proLékaře.cz | 9.5.2024

ČESKÁ A SLOVENSKÁ NEUROLOGIE A NEUROCHIRURGIE

ČASOPIS ČESKÉ NEUROLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP, ČESKÉ NEUROCHIRURGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP, SLOVENSKEJ NEUROLOGICKEJ SPOLOČNOSTI SLS, SLOVENSKEJ NEUROCHIRURGICKEJ SPOLOČNOSTI SLS A ČESKÉ SPOLEČNOSTI DĚTSKÉ NEUROLOGIE ČLS JEP

MINIMONOGRAFIE

Diagnostika, symptomatika a nálezy u onemocnění a poruch autonomního nervového systému v neurologii J. Opavský

KONTROVERZE

Pacient s rozsáhlými časnými změnami (ASPECTS < 5) – rekanalizace A. Tomek, M. Bar, K. Zeleňák

PŘEHLEDNÝ REFERÁT

Těhotenství a roztroušená skleróza z pohledu neurologa P. Hradílek et al

PŮVODNÍ PRÁCE

Efektivita jednostranné kochleární implantace u dospělých pacientů s těžkou poruchou sluchu B. Gál et al

DOPIS REDAKCI

Reconstruction of the anterior skull base with free muscle flap after iatrogenic injury A. Sukop et al

ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

Vydává ČLS JEP. ISSN 1210-7859. ISSN pro on-line přístup 1802-4041.
Indexováno/excerpováno:
Thomson Reuters Web of Knowledge: Journal Citation Report, Web of Science, Index Copernicus, EMBASE/Excerpta Medica, Bibliographia Medica Čechoslovaca, Scopus, EBSCO

ročník 81 | 114 | 2018 | 6

proLékaře.cz | 9.5.2024

Roche

Relabující forma roztroušené sklerózy (RRS)

Kdy je potřeba zahájit léčbu **vysoce účinnou terapií?**

HRAZEN
od 1. 11. 2018
z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci RRRS.*

CO NEJDŘÍVE

RRRS = relabující-remitentní roztroušená skleróza

* Seznam cen a úhrad LP/PZLÚ k 1. 11. 2018

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

▼ **Zkrácená informace o přípravku Ocrevus 300 mg** – koncentrát pro infuzní roztok
Účinná látka: ocrelizumabum. **Indikace:** Přípravek Ocrevus je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo pomocí zobrazovacích metod. Přípravek Ocrevus je indikován k léčbě dospělých pacientů s časnou primárně progresivní roztroušenou sklerózou (PPRS), s ohledem na délku trvání onemocnění, stupeň disability a zobrazovacími metodami prokázanou zánětlivou aktivitu. **Dávkování:** Úvodní dávka 600 mg přípravku Ocrevus se podává jako dvě samostatné intravenózní infuze; první jako 300 mg infuze, následovaná po dvou týdnech druhou 300 mg infuzí. Následné dávky přípravku Ocrevus se poté podávají v podobě jednorázové 600 mg intravenózní infuze jednou za 6 měsíců. Doporučení pro úpravy dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, současná aktivní infekce, pacienti v závážném imunokompromitovaném stavu, známé aktivní maligní onemocnění. **Upozornění:** Reakce související s infuzí (IRR): u ocrelizumabu se vyskytly IRR. Příznaky mohu nastat v průběhu jakékoli infuze, ale byly častěji hlášeny během první infuze a v průběhu 24 hodin od podání infuze. (pruritus, vyrážka, urtika, erytém, iritace hrdla, bolest orofaryngu, dyspnoe, faryngeální nebo laryngeální edém, zrudnutí, hypotenze, horečka, únava, bolest hlavy, závrať, nauzea a tachykardie.) Hypersenzitivní reakce: se mohou projevit v průběhu jakékoli infuze, ale typicky se neprojevují v průběhu první infuze. U následných infuzí mají závažnější příznaky, než které nastaly dříve, nebo nové závažné příznaky, což má vést k úvahám o možné hypersenzitivní reakci. Pacienti se známou IgE zprostředkovanou hypersenzitivitou na ocrelizumab nesmějí být tímto přípravkem léčeni. Infekce: Podání přípravku Ocrevus musí být u pacientů s aktivní infekcí odloženo, dokud infekce neodezní. Těžce imunokompromitovaní pacienti (např. s lymfopenií, neutropenií, hypogamaglobulinemií) by neměli být tímto přípravkem léčeni. *Reaktivace hepatitidy B:* U pacientů léčených jinými anti-CD20 protilátkami byla hlášena reaktivace viru hepatitidy B (HBV), která měla v některých případech za následek fulminantní hepatitidu, jaterní selhání a úmrtí. Před zahájením léčby přípravkem Ocrevus musí být u všech pacientů proveden screening HBV podle místní praxe. Pacienti s aktivní HBV nesmějí být léčeni přípravkem Ocrevus. Malignity: Pacienti se známou aktivní malignitou nesmějí být léčeni přípravkem Ocrevus. Léčba závažně imunokompromitovaných pacientů: Pacienti v závažně imunokompromitovaném stavu nesmí být léčeni tím to přípravkem, dokud se stav nevyřeší. Očkování živými nebo atenuovanými vakcínami se v průběhu léčby a dokud nedojde k doplnění B-buněk (v klinických studiích byl medián doby do doplnění B-buněk 72 týdnů) nedoporučuje. Pacienti, kteří potřebují očkování, musí svou imunizaci dokončit nejméně 6 týdnů před zahájením léčby ocrelizumabem. **Lékové interakce** se nepředpokládají, protože ocrelizumab se z oběhu odstraňuje katabolismem. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musejí v průběhu doby, kdy dostávají přípravek Ocrevus a po dobu 12 měsíců po poslední infuzi přípravku Ocrevus používat antikoncepci. Přípravek Ocrevus je humanizovaná monoklonální protilátka G1 podtypu imunoglobulinů a o imunoglobulinech je známo, že prostupují placentární bariérou. Je třeba se vyvarovat podávání přípravku Ocrevus v těhotenství, pokud potenciální prospěch pro matku nepřevažuje nad potenciálními riziky pro plod. **Nežádoucí účinky:** Nejdůležitější a nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly IRR a infekce. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení přípravku:** 10 ml koncentrátu ve skleněné injekční lahvičce. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach – Wyhlen, Německo. **Registrační číslo**: EU/1/17/1231/001, EU/1/17/1231/002. **Datum první registrace:** 8. ledna 2018. **Poslední revize textu:** 23. 3. 2018. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je v indikaci RRRS hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přípravek není dosud hrazen z veřejného zdravotního pojištění v indikaci PPRS. Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku Ocrevus. Podrobné informace k dispozici na http://www.ema.europa.eu.

ROCHE s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8
tel.: +420 220 382 111, e-mail: prague.info@roche.com, www.roche.cz

▼OCREVUS®
ocrelizumab

CZ/OCRE/1217/0007a(3)

proLékaře.cz | 9.5.2024

OBSAH | CONTENTS

MINIMONOGRAFIE | MINIMONOGRAPHY

J. Opavský
Diagnostika, symptomatika a nálezy u onemocnění a poruch autonomního nervového systému v neurologii 625
Diagnostics, symptomatology and findings in diseases and disorders of the autonomic nervous system in neurology

KONTROVERZE | CONTROVERSIES

Pacient s rozsáhlými časnými změnami (ASPECTS < 5) – rekanalizace 644

PŘEHLEDNÝ REFERÁT | REVIEW ARTICLE

P. Hradílek, E. Meluzínová, I. Kovářová
Těhotenství a roztroušená skleróza z pohledu neurologa 647
Pragnancy and multiple sclerosis from a neurologist's point of view

R. Kozáková, R. Bužgová
Kvalita života osob pečujících o pacienty s progresivním neurologickým onemocněním 653
Quality of life of caregivers of patients with progressive neurological disease

K. Česká, O. Horák, H. Ošlejšková, Š. Aulická
Nově vzniklý refrakterní status epilepticus a syndromy z blízkého spektra (NORSE/FIRES) 658
New-onset refractory status epilepticus and considered spectrum disorders (NORSE/FIRES)

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL PAPER

B. Gál, J. Rottenberg, T. Talach, M. Veselý, Z. Kadaňka Jr., E. Kadaňková, I. Horová, M. Budíková, R. Kostřica, J. Hložek
Efektivita jednostranné kochleární implantace u dospělých pacientů s těžkou poruchou sluchu 664
The efficacy of cochlear implantation in adult patients with profound hearing loss

R. Opšenák, B. Kolarovszki, M. Benčo, R. Richterová, P. Snopko, M. Hanko, K. Varga
Klinické výsledky krčnej diskektómie a fúzie ukotvenou klietkou – prospektívna štúdia so sledovaním 24 mesiacov 669
Clinical results of cervical discectomy and fusion with anchored cage – prospective study with a 24-month follow-up

P. Krůpa, M. Bartoš, T. Česák, V. Málek, T. Hosszú
Srovnání miniinvazivní perkutánní a klasické otevřené stabilizační operace u zlomenin Th-L páteře – retrospektivní analýza 678
A comparison of mini-invasive percutaneous versus classic open pedicle screw fixation of thoracolumbar fractures – retrospective analysis

Z. Večeřa, O. Krejčí, M. Houdek, R. Lipina, M. Kanta
Rekonstrukce durálních defektů xenogenním implantátem 686
Dural reconstruction with usage of xenogenic biomaterial

N. Dahmardeh, M. Asadi-Shekaari, S. Arjmand, M. Haghani, M. Shabani
Fingolimod attenuates harmaline-induced passive avoidance memory and motor impairments in a rat model of essential tremor 691
Fingolimod zmírňuje harmalinem navozenou poruchu paměti spojenou s pasivním vyhýbáním a motorické poruchy u potkaního modelu esenciálního tremoru

Comment to the article N. Dahmardeh et al. 699

Doplněk stravy Acutil žádejte ve vaší lékárně – například i jako dárek pro vaše blízké.

