

## Neurodegeneratívne ochorenia

- Kľúčový prvok neurodegeneratívnych ochorení – **mechanizmus patologického deja**
- **nadprodukcia normálnej bielkoviny**
- **tvorba aberantného proteínu** s nestabilnou štruktúrou a s tendenciou k tvorbe intra- alebo extracelulárnych bielkovinových zhlukov,

## Neurodegeneratívne ochorenia

- Amyloidopatie - AD
- Tauopatie - FTD
- Synukleinopatie – PD, LBD
- Ubikvitinopatie
- Polyglutaminopatie
- **Podkladom proteinových abnormalít – často genetické defekty**
- **U sporadických foriem – aj vplyv vonkajšieho prostredia**

## Ochorenia s prevažujúcim pohybovým postihnutím – extrapyramídové poruchy

## Extrapyramídové poruchy

- **Parkinsonova choroba - PD**
- Parkinsonský syndróm
- Progresívna supranukleárna obrna - PSP
- Multisystémová atrofia - MSA
- Chorea

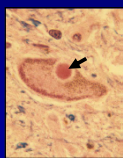
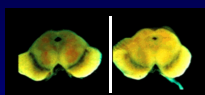
## Extrapyramídové poruchy

- **Huntingtonova choroba**
- Dystonické syndrómy  
torticollis spastica  
torzné dystónie  
lokalizované dystónie
- Hepatolentikulárna degenerácia (M. Wilson)

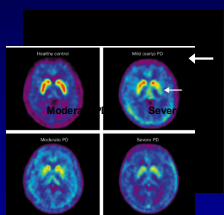
## M. Parkinson

- Chronické progresívne ochorenie nervového systému, prejavujúce sa typickou poruchou hybnosti – tzv. extrapyramídovým hypokineticko-rigidným syndrómom.

## Patológia PD



Lewy body<sup>2</sup>

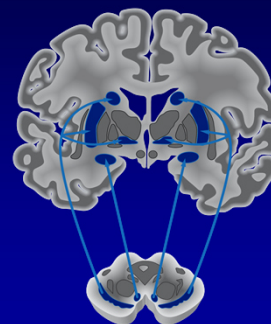


<sup>18</sup>F-dopa positron emission tomography of the basal ganglia in PD subjects<sup>1</sup>

(Arrow indicates reduction of striatal uptake on the opposite side of the brain to the affected limb)

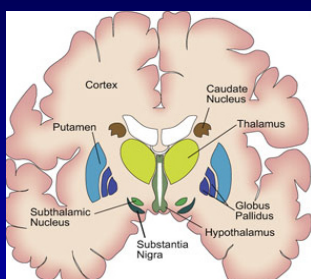
1. Lang AE, Obeso JA. *Lancet Neurology*. 2004;3:309-316. 2. Lang AE, Lozano AM. *N Engl J Med*. 1998;339:1044-1053.

## Patofyziológia PD: Degenerácia nigrostriatálnych dráh



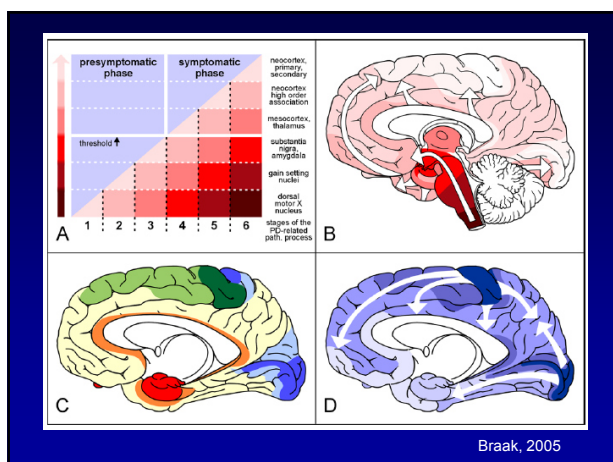
1. Lang AE, et al. *N Engl J Med*. 1998;339:1044-1053. 2.

