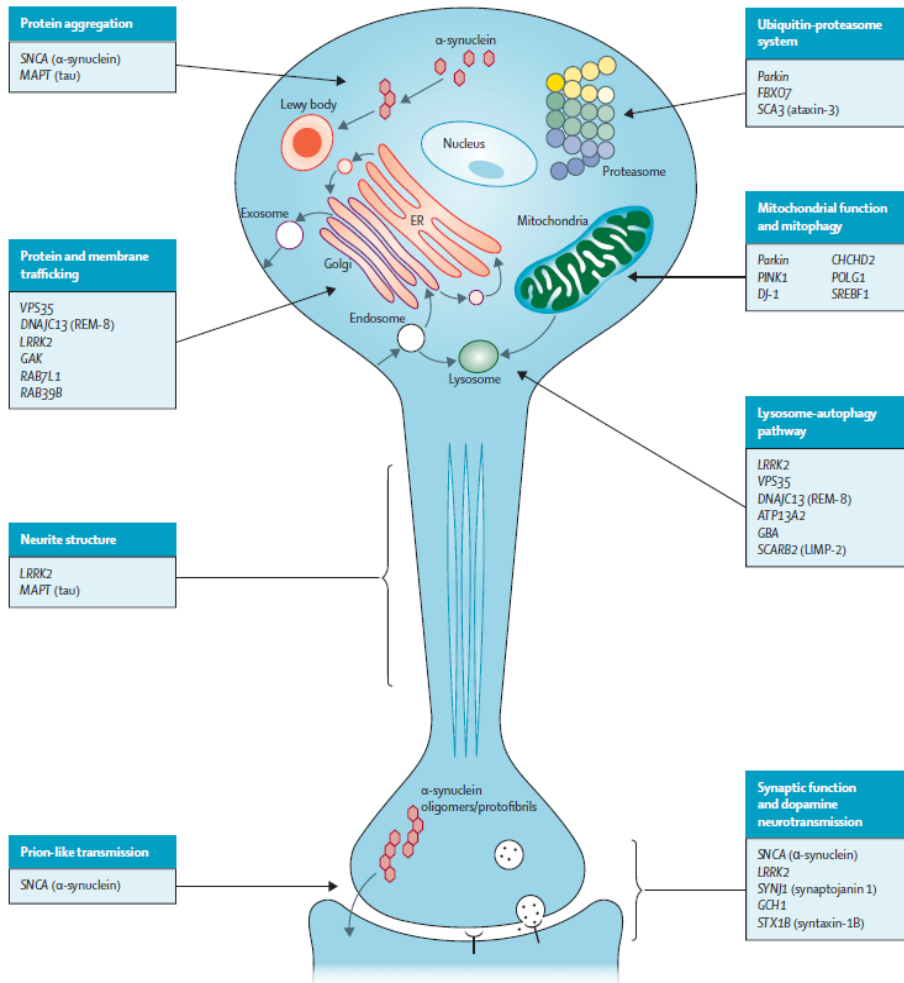
- zamezení vzniku či zastavení PN
- zpomalení přirozené progrese PN

HLEDÁME:

- PN modifikující terapii

Léčba PN

možnosti medikamentózní léčby



NEURODEGENERACE:

Patogeneze PN: heterogenní a vícečetný celulární proces → **nelze** využít **jediný lék**

PN modifikující TH: cílená na neuroinfekci, mitochondriální dysfunkci, oxidační stres, aktivitu Ca kanálů a LRRK2 kinázy, akumulaci, agregaci a transmissi α -synukleinu; chirurgie – genová terapie, buněčná transplantace, DBS STN aj.

Léčba PN

medikamentózní

1. **ZÁKLADNÍ LÉKY** – substituce chybějícího dopaminu (DA)
 - Levodopa (Nakom, Isicom, Madopar) a agonisté dopaminu
2. **OPTIMALIZACE LÉČBY L-DOPA** – ovlivnění metabolismu exogenní L-dopa a DA
 - **inhibitory MAO-B** (X odbourávání DA)– selegilin, rasagilin
 - **inhibitory COMT** (X odbourávání L-dopy a DA → prodloužení účinku dávek L-dopy a ↑ hladiny DA v krvi) – **entakapon** (Comtan), **tolkapon** (Tasmar)

Léčba PN

medikamentózní, intervenční, RHB

3. **DOPLŇKOVÁ LÉČBA** – ovlivnění non-DA neurotransmise
 - Amantadin (počáteční/pozdní příznaky - zejména dyskineze)
 - anticholinergika (spíše okrajově)
4. **LÉČBA NON-MOTORICKÝCH KOMPLIKACÍ**
 - ovlivňují vedlejší příznaky a komplikace (antidepresiva, hypnotika, kognitiva, antipsychotika, prokinetika)
5. **INTERVENČNÍ LÉČBA** (DBS, intrajejunální podávání Duodopy, kontinuální podávání agonisty dopaminu)
6. **REHABILITACE** (FYZIO-, ERGOTERAPIE, LOGOPEDIE AJ.)