Nezapomeňte na Vánoce.

Acutil®

Paměť a koncentrace · Doplněk stravy

Správná výživa pro váš mozek

Vitamín B12 a kyselina listová
společně přispívají ke snížení míry únavy a vyčerpání.

Ginkgo biloba
přispívá ke správnému prokrvení mozku.

Vitamín E
přispívá k ochraně buněk před oxidativním stresem.

Fosfatidylserin
je složkou buněčných membrán nervové a mozkové tkáně.

Omega-3 mastné kyseliny
Poměr omega-3 mastných kyselin v Acutilu je specificky navržen k dosažení příznivého účinku pro normální činnost mozku.

ACUTIL OBSAHUJE VYVÁŽENÝ POMĚR LÁTEK PRO PODPORU PAMĚTI A KONCENTRACE

Acutil

ANGELINI | Angelini Pharma Česká republika s. r. o., Páteřní 7, 635 00 Brno, www.angelini.cz

www.acutil.cz

proLékaře.cz | 9.5.2024

F. Genç, A. Genç, E. Küçükseymen, A. Erdal, Y. B. Gömceli, Ş. Arslan, G. Kutlu
Evaluation of systolic and diastolic cardiac functions and heart rate variability in patients with juvenile myoclonic epilepsy 700
Vyhodnocení systolických a diastolických srdečních funkcí a variability srdeční frekvence u pacientů s juvenilní myoklonickou epilepsií

DOPISY REDAKCI | LETTERS TO EDITOR

A. Sukop, M. Patzelt, J. Kozák, R. Leško
Reconstruction of the anterior skull base with free muscle flap after iatrogenic injury 707
Rekonstrukce přední jámy lební volným svalovým lalokem po iatrogenním poškození

M. Peycheva, E. Viteva, A. Trenova, O. Chaneva, Z. Zahariev, E. Tournier-Lasserve, F. Riant
A Bulgarian family with epileptic seizures as a first manifestation of familial cerebral cavernous malformations 709
Bulharská rodina s epileptickými záchvaty jako prvním projevem familiárních cerebrálních kavernózních malformací

M. Káňová, J. Sagan, M. Chlachula, J. Havelka, J. Rodina, M. Roubec
Meningokoková meningitida s Chiariho malformací (typ I) 712
Meningococcal meningitis with Chiari malformation (type I)

M. B. Onal, A. Kircelli, E. Civelek, O. Aydin
Solitary cerebellar metastasis of uterine cervical carcinoma 714
Solitární cerebelární metastáza uterinního cervikálního karcinomu

ABSTRAKTA | ABSTRACTS
Abstrakta přednášek, které odezněly na XI. neuromuskulárním kongresu, Brno, 10.–11. května 2018 716

OKÉNKO STATISTIKA | STATISTICIAN'S WINDOW 727

RECENZE | REVIEWS 614

KOMENTÁŘE | COMMENTS
Komentář k článku autorů Voháňka et al 732

RECENZE | REVIEWS 733

PERSONALIA | PERSONAL NEWS 735

ZPRÁVA Z ODBORNÉ AKCE | SYMPOSIUM NEWS 737

Toto vydání České a slovenské neurologie a neurochirurgie vychází za laskavé podpory

REBIF ...STÁLE V POHYBU.[1-8]

Po 15 letech více než 8 z 10 pacientů, kteří pravidelně užívali přípravek Rebif®, nepotřebovalo při chůzi žádnou pomůcku.[4]

Po 15 letech nepotřebovalo pomůcku při chůzi 86 % pacientů*

Rebif® 20 let

Reference: 1. PRISMS Study Group. Lancet. 1998;352(9139):1498-1504. 2. PRISMS Study Group. Neurology. 2001;56(12):1628-1636. 3. Kappos L, et al. Neurology. 2006;67(6):944-953. 4. Kappos L et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86:1202–7. 5. Schwid S, et al. Clin Ther. 2007;29(9):2031-2048. 6. Rebif®. EU summary of product characteristics. July 2016. 7. SPECTRIMS Study Group. Neurology. 2001;56:1496–1504. 8. Veugelers P, et al. Mult Scler. 2009;15(11);1286-1294.

** MAXIMÁLNÍ EXPOZICE PŘÍPRAVKU REBIF® - přípravek užíván v průměru 14,7 let (n = 72). 86 % pacientů, kteří pravidelně užívali přípravek Rebif®, vykazovalo po 15 letech skóre EDSS < 6,0 (definované jako pacienti schopni chůze bez použití hole, berle nebo opory).*

Zkrácená informace o přípravku Rebif® (interferonum beta-1a)
Název přípravku a složení: Rebif injekční roztok v předplněné injekční stříkačce obsahuje 22 µg (6 MIU) nebo 44 µg (12 MIU) interferonu beta 1a v jedné injekční stříkačce, Rebif 8,8 µg + Rebif 22 µg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, balení k zahájení léčby, obsahuje 8,8 µg (2,6 MIU) či 22 µg (6 MIU) v předplněné injekční stříkačce, Rebif 22 µg/0,5 ml injekční roztok v zásobní vložce obsahuje 66 µg (18 MIU) interferonum beta-1a v 1,5 ml roztoku, Rebif 44 µg/0,5 ml injekční roztok v zásobní vložce obsahuje 132 µg (36 MIU) interferonum beta-1a v 1,5 ml roztoku. **Indikace:** Rebif je určen k léčbě pacientů s relabující roztroušenou sklerózou (RS). V klinických studiích byl tento stav charakterizován dvěma či více relapsy během uplynulých dvou let. Účinnost dosud nebyla prokázána u pacientů trpících sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou probíhající bez relapsů. Rebif o síle 44 µg je také indikován k léčbě pacientů s jednou demyelinizační příhodou s aktivním zánětlivým procesem, pokud byly vyloučeny jiné diagnózy, a jestliže u nich hrozí vysoké riziko vzniku klinicky definitivní roztroušené sklerózy. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie, bolest hlavy, chřipkový syndrom, reakce v místě vpichu, asymptomatické zvýšení transamináz. Ostatní nežádoucí účinky byly hlášeny v nižších frekvencích. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku Rebif je 44 µg třikrát týdně. Nižší dávka 22 µg třikrát týdně se doporučuje u pacientů, kteří by dle názoru ošetřujícího lékaře nesnášeli vyšší dávku. Zahajovací balení přípravku Rebif odpovídá potřebám pacienta na první měsíc léčby. Podání je subkutánní. **Kontraindikace:** Zahájení léčby v době těhotenství, přecitlivělost na přirozený nebo rekombinantní interferon beta nebo na jakoukoli další složku přípravku, těžké depresivní poruchy a/nebo sebevražedné tendence. **Těhotenství a kojení:** Pacientky plánující těhotenství a pacientky, které otěhotní během léčby přípravkem Rebif, by měly být upozorněny na potenciální riziko a mělo by být zváženo ukončení léčby. Kvůli potenciálním vážným nežádoucím účinkům u kojenců by mělo být rozhodnuto, zda ukončit kojení nebo léčbu přípravkem Rebif. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Pro používání doma můžete vyjmout Rebif z chladničky a uchovávat při teplotě do 25 °C jednorázově po dobu až 14 dní. Rebif musí být poté vrácen do chladničky. **Velikost balení:** Na českém trhu je dostupný Rebif v balení po 12 předplněných stříkačkách, balení k zahájení léčby po 6 a 6 předplněných stříkačkách a Rebif v balení po 4 zásobních vložkách. **Registrační čísla:** EU/1/98/063/003, 006, 007, 008, 009. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu:** 07/2018. Lék je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku, kterou poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4, tel: +420 272 084 211, www.merck.cz, www.medimerck.cz

CZ/REB/0818/0013

ROZHODUJÍ ZKUŠENOSTI

Rebif® (interferon beta-1a)

MERCK

proLékaře.cz | 9.5.2024

doi: 10.14735/amcsnn2018625

Diagnostika, symptomatika a nálezy u onemocnění a poruch autonomního nervového systému v neurologii

Diagnostics, symptomatology and findings in diseases and disorders of the autonomic nervous system in neurology

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.
The author declare he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

J. Opavský

Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého v Olomouci

✉
prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc.
Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého v Olomouci
třída Míru 117
771 11 Olomouc
e-mail: jaroslav.opavsky@upol.cz