## Substantia nigra



## Braakova teória

- 6 štádií Parkinsonovej choroby (PD)
- Pre PD sú typické Lewyho telieska ( $\alpha$ -synuclein)



## 6 štádií PD (Braak)

- Bulbus olfactorius, dorzálne jadro n. vagus (1 št.)
- Nc. Raphe, locus coeruleus, RF (2. št)  
predklinické štádiá  
poruchy čuchu, spánku, autonómnych funkcií
- Substantia nigra (3. št.)  
motorické príznaky

## 6 štádií PD (Braak)

- Mesocortex, hippocampus, amygdala (4. št)  
Poruchy spánku, poruchy správania
- Limbický systém, neokortex (5., 6. št.)  
neuropsychiatrické príznaky  
depresia, kognitívny deficit, zrakové halucinácie

## Epidemiológia

- Prevalencia 1-2/1000 obyvateľov
- Nad 60 rokov – 1/100 obyvateľov
- Začiatok okolo 60 roku veku
- 10% - pred 40 r., 10% po 75 r.
- M:Ž – 1,2:1
- Protektívne faktory – fajčenie, pitie kávy

## Klinický obraz

- Pri poklese dopaminu v striate na 50-30%
- Príznaky najskôr jednostranne
- Hypokinéza – obmedzenie rozsahu pohybov
- Bradykinéza – spomalenie pohybu
- Akinéza – porucha štartu pohybu
- hypokinetické prejavy

- ♦ mikrografia

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z  
22

## Klinický obraz

- ♦ hypomímia – maskovitá tvár
- ♦ strata synkinéz – rozkyv HK pri chôdzi
- ♦ tichá monotónna nemelodická reč - hypofónia
- ♦ hypokinetická dyzartria so zrýchlením tempa – tachyfémia, s opakovaním posledných slabík alebo slov - palilália

## Klinický obraz

- **Zvyšovanie svalového tónusu – rigidita**
- ♦ **Pribúdanie tónusu antagonistov – náhle predklonenie hlavy – po uvoľnení len pomalý návrat**
- **Tremor**
- ♦ rytmický, pravidelný, akrátne zvýraznený, kľudový
- ♦ pri aktivácii inervácie a pri cielej pohybe sa zmiernuje alebo mizne
- ♦ Frekvencia 4-8 /s, charakter ráťania mincí
- ♦ Emócie ho zvýrazňujú, v spánku mizne

## Klinický obraz

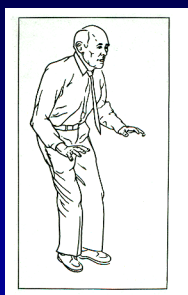
- **Posturálne poruchy**
- Držanie tela – flekčné
- ♦ Instabilita v stoji
- ♦ Časté pády – hlavne dopredu
- ♦ Pomalá chôdza šúchavými krokmi
- ♦ Akinetický freezing – náhle pohybové blokády pri chôdzi

## Klinický obraz

- **Nemotorické príznaky – neodpovedajú na dopaminergnú liečbu**
- **Vegetatívne príznaky**  
– **zácpa, hypersekrécia mazových žliaz – seborrhea,**  
- hypersalivácia, imperatívne močenie, ortostatická hypotenzia

## Neuropsychiatrické príznaky

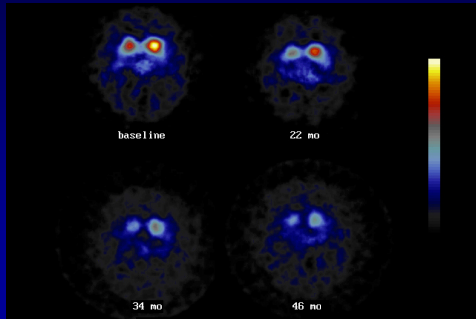
- **Depresia** – postihuje 10-45% pacientov s PD
- Môže predchádzať motorické príznaky u približne 10% pacientov
- Pre PD depresiu sú typické – anhedonia, porucha prázdna, strata emócií
- Antidepressívny efekt DA
- **Úzkosť a apatia**
- **Kognitívny deficit** – ak je veľmi skoro – proti dg. PD
- **Poruchy spánku**



## Príznaky a komplikácie pokročilej PD

- **Komplikácie liečby**
- Motorické fluktuácie – kolísanie závažnosti parkinsonských príznakov
- Poliekové dyskinézie

## Diagnostika - DAT SCAN



Marek K. et al. JAMA. 2002;287:1853-1861.