ČASNÉ STÁDIUM PN

POZDNÍ HYBNÉ KOMPLIKACE

POZDNÍ PSYCHICKÉ KOMPLIKACE

< 65 let, kognitivně intaktní

kognitivní porucha/
psychóza, 65 let,
potřeba rychlého
efektu

Žádné nebo
min. funkční
postižení

Funkční
postižení

MAO-B
inhibitor

agonista
dopaminu

levodopa

nedostatečný efekt

levodopa

přetrvávající
dominantní třes

anticholinergika

L-dopa

L-dopa

agonista
DA

MAO-B
inhibitor

anticholinergika

COMT
inhibitor

amantadin

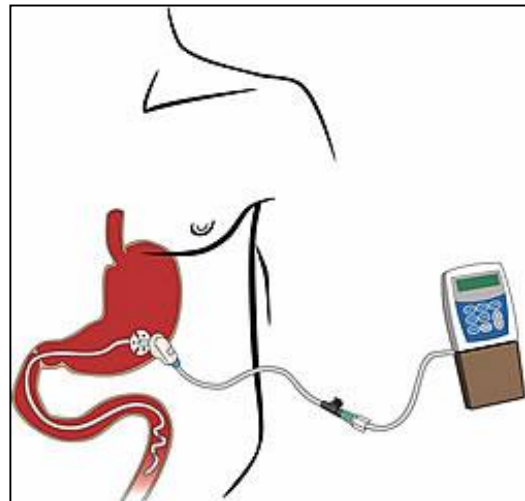
DBS

Duodopa

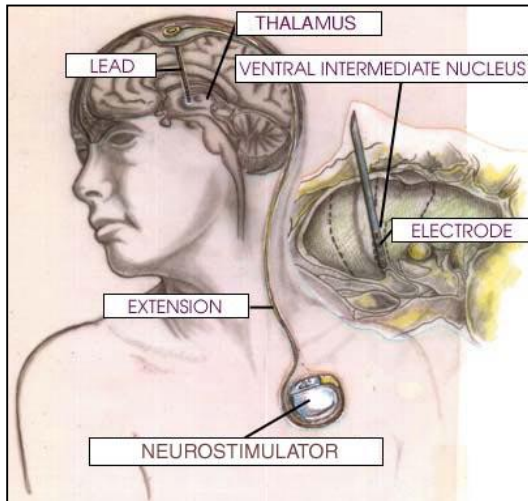
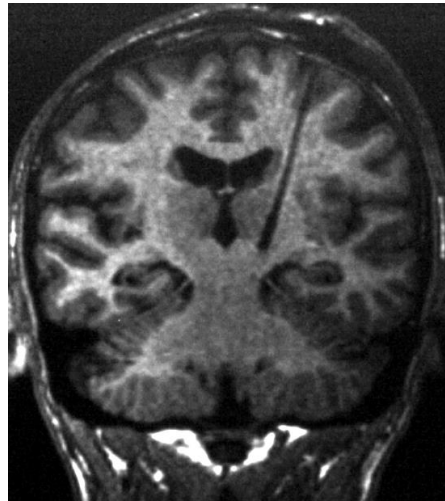
COMT
inhibitor

Dudoopa

DUODOPA



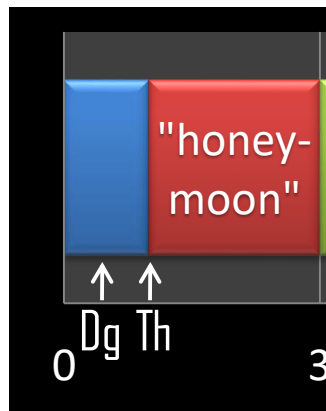
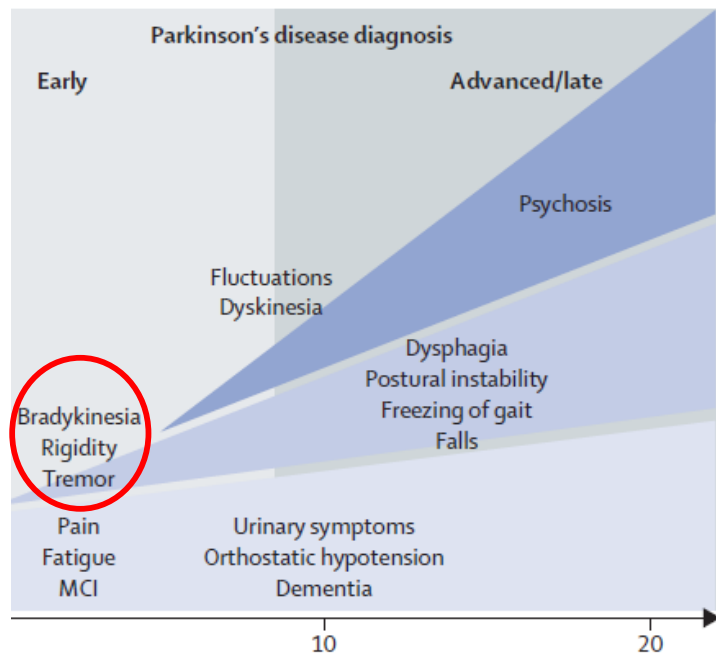
DBS