Přijato k recenzi: 24. 7. 2018
Přijato do tisku: 5. 11. 2018

Souhrn

Postižení autonomního nervového systému je v neurologické praxi častější, než jak je vykazováno v diagnostických závěrech. Vedle samostatného primárního postižení této součásti nervového systému provázejí příznaky postižení sympatiku nebo parasympatiku (hlavně vagu) onemocnění a poruchy centrálního nebo periferního nervového systému. Cílem tohoto příspěvku je podat stručný přehled o klinické symptomatologii poruch autonomního nervového systému, o vyšetřovacích možnostech autonomních funkcí, zejména dostupných v klinické neurologické praxi, a o klinických obrazech generalizovaných nebo lokalizovaných autonomních poruch. V diagnostice autonomních dysfunkcí má hlavní význam vyšetření kardiovaskulárního systému, a to jak srdeční frekvence, tak hodnot krevního tlaku ve vhodně zvolených testech. Nejčastěji využívanými jsou zde kardiovaskulární autonomní reflexní testy a hodnocení variability srdeční frekvence. Vyšetřovací metody autonomních regulací v jiných systémech organizmu jsou v práci uvedeny ve stručném přehledu. V části věnované klinické symptomatologii a jednotlivým onemocněním je z generalizovaných (systémových) poruch autonomního nervového systému věnována největší pozornost diabetické autonomní polyneuropatii a vedle nich autonomním polyneuropatiím dalších etiologií. Po periferních postiženích následuje stručný přehled centrálních autonomních poruch a dysfunkcí, které jsou buď hlavními, nebo vedlejšími obtížemi neurologických onemocnění. Klinická část dále zahrnuje charakteristiky lokalizovaných autonomních poruch. Na závěr článku je navrženo základní orientační schéma vyšetření autonomních funkcí v klinické neurologické praxi.

Klíčová slova

nemoci autonomního nervového systému – sympatický nervový systém – parasympatický nervový systém – známky a příznaky – diagnózy a vyšetření – neurologické vyšetření – diagnostické techniky neurologické – diabetická autonomní neuropatie – hodnocení srdeční frekvence – spektrální analýza

Abstract

Disorders of the autonomic nervous system are more common in neurology practice than previously recognized in diagnostic conclusions. Besides the primary involvement of the autonomic nervous system, there are sympathetic or parasympathetic (especially vagal) dysfunctions associated with other diseases of the central or peripheral nervous system. The aim of this paper is to provide a short overview of the clinical symptomatology of autonomic dysfunctions, the examination methods of the autonomic nervous system, especially those available and applicable in clinical neurology practice, and furthemore, the clinical pictures of generalized and localized autonomic dysfunctions. The most important autonomic examinations focus on the cardiovascular system, assessing both heart rate and blood pressure changes in appropriately selected autonomic tests. The cardiovascular autonomic reflex tests and the heart rate variability assessment are the most commonly used diagnostic tools. The examination methods of the autonomic regulations in other systems of the human body are described in this paper in a brief overview. The latter part of this article is dedicated to selected diseases and clinical symptomatology, among generalized (systematic) disorders of the autonomic nervous system, diabetic autonomic polyneuropathy and autonomic polyneuropathies of other causes which are discussed in greater detail. This is followed by an overview of autonomic disturbances and dysfunctions of central origin that may constitute either major or minor symptoms of neurological diseases. The paper further describes clinical features of localized autonomic disturbances. A simple diagnostic scheme for basic evaluation of the autonomic functions in clinical neurology practice is proposed at the end of this paper.

Key words

autonomic nervous system diseases – sympathetic nervous system – parasympathetic nervous system – signs and symptoms – diagnoses and examinations – neurologic examination – diagnostic techniques, neurological – diabetic autonomic neuropathy – heart rate determination – spectrum analysis

proLékaře.cz | 9.5.2024

Úvod

Název autonomní nervový systém (ANS) vznikl z původních, později překonaných představ, že funguje samostatně, bez závislosti na řízení strukturami vyšších oddílů CNS, vč. korových. Starší názory byly proto revidovány a bylo zjištěno, že fyziologická činnost ANS je podmíněna součinností části centrální a periferní [1,2]. Přestože název obsahuje termín „autonomní", je činnost tohoto systému přísně fyziologicky determinována. Citlivě reaguje na hormonální a humorální změny a na nervové podněty z vnitřního i vnějšího prostředí.

V některých pracích, zejména publikovaných v jazyce německém, se dosud objevuje označení tohoto systému jako „vegetativní". V souladu s anatomickou terminologií se nyní má preferovat adjektivum „autonomní".

Autonomní nervový systém se významně podílí na udržování homeostázy organizmu. Reguluje funkce kardiovaskulárního, respiračního, trávicího, močového a pohlavního systému, ovlivňuje metabolické, endokrinní funkce a termoregulaci a významně se podílí na adaptačních reakcích na stres. Doprovází emoční a behaviorální projevy a podílí se na nich. Patologické procesy vedou k jeho dysfunkcím, které mají dopad do funkce mnoha orgánových systémů, homeostázy a rovněž na psychický stav. ANS reaguje individuálně odlišně na fyziologické i patofyziologické podněty. Dysfunkce jednotlivých orgánů nebo tkání vyvolávají lokalizované nebo generalizované autonomní odpovědi [3]. K autonomní dysregulaci dochází též např. při horečce nebo nocicepci vyvolávající bolest. Významný faktor ovlivňující funkční stav ANS představují farmaka. Rovněž stav vědomí, psychický stav a nálada podstatně ovlivňují činnost ANS [4].

Závažný problém klinické medicíny v ČR, vč. neurologie, představuje nedostatečná nebo nedostatečně citlivá registrace a diagnostika poruch ANS. V klinické praxi bývají často přehlíženy významné abnormální autonomní projevy, a to i u vyšetření těch pacientů, jejichž obtíže nasvědčují možnosti autonomní dysfunkce. Na většině neurologických pracovišť u nás chybějí objektivizační metody k jejich průkazu. Proto má tento příspěvek za jeden z cílů podat stručný přehled o dostupných metodách vyšetřování ANS v neurologii a dále o spektru onemocnění a stavů spojených s postižením této součásti nervového systému.

Základní členění a obecné principy funkcí autonomního nervového systému

Činnost ANS je podmíněna složitými reflexními a humorálními regulacemi. Jeho reflexní okruhy jsou v periferní části tvořeny složkou aferentní (viscerosenzitivní a glanduloceptivní) a složkou eferentní (visceromotorickou a sekretomotorickou). Jejich součinnost podmiňuje determinované odpovědi tohoto systému na nejrůznější druhy podnětů z vnitřního i zevního prostředí.

Tradiční anatomické pojetí rozděluje ANS na dva subsystémy – sympatikus (pars sympathica) a parasympatikus (pars parasympathica). Později byla objevena i součást třetí, tzv. enterický (enterální, střevní nebo intramurální) subsystém [5,6]. Tento subsystém je složitě modulován, vč. vlivů sympatiku a parasympatiku, a zahrnuje i vlastní specifickou neadrenergní a necholinergní neurotransmisi [7].

Funkční stav subsystémů sympatiku a parasympatiku (vagu) se klasicky označoval jako jejich tonus. Jejich nerovnováha (sympatikotonie, resp. vagotonie) byla popisována jako změny tonu těchto subsystémů. Termín tonus by však měl být v souvislosti s ANS opuštěn, protože jak sympatikus, tak i parasympatikus mohou mít odlišnou míru aktivace (zvýšení i snížení činnosti) v různých částech organizmu, a nelze je proto stanovit celkově. Dalším důvodem, proč nelze změny činnosti ANS označovat jako změny jednotlivých subsystémů, je zjištění, že v mnoha situacích se sympatikus a parasympatikus nechovají antagonisticky, nýbrž koordinovaně, tj. že např. v některých situacích dochází k současnému zvýšení aktivity obou těchto subsystémů [8].

Hodnocení funkcí ANS je proto ztíženo nejen interakcemi jeho subsystémů, nýbrž i měnlivou citlivostí jednotlivých receptorů. Při zvýšené nabídce transmiterů nebo látek působících agonisticky na tyto receptory dochází ke snižování citlivosti a počtu receptorů. Tento stav se označuje jako regulace dolů (down regulation) neboli hyposenzitivita receptorů. Naopak při nedostatku transmiterů (nebo jejich farmakologických agonistů) se zvyšuje citlivost a počet receptorů a stav se nazývá „up regulation". Funkčně se tento stav projevuje jako hypersenzitivita receptorů.

Diagnostika nemocí a poruch autonomního nervového systému

Při podezření na postižení ANS by měla být základem podrobná anamnéza zaměřená na možné projevy dysfunkcí tohoto systému, které jsou uvedeny v tab. 1. Tato anamnéza je někdy časově náročná a musí být systematická. Proto byly připraveny dotazníky, které zachycují projevy nebo obtíže, jež jsou podmíněny nebo ovlivněny ANS, jako např. the Scales for Outcomes in Parkinson's disease – Autonomic (SCOPA-AUT), Dotazník na autonomní funkce (DAF), the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31), the Autonomic Symptom Profile (ASP) nebo Survey of Autonomic Symptoms (SAS) [9–14].

Tab. 1. Projevy a symptomy dysfunkcí autonomního nervového systému v jednotlivých systémech.