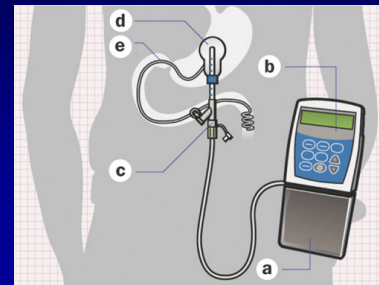
## Liečba

- **L-DOPA**
- **L-DOPA + Carbidopa** – eliminácia nežiadúcich účinkov (nauzea, vomitus) na periférii (Nakom, Sinemet)
- **Dopamínoví agonisti**
- **Inhibítory MAO-B** oddiaľujú začiatok ochorenia

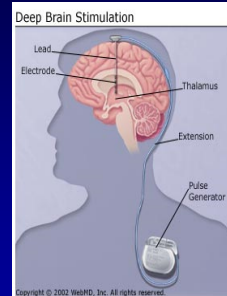
## Liečba

- **Duodopa**
  - L-dopa podávaná priamo do jejuna
  - pred zavedením – test účinnosti L-DOPA
- **DBS – hlboká mozgová stimulácia**
  - ciele – GPi, nc. Subthalamicus (STN)
  - VIM – len tremor

## Duodopa



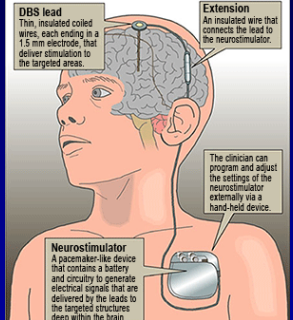
## Duodopa



Copyright © 2002 Medtronic, Inc. All rights reserved.

## Deep brain stimulation

The Deep Brain Stimulation system is used to help control tremors and chronic movement disorders. Tiny electrodes are surgically implanted in the brain and are connected via a subcutaneous wire to a neurostimulator (or two, for some diseases) implanted under the skin near the clavicle.



**DBS lead**

This, insulated, coiled wire, each ending in a 1.5 mm electrode, that deliver stimulation to the targeted areas.

**Extension**

An insulated wire that connects the lead to the neurostimulator.

The clinician can program and adjust the settings of the neurostimulator externally via a hand-held device.

**Neurostimulator**

A pacemaker-like device that contains a battery and circuitry to generate electrical signals that are delivered by the leads to the targeted structures deep within the brain.

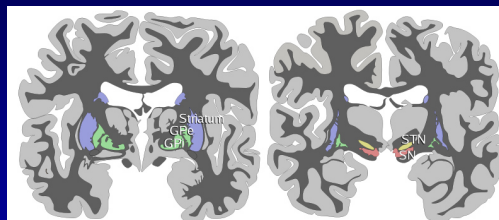
Source: Medtronic, Inc.

Steve Greenberg / Star staff

## DBS

- Liečba dyskinéz
- **STN**
- Redukcia príznakov ochorenia, následne redukcia liečby a dyskinéz
- Indikácia – redukcia dyskinéz redukciou liečby
- **GPI**
- Priamo redukcia dyskinéz
- Indikácia – ak sú zneschopňujúce dyskinézy ak dyskinézy limitujú liečbu

## DBS ciele



## Parkinsonské syndrómy

- **Parkinsonské plus syndrómy**
- **Poliekový parkinsonizmus**  
neuroleptiká, alfa-metyldopa, reseprín, Ca-blokátory
- **Pouřazový parkinsonizmus**
- **Arteriosklerotický parkinsonizmus**
- **Intoxikácie – CO**
- **Postencefalitický parkinsonizmus**

## Chorea

## Klinický obraz

- Nepravidelné, mimovolné, asymetrické, krátkotrvalé, distálne akcentované pohyby – **atypický vzorec abnormálneho pohybu**
- Na tvári – grimasovanie, pomliaskávanie
- V spánku ustupujú
- Zosilujú pri emóciách, pohybe, reči

## Chorea

- Súčasť príznakových súborov vroděných, geneticky viazaných neurodegeneratívnych ochorení
- **Huntingtonova choroba**
- Neuroakantocytóza
- Spinocerebellárne ataxie