KONTINUÁLNÍ PODÁVÁNÍ AGONISTY DA



Léčba PN: rehabilitace



ČASNÁ FÁZE

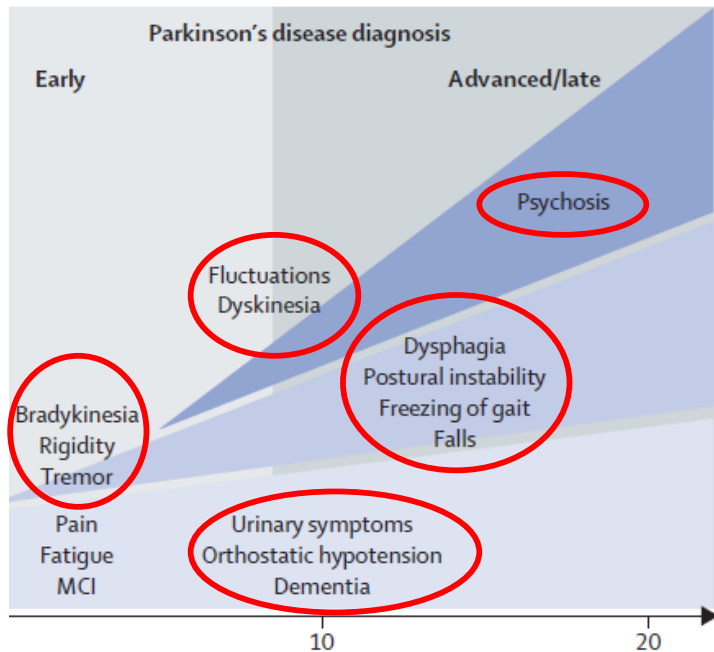
Dopaminerní léčba:

- Spolehlivě zlepší bradykinezi a rigiditu
- tremor ovlivňuje nekonzistentně (jsou doporučovány anticholinergika nebo klonazepam)

Má význam RHB?:

- ANO: od stanovení dg. (prevence dekonvice a zpomalení progresu PN)

Léčba PN: rehabilitace



STŘEDNÍ A POZDNÍ FÁZE

Dopaminerní léčba:

- postupné zvyšování dávky i NÚ

MAO-B a COMT inhibitory:

- zlepšení účinnosti levodopy

Anticholinergika:

- tremor nereagující na levodopu

Amantadin:

- dyskineze a posturální instabilita

DBS, Duodopa, TH psych kompl. aj.



Léčba PN: rehabilitace

STŘEDNÍ A POZDNÍ FÁZE: RHB má jednoznačně význam

Rozvoj poruch stability a chůze → hlavně ↑ reaktivní/proaktivní stability

	L-Dopa	DBS	
		STN	GPI
<i>Quiet Stance</i>	↑↓	↓	↑
<i>Reactive Postural Adjustments</i>	↓	↓	↓
<i>Anticipatory Postural Adjustments</i>	↑	↓	↓
<i>Dynamic Balance</i>	↑	↑	—

Léčba PN: rehabilitace

STŘEDNÍ A POZDNÍ FÁZE: RHB má jednoznačně význam

Rozvoj poruch stability/chůze:

→ fyzio hlavně ↑ reaktivní/proaktivní stability

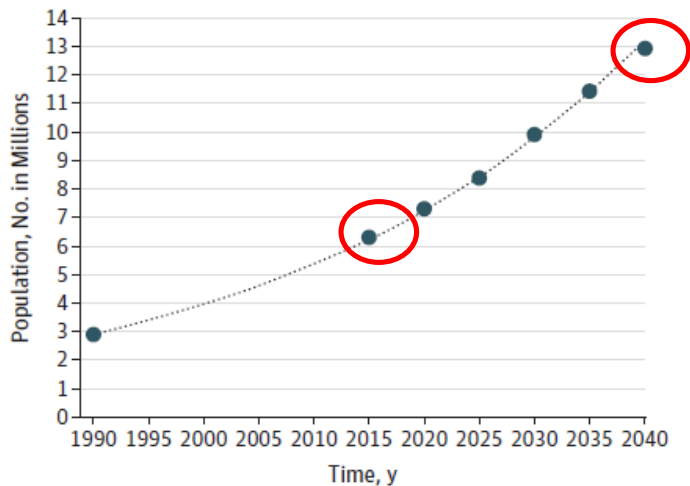
→ fyzio hlavně k ovlivnění ostatních parametrů chůze, FOG, iniciace chůze aj.