Systém	Projevy
kardiovaskulární	snížení respirační sinusové arytmie, snížení variability srdeční frekvence v zátěžových situacích, klidová tachykardie, poruchy baroreflexních odpovědí, ztráta cirkadiánních rytmů variability srdeční frekvence a krevního tlaku, ortostatická hypotenze, abnormality cévních reakcí, neuropatický edém
gastrointestinální	poruchy motility jícnu, žaludku a střev, gastroparéza, atonie a poruchy motility žlučníku, průjmy nebo zácpa, anorektální dysfunkce, inkontinence
močopohlavní	neurogenní poruchy funkce močového měchýře, u mužů erektilní dysfunkce a/nebo retrográdní ejakulace, u žen poruchy poševní sekrece
sudomotorický	hypohidróza zejména na dolních končetinách a později i hyperhidróza na trupu a hlavě, při rozvinuté neuropatii anhidróza, poruchy termoregulace (intolerance tepla)
endokrinní	snížení sekrece katecholaminů na zátěž
smyslové orgány	poruchy zornicových reakcí na osvit

proLékaře.cz | 9.5.2024

Pomocí těchto dotazníků lze rovněž odlišit některé projevy převahy aktivity subsystémů sympatiku nebo parasympatiku/vagu.

Na rozdíl od periferního nervového systému, jehož poruchy se vyšetřují standardizovanými elektrofyziologickými postupy, postižení ANS lze detekovat mnoha metodami, které však v ČR, na rozdíl od zahraničí, nejsou dosud v klinické praxi rozšířeny [15–21]. Dostupnost těchto vyšetření se pro neurologii výrazně zvýšila tím, že u některých EMG a EEG přístrojů lze jako doplňkové komponenty dokoupit a zařadit software umožňující registraci a vyhodnocování ukazatelů kardiálních nebo kardiovaskulárních autonomních regulací (např. Dantec-Medical [Dantec Dynamics Ltd, Royal Portbury, Velká Británie], Kubios HRV [Kubioy oy., Kuopio, Finsko], Neuro-MEP-4 [Neurosoft, Ivanovo, Rusko] a další). Základním hodnoceným ukazatelem ve vyšetřování ANS bývá srdeční frekvence (SF), která citlivě reflektuje změny činnosti sympatiku a parasympatiku (vagu). Většina onemocnění a poruch ANS bývá provázena poruchami autonomní srdeční regulace, a proto jsou tato vyšetření základním skríningem pro jejich diagnostiku. Avšak i bez speciálního přístrojového vybavení lze snadno zachytit projevy závažnějšího postižení ANS, kdy zcela základním a nejdostupnějším je měření SF. Po postavení z lehu nebo sedu (na dobu 30 nebo lépe na 60 s) se u zdravých osob zvýšené hodnoty tepové frekvence (dosažené v prvních 10 s po postavení) následně, mezi 20. a 30. s stoje vlivem aktivace vagu postupně snižují, tj. kardioakcelerace bezprostředně po postavení má být fyziologicky následována kardiodecelerací závislou na míře funkce vagu [21,22]. Ve zkoušce klinostatické, tj. po změně polohy těla ze stoje do lehu, dochází aktivací vagu ke zpomalení SF. U osob s postižením vagu se objevuje i v klidu tachykardie a i při hlubokém dýchání mizí respirační sinusová arytmie (kterou lze registrovat jak při běžném vyšetření pulzu, tak při auskultaci srdce nebo dostupných tepen). Těžší postižení sympatiku se naopak po postavení projevuje snížením hodnot krevního tlaku (TK), případně až rozvojem ortostatické hypotenze (OH).

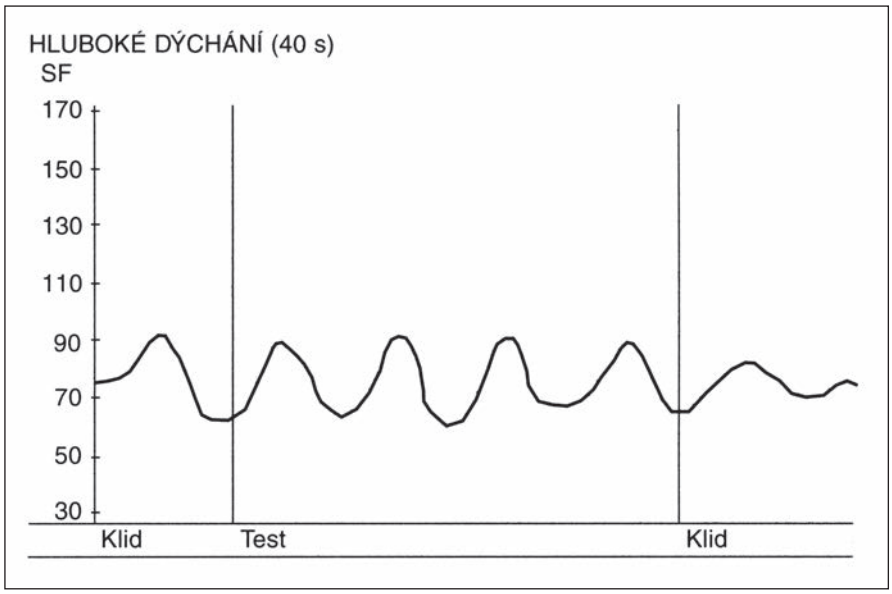
Kardiovaskulární funkční zkoušky na autonomní regulace

K průkazu autonomních poruch se hodnotí změny SF ve funkčních zkouškách (tzv. kardiovaskulární autonomní reflexní testy), při nichž lze posuzovat především funkci vagu.

Tab. 2. Kardiovaskulární autonomní reflexní testy.

Názvy jednotlivých zkoušek	Hodnocené ukazatele
zkouška jednoho hlubokého nadechnutí	SF
zkouška hlubokého dýchání	SF
ortostatická zkouška	SF + TK
test na nakloněné rovině (head-up tilt test)	SF + TK
zkouška klinostatická	SF
zkouška dřepu	SF + TK
Valsalvův manévr	SF + TK
komprese očních bulbů	SF
ponoření obličeje do chladné vody	SF
chladový test na horních končetinách nebo jiné části těla	SF + TK
izometrická kontrakce ruky (handgrip)	TK
stimulace karotického sinu (a tzv. neck suction test)	SF
podtlak na dolní polovině těla	SF

SF – srdeční frekvence; TK – hodnocení změn krevního tlaku

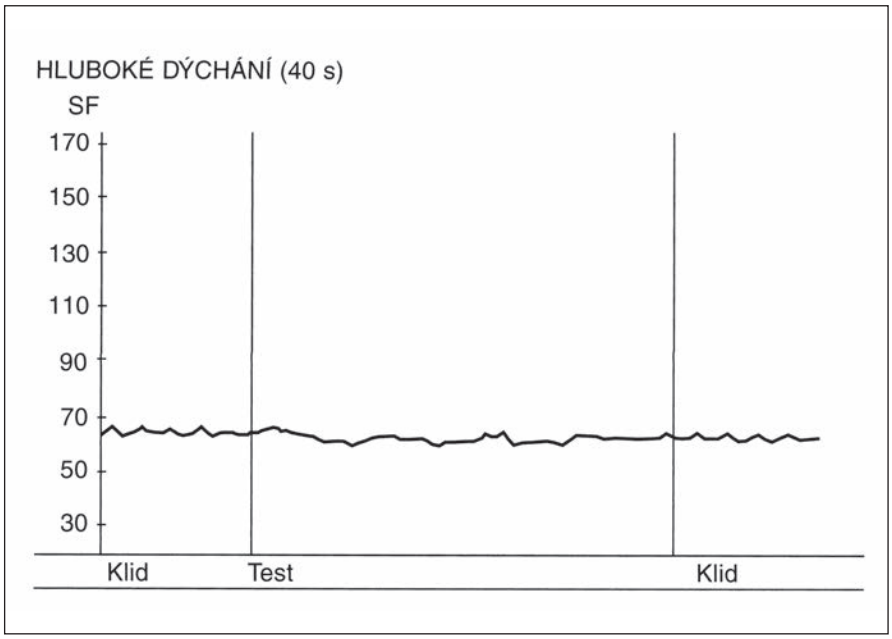


Obr. 1. Změny srdeční frekvence (SF) ve zkoušce hlubokého dýchání u zdravé osoby.
Nad osou x – křivka zobrazující změny srdeční frekvence ve zkoušce hlubokého dýchání. Zřetelná respirační sinusová arytmie. Osa y – hodnoty srdeční tepové frekvence za minutu.
Fig. 1. Heart rate (SF) changes during the deep breathing test in a healthy person.
Above the x-axis – curve depicting heart rate changes during the deep breathing test. Marked respiratory sinus arrhythmia. Y-axis – heart rate (beats per minute).

V některých zkouškách se kombinuje hodnocení SF s měřením změn TK. V tab. 2. je podán stručný přehled autonomních reflexních zkoušek [22] – v citované práci jsou odkazy na publikace autorů těchto zkoušek, s jejich popisy i se způsoby hodnocení; vzhledem k rozsahu příspěvku nemohly být zařazeny do tohoto textu [22].