## Chorea

- Sekundárna chorea:
- Polieková
- Ložiskové lézie striata hlavne u CMP
- Niekedy súvisí s metabolickými a endokrinnými poruchami – hypo- a hyperglykémia, hypertyreóza

## Huntingtonova chorea

- Autozomálne dominantná dedičná choroba vznikajúca na podklade mutácie (expansionie tripletov CAG na chromozóme 4p) v géne IT15 kódujúcom proteín huntingtín (stačí heterozygotná mutácia)
- Hlavné prejavy
- Pohybová porucha – chorea, dystónia
- Progresívna kognitívna deteriorácia
- Emočné a behaviorálne poruchy

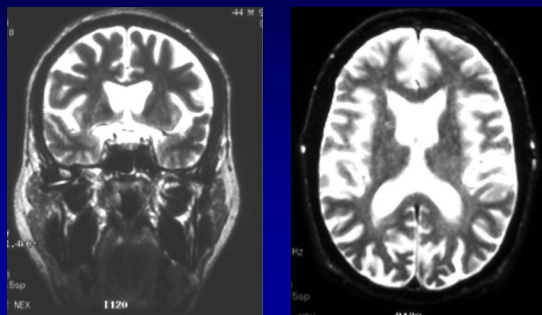
## Huntingtonova chorea

- Generalizovaná atrofia s degeneráciou neurónov v kortexe
- **Atrofia caudata – hlavný príznak (MR)**
- Redukcia Ach

## Huntingtonova chorea - diagnostika



## Huntingtonova chorea - diagnostika



## Huntingtonova chorea - liečba

- Atypické antipsychotiká
- Klasické neuroleptiká
- Anxiolytiká
- Antidepresíva

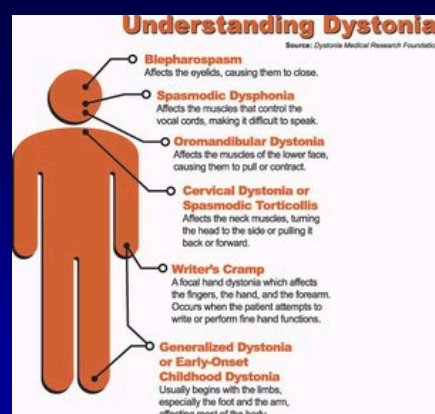
## Dystonické syndrómy

## Dystónia

- Porucha priebehu pohybu pri ktorej jednotlivé svaly alebo skupiny svalov vykonávajú viac alebo menej dlhodobé tonické kontrakcie – **typický vzorec abnormálneho pohybu**
- Vytvárajú abnormálne a stereotypné krúživé pohyby postihnutých častí tela
- Narušená koordinácia kontrakcie a relaxácie agonistov a antagonistov

## Dystónia

- **Fokálne - lokalizované na 1 svalovú skupinu**  
napr. torticollis, písársky kŕč  
Laryngeálna dystonia (spasmodic dysphonia)
- **Multifokálne – lokalizované na viac skupín**
- **Generalizované**  
napr. torzná dystónia
- **Mobilné alebo fixné – abnormálne držanie je fixké alebo sa mení**



## Dystónia

- Prevalencia 12-30/100 000 – fokálne
- 0,7 – 3,5/100 000 – generalizované
- **Primárne dystónie** – na genetickom podklade
- **Sekundárne dystonické syndrómy** – po úrazoch, perinatálne, zápalové ochorenia mozgu, CMP, liekové, toxické vplyvy

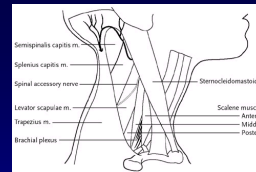
## Dystónia

- **Dystónia**
- aktivujú sa polohou, pohybom
- Úľavová poloha – napr. dotyk susediacej oblasti ktorým vie dystóniu odstrániť
- Zhoršenie stresom, zmiernenie relaxáciou
- Ústup v spánku



## Lokalizované dystónie Cervikálna dystónia - Torticollis spastica

- Abnormálne fixované postavenie a/alebo abnormálne mimovolné pohyby hlavy a šije
- Pomalé, niekoľko sekúnd trvajúce vytáčanie šije do strán
- V strednom veku
- Dedične podmienené, po encefalitíde, v rámci iných ochorení, po úrazoch
- Lézia v oblasti striata
- **Th: botulotoxin**