Dále ↑ kondice, manuální zručnosti, transferů, dysfagie, respiračních parametrů aj. (fyzio/ergo/logo, psycholog + sociální problematika aj.)

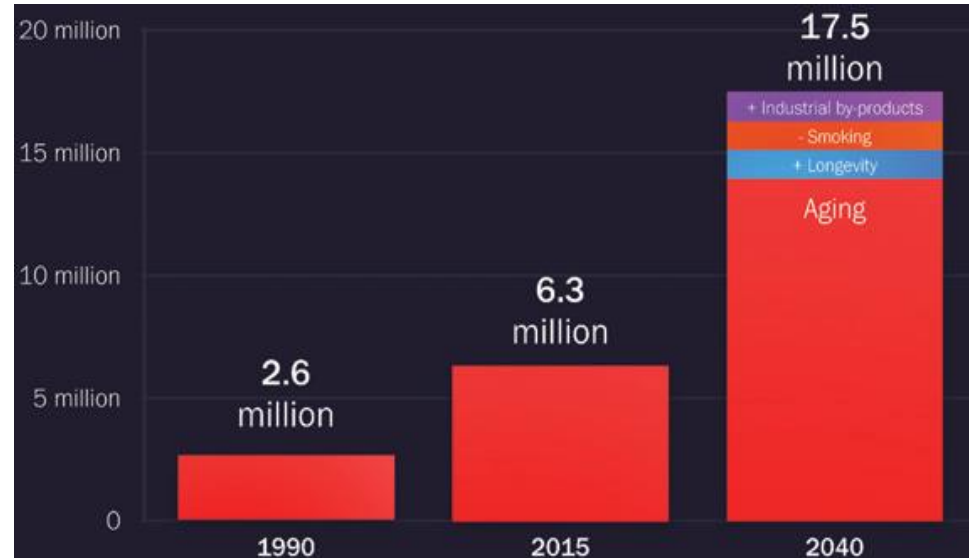
Pandemie PN

THE PARKINSON PANDEMIC A CALL TO ACTION

Figure. Estimated and Projected Number of Individuals With Parkinson Disease, 1990-2040



Počet osob s PN se v rozmezí let 2015 a 2040 zdvojnásobí!!



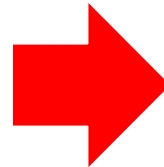
- stárnutí populace
- dlouhověkost
- industrializace
- méně kuřáků



Jsme na to připraveni?



12/2014



9/2017

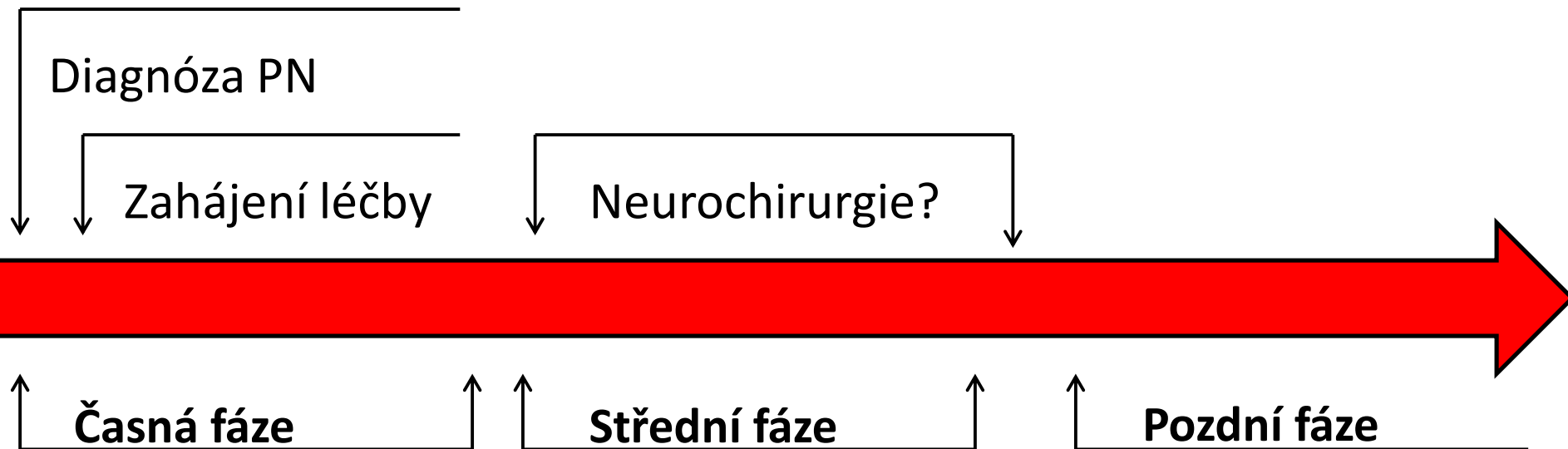
Ke stažení na: parkinsonnet.info/guidelines/guidelines-in-czech

Co **hlavně** ovlivní fyziio/ergo/logo?