U osob s fyziologickou aktivitou vagu se v uvedených zkouškách objevují výrazné změny SF, kdy vagovou reflexní odpovědí je kardiodecelerace, resp. přechodná bradykardie. Naopak zvýšení SF (kardioakcelerace) je projevem snížení vagové aktivity a/nebo zvýšení aktivity sympatiku. Ve zkouškách, v nichž se posuzují změny hodnot TK (např.

proLékaře.cz | 9.5.2024



Obr. 2. Změny srdeční frekvence (SF) ve zkoušce hlubokého dýchání u pacienta s těžkou diabetickou autonomní neuropatií.
Nad osou x – křivka zobrazující změny srdeční frekvence ve zkoušce hlubokého dýchání. Chybění respirační sinusové arytmie. Osa y – hodnoty srdeční tepové frekvence za minutu.
Fig. 2. Heart rate (SF) changes during the deep breathing test in a patient with severe diabetic autonomic neuropathy.
Above the x-axis – curve depicting heart rate changes during the deep breathing test. Absence of respiratory sinus arrhythmia. Y-axis – heart rate (beats per minute).

v chladových testech a při izometrické kontrakci), znamená zřetelné zvýšení hodnot systolického, resp. diastolického tlaku rovněž zvýšení aktivity sympatiku. Ewing et al vypracovali baterii testů na autonomní funkce oběhového systému [23]. Ta zahrnuje hodnocení jak změn SF, tak i změn TK. SF je přitom hodnocena ve Valsalvově manévru, ortostatické zkoušce a zkoušce hlubokého dýchání. Systolický TK se měří v ortostatické zkoušce a diastolický TK při izometrické kontrakci ruky (tzv. handgrip test). Tyto zkoušky je možno provádět i bez speciálního přístrojového vybavení, postačují hodinky nebo stopky (případně jednokanálový elektrokardiograf) a tonometr. V této baterii testů se v jednotlivých zkouškách používají ukazatele změn SF a TK, které jsou uvedeny v následujícím přehledu.

Ukazatele změn srdeční frekvence a krevního tlaku v Ewingových zkouškách [22,23]

- **Zkouška hlubokého dýchání** – průměr rozdílů nejvyšších a nejnižších hodnot SF ze šesti (případně pouze ze čtyř) dechových cyklů (nádech/výdech) této zkoušky. Každý z cyklů má trvat 10 s. Záznam této zkoušky u zdravého jedince je demonstrován na obr. 1, na obr. 2 je potom záznam osoby s těžkou autonomní neuropatií.
- **Ortostatická zkouška** – poměr 30 : 15 v této zkoušce se vypočítává jako poměr trvání nejdelšího RR intervalu kolem 30. tepu a nejkratšího RR intervalu kolem 15. tepu od začátku vstávání. (Samotný průběh změn SF v této zkoušce má výpovědní hodnotu, kdy po počáteční kardioakceleraci má následovat zřetelná kardiodecelerace.) Nálezy v této zkoušce u zdravé osoby a u pacienta s těžkou autonomní neuropatií jsou demonstrovány na obr. 3 a 4.

  Ortostatická zkouška se samotná (tj. bez hodnocení SF) využívá k průkazu OH jako projevu těžkého postižení sympatiku. Kritérii jsou snížení hodnoty systolického TK nejméně o 20 mm Hg (u pacientů s arteriální hypertenzí nebo s hypertenzními hodnotami po položení nejméně o 30 mm Hg) a snížení hodnoty diastolického TK nejméně o 10 mm Hg po 3 min klidného stoje po postavení z lehu [19,20]. Ve starších pracích [23] bylo stanoveno snížení o 30 mm Hg jako hranice pro abnormální nálezy – tab. 3.
- **Valsalvův manévr** – zde se k hodnocení používá Valsalvův poměr (Valsalva ratio), což je poměr nejdelšího RR intervalu krátce po skončení manévru (po výdechu proti odporu 40 mm Hg po dobu 15 s) a nejkratšího RR intervalu v průběhu tohoto výdechu. Tato zkouška se však pro náročnost, variabilitu odpovědí i pro možná rizika u některých nemocných, např. u pacientů s arteriální hypertenzí, se zvýšeným nitrolebním tlakem, nebo u pacientů s retinopatií, nedoporučuje, resp. neprovádí.
- **Izometrická kontrakce ruky** – v této zkoušce se při 30 % max. síly stisku ruky (handgrip test) trvajícího po dobu nejvýše 5 min posuzují změny hodnoty diastolického TK oproti klidovému stavu před zahájením zkoušky.

Původně se tato baterie reflexních autonomních zkoušek používala k diagnostice autonomní neuropatie u diabetiků, později našla uplatnění k průkazu postižení ANS u celé řady dalších onemocnění. Referenční hodnoty pro jednotlivé zkoušky jsou uvedeny v tab. 3, kde abnormální hodnoty slouží pro průkaz autonomní neuropatie.

Zjednodušené základní vyšetření kardiovaskulárních autonomních regulací

Pro základní orientaci o funkci vagu a sympatiku, ovlivňujících kardiovaskulární systém, je možné provést vyšetření pouze ve zkouškách hlubokého dýchání a ortostatické. Ve zkoušce hlubokého dýchání by měl dechový cyklus (nádech-výdech), jak již bylo uvedeno v popisu této zkoušky, trvat 10 s a měl by se opakovat nejméně 4–6×. Při fyziologické regulační aktivitě vagu se objevují zřetelné změny SF s akcelerací při nádechu a s decelerací při výdechu. Při snížené nebo vymizelé aktivitě vagu (z jakýchkoliv příčin) jsou oscilace SF malé či vymizelé. V ortostatické zkoušce má dojít při hodnocení SF u zdravé osoby po postavení z polohy vleže do klidového stoje k iniciální kardioakceleraci, která má být následována zřetelnou kardiodecelerací, s poklesem obvykle na hodnoty o něco vyšší než před zahájením zkoušky. Při nedostatečné činnosti vagu se buď rozvíjí kardioakcelerace s následným nastavením a ustálením zvýšených hodnot tepové frekvence oproti pozici vleže, nebo se rozvíjí pomalá postupná kardioakcelerace s velmi pozdním ustálením výrazně zvýšených tepových hodnot oproti výchozím. Hodnoty ukazatelů užívaných v těchto zkouškách, zís-

proLékaře.cz | 9.5.2024

kané u zdravých osob z naší populace, jsou uvedeny v monografii o ANS [10].

Ortostatická zkouška může dále současně sloužit i k posouzení funkce sympatiku, konkrétně jeho insuficience, kde jejím projevem je OH. Porovnávají se hodnoty TK vleže a potom po třech minutách klidného stoje. Kritéria byla uvedena výše [19,20]. U tohoto maximálně zjednodušeného vyšetření není pro posuzování změn SF potřebná ani přesná kvantifikace získaných hodnot. Pro základní orientaci postačuje vizuální zhodnocení tepových křivek kardiotachogramu v těchto dvou zkouškách.

Vedle těchto kardiovaskulárních reflexních zkoušek se hodnotí (v již rozšířeném vyšetření ANS) variabilita SF (VSF) v oblastech (doménách) časové a frekvenční. Starší způsob je hodnocení v časové oblasti, kde se používají číselné charakteristiky a indexy, jako např.:

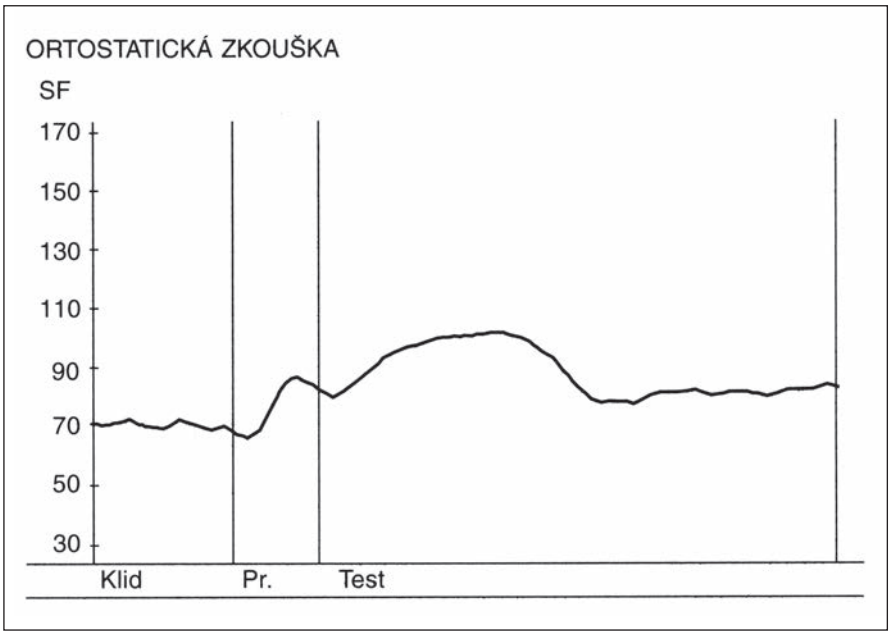
- SDNN – směrodatná odchylka z posloupnosti všech normálních intervalů (NN) záznamu (v ms);
- SDANN – směrodatná odchylka průměrných hodnot NN intervalů vypočítaných z pětiminutových úseků záznamu (v ms);
- pNN50 – podíl zastoupení počtu sousedních NN intervalů lišících se o více než 50 ms z celkového počtu NN intervalů v průběhu záznamu (v procentech).

Vedle nich se používají i tzv. geometrické metody, kam patří např. triangulární index. Definice a způsoby výpočtu těchto a dalších užívaných charakteristik a indexů jsou popsány v metodikách vyšetřování ANS, resp. VSF [22,24,25].