## Torticollis spastica



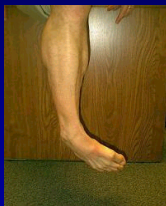
## Torticollis spastica



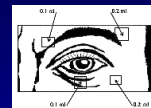
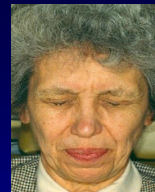
## Lokalizované dystónie

- **Pisársky krč** - pri písaní rukou
- **Blefarospazmus** – kŕčovité kontrakcie mm. orbicularis oculi rôzne dlho trvajúce
- **Dystonické pohyby úst, jazyka, tváre** súčasť iných ochorení  
NÚ fenotiazínových derivátoch (neuroleptikách)

## Lokalizované dystónie



## Blefarospazmus



## Torzná dystónia

- Pomalé rotačné pohyby hlavy, trupu a pánve, doprevádzané rôznymi pohybmi končatín, hlavne atetoidnými pohybmi prstov rúk
- Lézia - putamen
- Dosiahnuté držanie dlho pretrváva
- V spánku mizne
- Autozomálne recesívne, aj dominantné ochorenie
- Pri začiatku v detstve – nevysvetliteľné poruchy chôdze

## Torzná dystónia

- Liečba
- Anticholinergiká
- Bezodiazepin – klonazepam
- Hlboká mozgová stimulácia – globus pallidus internus
- DOPA responzívne dystónie

## Torzná dystónia



## M. Wilson – hepatolentikulárna degenerácia

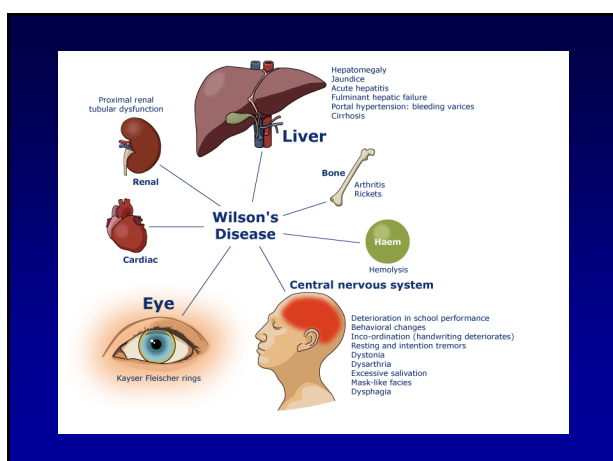
- Autozomálne recesívne dedičné ochorenie metabolizmu medi, keď sa hromadí v pečeni, mozgu, a ďalších orgánoch
- Porucha na dlhom ramienku chromozómu 13
- Výskyt – 1/40 000
- Začiatok – okolo 20 rokov

## M. Wilson

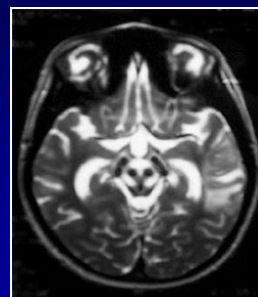
- Transportná bielkovina medi, ceruloplazmín, je v sére znížená, vylučovanie medi močom je zvýšené, obsah medi v krvi je znížený, naopak voľná med' je zvýšená

## M. Wilson – klinický obraz

- Hepatopatia, hemolytická anémia
- Neurologické a psychiatrické príznaky tras, chorea, dystonické prejavy, dysartria, dysfagia, depresie, psychózy
- Kayser-Fleischerov prstenec – uloženie medi v descementnej membráne – hnedé zafarbenie okraja rohovky



## M. Wilson – diagnóza



T2-vážené MRI

## M. Wilson – diagnóza

- Ceruloplazmín – pod 200mg/l
- Meď v sére je znížená, voľná meď – zvýšená
- V moči – viac ako 100  $\mu$ gramov/denne
- Biopsia pečene
- **Th:** odstrániť depozity medi  
**D-Penicilamin** 1g/denne (deti 0,5) + pyridoxin (B6) 25 mg  
**Zn sulfát**