- Fyzická kondice
- Přesuny (transfery)
- Postura, stabilita
- Chůze
- Manuální zručnost
- Dechové funkce
- Dysfagie
- Bolest aj.



RHB cíle ve vztahu k fázím PN



Cíle fyzioterapie:

- Neuroprotektce (HY1)
- Prevence inaktivity
- Prevence strachu z pádů
- Zvýšení fyzické kapacity
- Snížení bolesti
- Zpomalení nástupu omezení aktivit (do HY3)

Další léčebné cíle:

- Udržení nebo zlepšení ADL, zejména:
- Transfery
 - Stabilita
 - Manuální činnosti
 - Chůze

Další léčebné cíle:

- Udržení vitálních funkcí
- Prevence dekubitů
- Prevence kontraktur
- Podpora pečujících osob

Na co se soustředit v časně fázi?

1. CVIČENÍ ZA ÚČELEM NEUROPROTEKCE

- neuroprotektivní nebo PN modifikující účinek farmak neprokázán (L-dopa, agonisté, MAO-B inhibitory, příp. amantadin; Kalia 2015)
- Animální modely: fyzická aktivita může ovlivnit neurodegeneraci (růstové faktory, neuroplastické změny, ↑ mitochondriální funkce)
- Intenzivní trénink (↑ TF a ↑ O₂) ↓ riziko PN a ↑ kognitivní funkce (↑ objemu šedé hmoty, ↑ konektivity a kortikální aktivace)
- Cvičení brání neurodegeneraci → zpomalení progresu u PN?