Citlivějším vyšetřením zachycujícím nepřímo zejména dechově vázanou aktivitu vagu je spektrální analýza VSF (SAVSF), která informuje současně o aktivitě vagu i sympatiku (v závislosti na situaci, nejčastěji poloze těla) a orientačně i o poměru jejich aktivit [22,24,25].

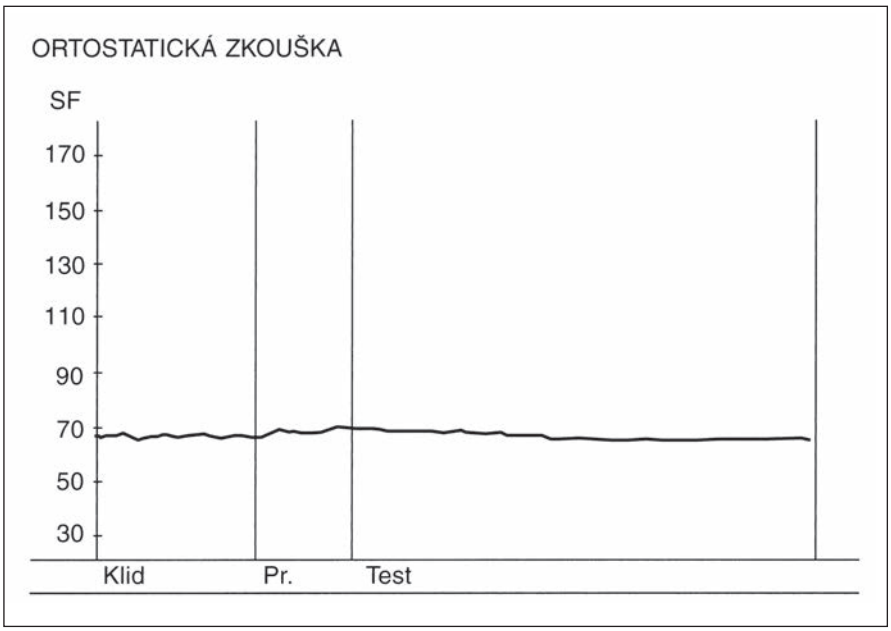
Hodnocení variability srdeční frekvence

Variabilita srdeční frekvence se hodnotí, jak již bylo uvedeno výše, v tzv. časové oblasti (time domain) nebo ve frekvenční oblasti (frequency domain) [25,26]. Metodické postupy, způsoby hodnocení a jejich aplikace v klinické praxi jsou popsány v přehledových pracích [22,24]. Aktivitu vagu a jeho změny v různých situacích a u různých diagnóz lépe zachycuje hodnocení VSF ve frekvenční oblasti. Proto bude v následujícím



Obr. 3. Změny srdeční frekvence (SF) v ortostatické zkoušce u zdravé osoby.
Nad osou x – křivka zobrazující změny srdeční frekvence v ortostatické zkoušce. Výchozí kardioakcelerace následovaná kardiodecelerací vyvolanou vagem. Osa y – hodnoty srdeční tepové frekvence za minutu.

Fig. 3. Heart rate changes during the orthostatic test in a healthy person.
Above the x-axis – curve depicting heart rate changes during the orthostatic test. Initial cardioacceleration followed by vagally induced cardiodeceleration. Y-axis – heart rate (beats per minute).



Obr. 4. Změny srdeční frekvence (SF) v ortostatické zkoušce u pacienta s těžkou diabetickou autonomní neuropatií.
Nad osou x – křivka zobrazující změny srdeční frekvence v ortostatické zkoušce. Vymizení kardioakcelerace a následné kardiodecelerace. Osa y – hodnoty srdeční tepové frekvence za minutu.

Fig. 4. Heart rate (SF) changes during the orthostatic test in a patient with severe diabetic autonomic neuropathy.
Above the x-axis – curve depicting heart rate changes during the orthostatic test. Absence of cardioacceleration and following cardiodeceleration. Y-axis – heart rate (beats per minute).

proLékaře.cz | 9.5.2024

Tab. 3. Referenční hodnoty ukazatelů kardiovaskulárních funkčních testů pro průkaz autonomní neuropatie (získané u pacientů s diabetem mellitem) [23].

Zkouška	Ukazatel	Normální	Hraniční	Abnormální
Valsalvův manévr	Valsalvův poměr	> 1,21	1,11–1,20	< 1,10
ortostatická zkouška	poměr 30 : 15	> 1,04	1,01–1,03	< 1,00
zkouška hlubokého dýchání	průměry max.–min. SF během hlubokého dýchání	> 15 tepů/min	11–14 tepů/min	< 10 tepů/min
změna krevního tlaku (v ortostatické zkoušce) po postavení	snížení systolického krevního tlaku v mm Hg	< 10	11–29	30
handgrip test (izometrická kontrakce ruky)	zvýšení diastolického krevního tlaku v mm Hg	> 16	11–15	< 10

SF – srdeční frekvence

textu podrobněji přiblížena. Principem tohoto postupu je skutečnost, že ukazatele kardiovaskulárních funkcí (SF i hodnoty TK) oscilují současně v několika rytmech. Proto lze VSF posuzovat ve zmíněné frekvenční oblasti a metoda se označuje jako spektrální analýza VSF (SAVSF). Celé frekvenční spektrum VSF lze rozdělit do několika frekvenčních složek (pásem, komponent), z nichž každá má svůj odlišný fyziologický základ. K získání hodnot ukazatelů SAVSF se užívají nejčastěji dva postupy – tzv. rychlá Fourierova transformace (fast Fourier transformation) nebo autoregresivní model. Základní rozdíl mezi nimi spočívá v tom, že u rychlých Fourierových transformací se vyžaduje přísná periodicita sledovaných rytmů, a s tím souvisí i předem stanovený počet a rozmezí frekvenčních pásem, zatímco autoregresivní model sám stanovuje počet a centra jednotlivých frekvenčních složek. Záznamy mohou být krátkodobé (řádově trvající od desítek s po řadu min) a dlouhodobé, jež trvají řádově hodiny.

Ve většině prací se z rozmezí frekvenčního spektra hodnotí pouze ukazatele složky nízkofrekvenční (0,05–0,15 Hz) a vysokofrekvenční (0,15–0,40 Hz). V dlouhodobých záznamech lze posuzovat i tzv. velmi nízké a ultranízké frekvence. U SAVSF lze hodnotit několik ukazatelů. Za nejvýznamnější se považují spektrální výkony jednotlivých frekvenčních komponent, které se vyjadřují v ms^2 a lze je přiblížit jako „plochu" spektrální složky. Vedle toho se též používá výkonová spektrální hustota (power spectral density) vyjadřovaná v ms^2/Hz. Výkonovou spektrální hustotu si je možno představit jako „výšku" nebo „amplitudu" spektrální komponenty. Dále se vyjadřuje relativní zastoupení jednotlivých spektrálních složek (vyjadřuje se v tzv. normalizovaných jednotkách) a poměry jejich spektrálních výkonů. Autonomní reaktivita se registruje nejlépe v situacích, kdy dochází k reflexní aktivaci jak sympatiku, tak i vagu. Při hodnocení SAVSF se proto používá např. zkouška leh-stoj-leh (ortoklinostatická zkouška), kdy se po postavení zvyšuje aktivita sympatiku a výrazně snižuje aktivita vagu a po opětovném položení (klinostatická část zkoušky) se naopak redukuje aktivita sympatiku a zesiluje činnost vagu [27]. Tyto změny se zobrazují jako vrcholy různé výšky v jednotlivých fázích této zkoušky. Mladé zdravé osoby mají jednotlivé frekvenční složky zřetelné s dynamickými změnami v jednotlivých fázích zkoušky, zatímco u osob starých nebo u postižení ANS se jejich amplituda zřetelně snižuje, až případně mizí. U neurologických diagnóz byla zachycena řada abnormit VSF, které mají nejen diagnostický, ale i prognostický význam. U získaných nálezů je však nutno respektovat interindividuální variabilitu a věkové odlišnosti. Pro ilustraci jsou uvedeny na obr. 5–7 grafické záznamy od zdravé osoby a od dvou nemocných s různou tíží postižení ANS [22].

Vedle časové a frekvenční analýzy se pro hodnocení VSF využívají i metody nelineární dynamiky [28,29], které se však jeví jako náročné pro klinickou praxi a jejich výsledky se objevují častěji ve výzkumných pracích.

Další metody vyšetřování autonomních funkcí a poruch v kardiovaskulárním systému

Vedle uvedených metod se používají i metody vyžadující speciální přístrojové vybavení.

Mezi ně patří hodnocení citlivosti baroreflexu se souběžnou kontinuální registrací SF a TK, které podává významnou informaci o autonomních regulacích v oběhovém systému [30–32].

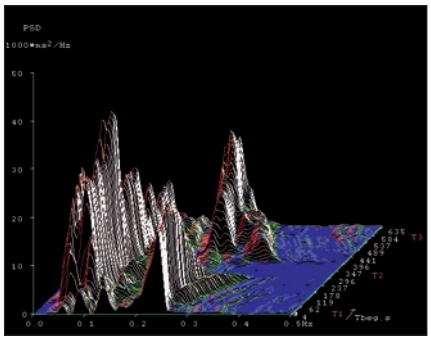
Poruchy adrenergní inervace myokardu lze prokazovat specifickými radionuklidovými zobrazovacími metodami, v nichž se aplikují nemetabolizovatelná analoga noradrenalinu – ^{123}I-metaiodobenzylguanidin (^{123}I-MIBG), ^{18}F-dopamin nebo sympatomimetický amin ^{11}C-hydroxyefedrin (a další příbuzné látky) – a stanovuje se míra obratu noradrenalinu v myokardu [33,34]. Poruchy adrenergní inervace periferních cév je možno rovněž prokazovat scintigraficky po aplikaci ^{123}I-MIBG, kde se hodnotí zpětné vychytávání (uptake) této látky.