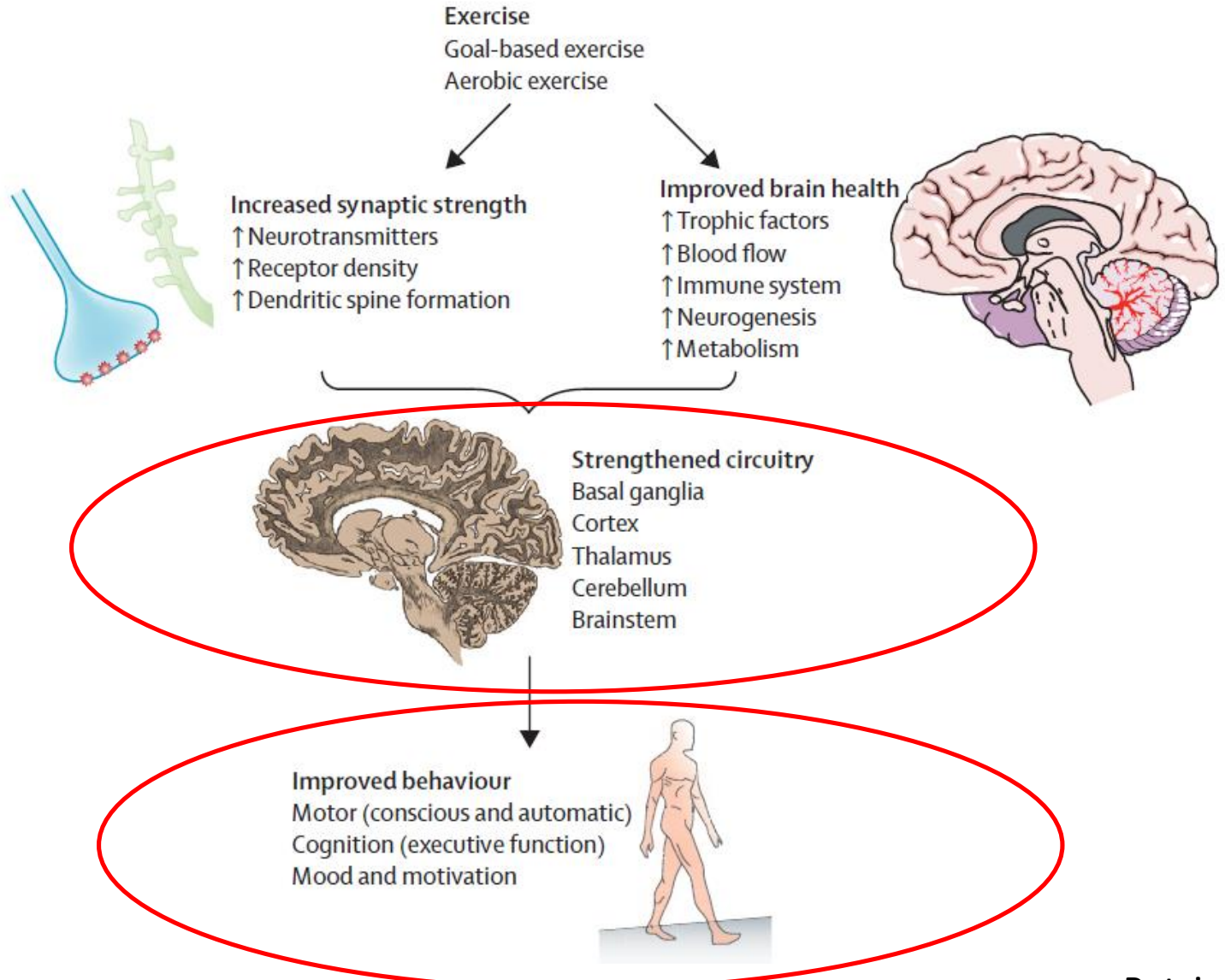


Zpomalení progresu u PN

Van der Kolk 2019

- MDS-UPDRS v OFFu bylo **u AT nižší o 4,2** (MCID \approx 3,65)
- Efekt **levodopy** u časně PN se pohybuje mezi 3,8 a 6,6
- Udržení MDS-UPDRS je **indikátor** zpomalení progresu PN
- Efektu dosaženo **domácím cvičením**
- Klíčová role **motivace**

Cvičení a neuroplasticita u PN



Onemocnění projevující se PS

Parkinsonova nemoc		80%
Jiné degenerativní nemoci (Parkinson plus)	progresivní supranukleární obrna	10%
	multisystémová atrofie	
	nemoc s Lewyho tělísky	
	Alzheimerova nemoc	
	Huntingtonova nemoc	
Sekundární PS	polékový	10%
	Wilsonova nemoc	
	Fahrova nemoc	
	otravy (Mangan, MPTP, CO)	
	normotenzní hydrocefalus	
	strukturální léze BG (tumor, zánět, trauma, ischemie)	

Klinické faktory rozlišující PS

Pro Parkinsonovu nemoc

- jednostranný začátek
- klidový třes 4-6 Hz
- pomalu, plynule progreduje
- přetrvávající asymetrie, horší na straně počátku
- 70-100% odpovídavost na levodopa
- > 5 let trvající odpovídavost na levodopu
- dyskineze vyvolané levodopou
- trvání nemoci ≥ 10 let

Pro sekundární (jiný) PS

- skokovitá progrese
- opakované úrazy hlavy
- prodělaná encefalitida
- neuroleptika v anamnéze
- symetrické nebo dlouhodobě striktně jednostranné postižení
- supranukleární okohybná porucha
- časně postižení autonomního systému
- časně přítomnost demence či pádů
- neúčinnost levodopy

Kazuistiky

Wilsonova nemoc

- **Mutace ATP7B** (autozomálně recesivní)
 - defekt inkorporace mědi do ceruloplasminu
 - porucha exkrece mědi do žluči → akumulace Cu v organismu
- **Prevalence** - 1: 30-100.000 (v ČR 100-300 pacientů)
- **Počátek onemocnění** – obvykle 15-45 let (průměr 27.8 let)
- cca 75% má neuropsychiatrické projevy (x hepatální forma)

tremor (81%)	úzkost,deprese (35%)
dysartrie (48%)	kognitivní porucha (17%)
<u>hypokineticko-rigidní syndrom (35%)</u>	psychotické projevy (13%)
mozečkové příznaky a posturální poruchy (35%)	
dystonie (23%)	

Wilsonova nemoc

PATOLOGICKÉ NÁLEZY

játra	fibróza cirhóza	Jaterní biopsie, stanovení Cu v sušině (>250ug/g)
sérum		↓ ceruloplasmin ↑ volná Cu
moč		↑ vylučování Cu/ 24 hod (! cave dieta)
rohovka	K-F prstenec	oftalmologické vyšetření štěrbinovou lampou
mozek	BG, kmen, thalamus	MRI mozku, neurologické, psychiatrické, neuropsychologické vyšetření

!CAVE – mladý pacient (< 45 let) s jakýmkoliv expy či mozečkovým syndromem → vyloučit Wilsonovu nemoc

Závěr

- 80% parkinsonských syndromů je Parkinsonova nemoc
- U PN jsou kontraindikována neuroleptika a jejich deriváty
- Řada parkinsonských syndromů je polékových (FA!)
- Wilsonova nemoc se může projevit parkinsonským syndromem až v 30% (musí se vyloučit u všech pacientů <45 let s extrapyramidovým postižením)
- Normotenzní hydrocefalus je léčitelná příčina frontální apraxie chůze a demence



Hyperkinetické extrapyramidové syndromy a onemocnění

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
1. lékařská fakulta
Univerzita Karlova

a

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Dysfunkce bazálních ganglií

Hyperkinetické (dyskinetické) syndromy:

1. TREMOR

- rytmické oscilační pohyby části těla působené střídavými stahy recipročně inervovaných svalů

2. CHOREA

- mimovolní, nepravidelné a nestereotypní rychlé pohyby v náhodné distribuci

3. DYSTONIE

- mimovolní kontrakce svalů/skupin podle relativně neměnného motorického vzorce působící abnormální pohyby nebo postavení různých částí těla

Dysfunkce bazálních ganglií

Hyperkinetické (dyskinetické) syndromy:

4. MYOKLONUS

- mimovolní, rychlý pohyb způsobený kontrakcí svalu či sv. skupiny (pozitivní myoklonus) či krátkou inhibicí sv. napětí s následným kompenzačním záškubem antagonistů (negativní).