Přestože jsou u postižení ANS časté poruchy cévních reakcí, vyšetření vazomotoriky jsou prováděna pouze zřídka. Dávají informaci o stavu vláken sympatiku inervujících končetinové cévy. K těmto vyšetřením se často využívá flowmetrie na Dopplerově principu [35,36]. K posouzení cévní reaktivity lze využít farmakologické testy s látkami s vazokonstrikčními nebo vazodilatačními účinky. Ve specifických situacích je přínosné termografické vyšetření, které se např. uplatňuje v hodnocení a monitorování stavu u komplexního regionálního bolestivého syndromu (KRBS) typu I (dříve označovaného též jako algodystrofie, algoneurodystrofie nebo reflexní sympatická dystrofie).

Vyšetřovací metody autonomních funkcí a poruch v dalších systémech organizmu

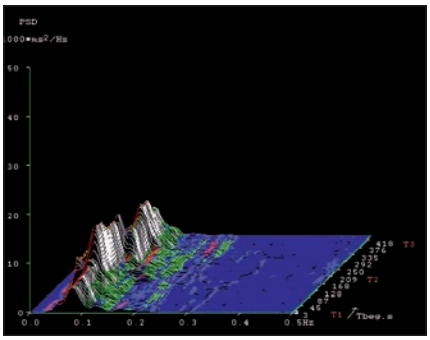
Poruchy autonomní regulace v dalších systémech organizmu se vyšetřují vesměs metodami užívanými v jednotlivých medicínských oborech, tj. např. v gastroenterologii, urologii, oftalmologii, resp. speciálními metodami pro vyšetřování autonomních funkcí. Na rozdíl od zkoušek na kardiovaskulární autonomní regulace a na baroreflexní senzitivitu nebyly pro další systémy vypracovány

proLékaře.cz | 9.5.2024



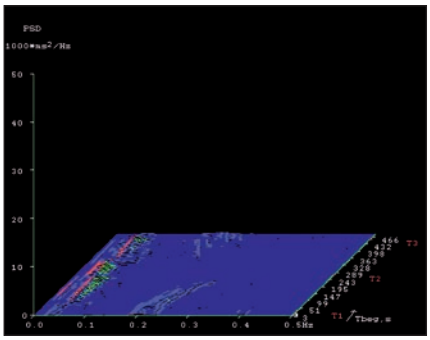
Obr. 5. Spektrální analýza variability srdeční frekvence u zdravé osoby v krátkodobém záznamu, ve zkoušce leh-stoj-leh.
Osa x – frekvenční pásmo 0,01–0,5 Hz. Osa y – amplituda (výkonová spektrální hustota). Osa z – časový průběh zkoušky s jednotlivými pozicemi těla (T1, T2 a T3). Vysokofrekvenční složka (reprezentující aktivitu vagu, zde kolem 0,22 Hz) je zřetelná v pozicích lehu (T1 a T3) a mizející ve fázi stoje (T2).

Fig. 5. Spectral analysis of heart rate variability in a healthy person in a short--term recording in the supine-standing--supine test.
X-axis – frequency range 0.01–0.5 Hz. Y-axis – amplitude (power spectrum density). Z-axis – time course of the test with different body positions (T1, T2 and T3). High frequency spectral component (representing vagal activity – here it is around 0.22 Hz) is evident in supine body positions (T1 and T3) and missing in a phase of standing (T2).



Obr. 6. Spektrální analýza variability srdeční frekvence u pacienta s autonomní neuropatií s převažujícím postižením vagu v krátkodobém záznamu, ve zkoušce leh-stoj-leh.
Osa x – frekvenční pásmo 0,01–0,5 Hz. Osa y – amplituda (výkonová spektrální hustota). Osa z – časový průběh zkoušky s jednotlivými pozicemi těla (T1, T2 a T3). Výrazný pokles vysokofrekvenční složky (0,15–0,40 Hz), reprezentující respiračně vázanou aktivitu vagu. Nález typický pro insuficienci vagu u autonomní neuropatie.

Fig. 6. Spectral analysis of heart rate variability in a patient with autonomic neuropathy with predominant vagal impairment in a short-term recording in the supine–standing–supine test.
X-axis – frequency range 0.01–0.5 Hz. Y-axis – amplitude (power spectrum density). Z-axis – time course of the test with different body positions (T1, T2 and T3). An evident decrease of the high frequency spectral component (0.15–0.40 Hz) representing respiratory bounded vagal activity. A typical finding for vagal insufficiency in autonomic neuropathy.



Obr. 7. Spektrální analýza variability srdeční frekvence u pacienta s těžkou autonomní neuropatií v krátkodobém záznamu, ve zkoušce leh-stoj-leh.
Osa x – frekvenční pásmo 0,01–0,5 Hz. Osa y – amplituda (výkonová spektrální hustota). Osa z – časový průběh zkoušky s jednotlivými pozicemi těla (T1, T2 a T3). Výrazný pokles obou spektrálních složek (nízkofrekvenční 0,04–0,15 Hz i vysokofrekvenční 0,15–0,4 Hz). Prakticky vymizení vysokofrekvenční složky spektra.

Fig. 7. Spectral analysis of heart rate variability in a patient with severe autonomic neuropathy in a short-term recording in the supine–standing–supine test.
X-axis – frequency range 0.01–0.5 Hz. Y--axis – amplitude (power spectrum density). Z-axis – time course of the test with different body positions (T1, T2 and T3). A marked decrease of power of both spectral components (low frequency 0.04–0.15 Hz and high frequency 0.15–0.4 Hz). Practical absence of the high frequency spectral component.

standardizované vyšetřovací postupy a nebyly ujednoceny metodiky. Proto tato vyšetření nepatří do základního vyšetřovacího schématu pro funkce ANS. Zatímco abnormální reflexní odpovědi prokázané v kardiovaskulárním systému manifestují s velkou pravděpodobností difuznější nebo generalizované postižení ANS, poruchy zjištěné v jednotlivých systémech či poruchy jednotlivých funkcí mohou preferenčně nebo izolovaně postihovat jeden konkrétní systém. Přesto tyto nálezy mohou být významným přínosem pro diagnostiku i terapii u nemocných s neurologickými diagnózami.

V gastrointestinálním systému se hodnotí především rychlost pasáže v jednotlivých úsecích. V oblasti dolní části ezofagu je možno posuzovat autonomní funkce metodami manometrickými (obdobně i v oblasti anorektální), dynamickou scintigrafií a též ezofageálními evokovanými potenciály. K posuzování rychlosti evakuace žaludku a rychlosti pasáže v jednotlivých úsecích střev se využívají radiografické, kinematografické (s podáním kontrastních látek) a scintigrafické vyšetřovací metody. Činnost žaludku a stav jeho autonomních struktur je možno posuzovat i pomocí sonografie, elektrogastrografie a magnetogastrografie. V terminálním úseku gastrointestinálního traktu (GIT) se autonomní dysfunkce manifestují poruchou análního sfinkteru, tj. inkontinencí stolice. Tyto poruchy se dají diagnostikovat anorektální manometrií, elektromyografií hladkého svalstva, vyšetřením sakrálních reflexů, případně pomocí análních evokovaných potenciálů [37,38].

Autonomní dysfunkce v močopohlavním systému se posuzují nejčastěji podle odpovědí močového měchýře ve funkčních zkouškách. Jejich klinickým korelátem jsou mikční poruchy, kdy však citlivá vyšetření mohou zachytit již časné fáze subklinického postižení ANS. Postižení měchýře se může projevovat změnami kapacity, poruchami evakuace, případně kombinací poruch, jako např. dyssynergií detruzorově-sfinkterickou. K vyšetřením se využívají urodynamické metody, jako jsou uroflowmetrie, cystometrie a elektromyografie, a dále cystouretrografie, farmakocystosfinkteromanometrie, případně i další. Většinu těchto vyšetření provádějí urologové.

Poruchy pohlavních funkcí se u mužů s poruchami ANS vyšetřují falopletysmograficky nebo podle latence bulbokavernózního reflexu, kdy bulbokavernozní a pudendální reflexy se rovněž hodnotí i u poruch kontinence a postižení inervace pánevního dna. Obdobně je možno hodnotit pudendální evokované potenciály a sakrální evokované odpovědi [39].

proLékaře.cz | 9.5.2024

Vyšetřování sudomotoriky (pocení) [40,41] se provádí přímo látkami, které při pocení zbarvují povrch kůže vyšetřované oblasti. Z klasických testů sem patří potní testy s použitím škrobu s jódem, ninhydrinu, 1,4-dihydroxyantrachinonu (chinizarinu) nebo kobaltové modři. K nepřímému hodnocení sudomotoriky se používají komůrkové sudorimetry ke stanovení změn vlhkosti na prstech horní končetiny.