5. TIK

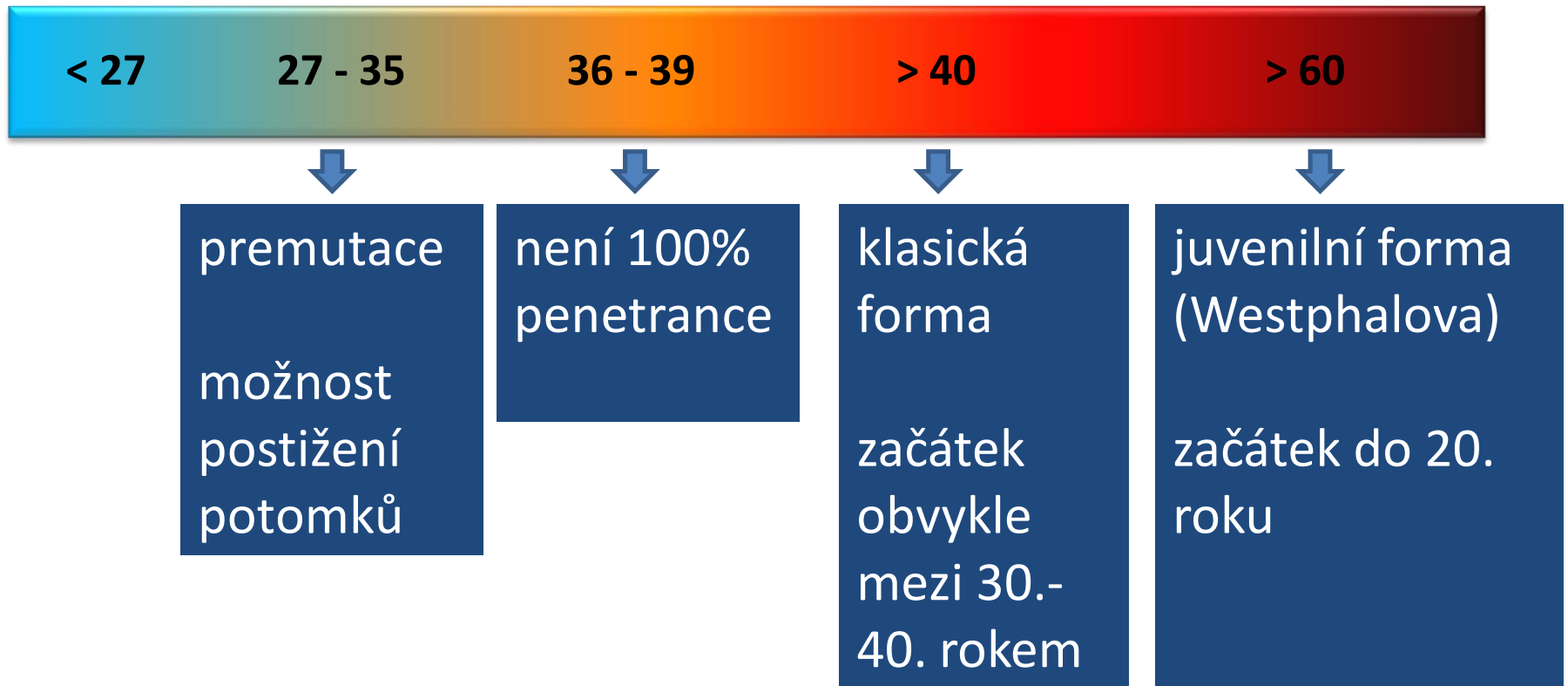
- náhlé, nepravidelně se opakující, stereotypní pohyby nebo zvuky rušící normální aktivitu
- předchází jim nutkání a následuje uvolnění vnitřního napětí
- mohou být přechodně potlačeny vůlí

Esenciální tremor

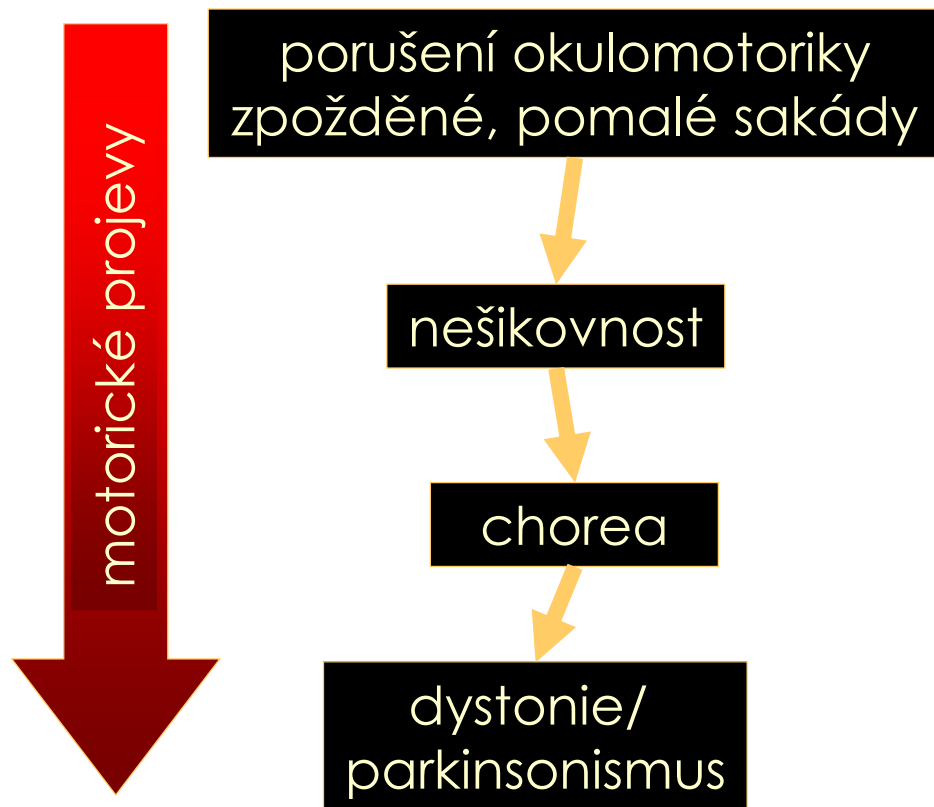
- Nejčastější příčina třesu; prevalence až 5%
- Počátek v 30-45ti letech, pomalá progresse
- Symetrický staticko-akční třes HKK 5-15 Hz
 - event. hlava, hlas, DKK
 - v pozdějších stádiích i klidová složka
- Pozitivní RA, zlepší se po alkoholu
- Patofyziologie: patologické oscilace mozeček-mesencefalon-oliva inferior
- Léčba:
 - poučení o benigní povaze onemocnění
 - farmakoterapie (metipranolol, primidon, gabapentin, klonazepam)
 - neurochirurgie – léze či DBS ViM

Huntingtonova nemoc

- AD onemocnění, gen Huntingtin, 4. chromozom
- rozhoduje počet CAG repetic



Huntingtonova nemoc - příznaky



- **Psychiatrické**
 - změny osobnosti
 - afektivní
 - obsesivně-kompulzivní
 - psychóza
- **Kognitivní**
 - exekutivní dysfunkce
 - demence
- **Ostatní**
 - myoklonus
 - „motor impersistence“
 - posturální instabilita
 - dysfágie/ dysartrie

Klasifikace dystonií

Sporadické dystonie:

- fokální a segmentové dystonie neobjasněné etiologie (grafospasmus, blefarospasmus, cervikální a task-specific dystonie atd.)
- dystonické sy se známou příčinou (tzv. získané), např. polékové atd.

Hereditární dystonie:

- generalizující nedegenerativního rázu (DYT 1, DYT 2 atd.)
- generalizující u neurodeg. dystonie je pouze jeden z mnoha projevů

KDE DYSTONII VIDÍM A CO JI VYVOLÁVÁ?

→ fokální x segmentální x generalizovaná dystonie

→ spontánní x indukovaná (námahou, specifickou činností atd.)

BLEFAROSPASMUS

- mimovolní stah očních víček
- častěji ženy nad 50 let
- vyvolán či zhoršován:
 - ostrým světlem, větrem
 - psychickou zátěží

CERVIKÁLNÍ DYSTONIE

- mimovolní stahy šíjových svalů
- vznik často po drobném úrazu, psychickém vypětí
- často geste antagoniste

Touretteův syndrom

- Prevalence 1-3/100.000, role dědičnosti
- Počátek v dětství (před 18 rokem)
- Potíže kolísají v čase, mění se intenzita i charakter tiků
- Tiky mnohokrát za den, v salvách → antipsychotika, BZD, BTX
- **Psychiatrické komorbidity**
 - ADHD → methylfenidat
 - porucha kontroly impulzů → atypická antipsychotika
 - OCD → SSRI, TCA (clomipramin)
 - anxiózně-depresivní syndrom → SSRI, psychoterapie
 - sebepoškozující jednání → atypická antipsychotika
- **Léčba**: nejprve pohovor a zvážení nutnosti terapie

Závěr

- Esenciální tremor je velmi časté onemocnění
- Mnoho expy projevů je indukováno léky
- Wilsonova nemoc se může projevit jakýmkoliv expy symptomem (věk do 45 let)
- Fokální dystonie se léčí botulotoxinem
- Myoklonus není vždy epileptického původu
- Tiky se odlišují od jiných dyskinezí doprovázejícími psychickými fenomény (nutkání, schopnost potlačení, pocit uvolnění po provedení)