Ve farmakologických zkouškách se aplikuje acetylcholin nebo pilokarpin. Pilokarpin svým postgangliovým účinkem testuje přímo funkci potních žláz. Míra pocení se posuzuje potním otiskem (sweat imprint) zachycujícím i hustotu potních žláz nebo evaporimetricky. V současné době se při vyšetřeních ANS při podezření na poruchy pocení doporučuje provádět kvantitativní sudomotorický test (kvantitativní sudomotorický axonální reflexní test; QSART), při němž je iontoforeticky aplikován acetylcholin. Získává se tak informace o stavu postgangliových sudomotorických axonů sympatiku. Toto vyšetření však vyžaduje speciální vybavení. Doplnění QSART termoregulačním potním testem přispívá k odlišení pregangliových od postgangliových postižení.

Jiná možnost, jak hodnotit sudomotorické funkce, je využití změn elektrických vlastností kůže při pocení. Dříve se pro tato vyšetření používalo označení psychogalvanický reflex, nyní se přednostně užívá termín elektrodermální aktivita. Při vyšetřeních ANS je neurology využíváno hodnocení sympatické kožní odpovědi (sympathetic skin response; SSR) [42].

Tato metodika je dostupná v elektrofyziologické laboratoři a může sloužit k doplnění nálezů z kardiovaskulárních funkčních zkoušek nebo SAVSF v diagnostice autonomních poruch, přestože odpovědi lze hodnotit spíše kvalitativně než kvantitativně. Novější metodou využívanou nyní v zahraničí častěji k hodnocení sudomotoriky (a postižení tenkých nervových kožních vláken) je měření elektrochemické vodivosti kůže a koncentrace chloridových iontů (Sudoscan) [43,44].

Abnormální zornicové reakce mohou odhalit lokalizovanou poruchu ANS, resp. kraniální postižení v rámci difúznějšího či generalizovaného postižení ANS [45,46]. Mióza je podmíněna aktivitou parasympatických vláken jdoucích cestou nervi oculomotorii, zatímco mydriáza aktivitou sympatických vláken vycházejících z centrum ciliospinale v míše. Používají se vyšetřovací postupy hodnotící reakci na osvit (statická a dynamická pupilometrie) a farmakologické zkoušky s aplikací látek ovlivňujících oční vlákna sympatiku nebo parasympatiku [47]. Zejména dynamická pupilometrická vyšetření na specializovaných pracovištích oftalmologů mohou rozšířit spektrum vyšetření k průkazu autonomních poruch [48].

Přímé vyšetřování aktivity ve svalových nebo kožních vláknech sympatiku lze provádět intraneurálně tzv. mikroneurografickou metodou wolframovými mikroelektrodami.

Mikroneurografické vyšetření dává ojedinělou možnost přímého vyšetření aktivity ve vláknech sympatiku [49–51]. Limitujícími faktory jejich širšího využití v klinické praxi jsou invazivnost, metodická a časová náročnost.

Z dalších náročnějších metod k průkazu neuropatií s postižením ANS (a současně i postižení tenkých senzitivních vláken – proto není pro ANS specifická) můžeme použít hodnocení hustoty tenkých intraepidermálních vláken z kožní biopsie imunohistochemicky nebo nepřímou imunofluorescencí [52–54].

Biochemická vyšetření autonomního nervového systému

Biochemická vyšetření patřila po dlouhou dobu mezi postupy, jimiž byl posuzován stav ANS. Podrobněji byla vypracována schémata k posuzování aktivity sympatiku. Hodnotí se plazmatické hladiny katecholaminů, kdy zvýšenou citlivost přinesly metody chromatografické a radioenzymatické, jež umožňují odlišení odpovědí i na různé druhy podnětů a tzv. vegetotropní farmaka [55,56]. Ve srovnání s prostým stanovováním hladin katecholaminů v plazmě se nyní považují za citlivější kinetické metody určující metabolický obrat noradrenalinu, vč. rozdílů mezi jednotlivými studovanými orgány.

Farmakologické zkoušky na reaktivitu ANS

Používají se vegetotropní farmaka, kdy se studují odpovědi SF (po aplikaci isoprenalinu) a TK (po aplikaci noradrenalinu, fenylefrinu a tyraminu). Průkazem hypersenzitivity receptorů sympatiku jsou nadměrné reakce ve smyslu abnormální tachykardie po isoprenalinu nebo excesivní presorické reakce po látkách s vazokonstrikčními účinky [57,58]. V cholinergním systému se k průkazu hypersenzitivity podávají agonisté muskarinových receptorů (např. pilokarpin u vyšetření zornicových reakcí).

Popsané biochemické a farmakologické metody nejsou i přes vysokou citlivost vhodným markerem celkového stavu ANS, ani nejsou běžně dostupné v rutinní klinické praxi. Proto se v současnosti používají pouze na vysoce specializovaných pracovištích.

Nemoci a poruchy autonomního nervového systému v neurologii

Okruh onemocnění a dysfunkcí ANS v neurologii je velmi široký. Proto budou v této kapitole uvedeny ve stručném přehledu diagnózy a stavy, s nimiž se neurolog ve své praxi může setkat a v jejichž diagnostice a terapii mu přísluší významná úloha.

Pro přehlednost lze tyto stavy rozdělit na závažnější postižení periferního ANS a na převažující postižení centrálního ANS. U některých stavů, jak bude dále uvedeno, dochází k postižení obou těchto součástí ANS.

Vedle tohoto dělení se autonomní dysfunkce rozlišují na generalizované a lokalizované.

Generalizovaná nebo též systémová autonomní postižení budou popsána podrobněji.

Z lokalizovaných autonomních poruch uvádíme jako vybrané příklady – Hornerův syndrom (mióza, parciální ptóza a podle některých autorů i lehký enoftalmus), Adieho syndrom, KRBS typu I (dříve též známý jako algodystrofický syndrom, reflexní sympatická dystrofie, Sudeckův syndrom), syndrom krokodýlích slz (Bogoradův syndrom) a harlekýnský syndrom.

V této kapitole bude hlavní pozornost zaměřena na klinické obrazy, které mají napomoci k rozpoznání a diagnostice onemocnění a poruch ANS. Její obsah má poskytnout neurologům rámcový přehled o symptomatologii v oblasti autonomních poruch. S ohledem na rozsah kapitoly nebudou uváděna speciální paraklinická vyšetření ani terapie pro jednotlivé diagnózy a stavy.

Postižení periferního autonomního nervového systému

Tato rozsáhlá skupina etiologicky a patofyziologicky odlišných postižení periferního ANS zahrnuje tzv. periferní autonomní neuropatie (AN). Podle anglické terminologie, při klinicky významných obtížích, jsou též označovány jako periferní autonomní selhání. Nemají se již používat starší názvy jako např. vegetativní nebo viscerální neuropatie. Do okruhu těchto onemocnění a poruch se zařazují podle etiologie – hereditární AN, metabolicky podmíněné AN – diabetická AN (DAN), AN při chronickém selhání ledvin, při chronických jaterních onemocněních a au-

proLékaře.cz | 9.5.2024

tonomní postižení u amyloidózy, autoimunitně podmíněné AN – autoimunitní autonomní gangliopatie, u autoimunitních systémových onemocnění a je možno sem přiřadit i autonomní postižení v rámci Guillain-Barrého syndromu, dysautonomie při infekcích (z nichž je ve světě zřejmě nejznámější Chagasova nemoc), paraneoplastické AN, lékově a toxicky vyvolané autonomní dysfunkce a konečně skupina označovaná jako čisté autonomní selhání (pure autonomic failure).

Toto členění je pouze rámcové a není zcela přesně vymezující, protože některá postižení ANS lze zařadit do více z uvedených etiologických skupin a některé z uvedených diagnóz se mohou, zejména v průběhu času, i překrývat.

Charakteristiky nemocí a postižení periferního autonomního nervového systému

Hereditární autonomní neuropatie

Do této skupiny patří hereditární senzitivní a AN (HSAN), které se dělí do pěti skupin [59].

U onemocnění označeného jako typ HSAN I se udává způsob dědičnosti autozomálně dominantní, nebo geneticky heterogenní. Klinické příznaky se objevují od druhé dekády života. Ze senzitivních příznaků se zjišťují poruchy termocepce a nocicepce. Z autonomních projevů je charakteristická hypo- až anhidróza, u části nemocných kardiovagální poruchy. Při progresi onemocnění se objevují hlavně na akrech končetin trofické vředy.

U typu HSAN II je způsob dědičnosti autozomálně recesivní (byl zjištěn rovněž i sporadický výskyt) s rozvojem symptomatiky v časném dětství. Významné autonomní poruchy jsou hypo- nebo anhidróza. Zřejmě v souvislosti s nimi se objevují febrilní stavy. U nemocných bývají přítomny trofické poruchy na končetinách a poruchy zornicových reakcí. Z gastrointestinálních autonomních symptomů se objevují dysfagie a zácpa. Při neurologickém vyšetření lze prokázat poruchy termocepce, nocicepce a propriocepce.

Typ HSAN III je rovněž znám pod označením familiární dysautonomie nebo Riley-Dayův syndrom a objevuje se s nejvyšší četností v populaci aškenázských Židů. Způsob dědičnosti je autozomálně recesivní. Histologicky bylo zjištěno snížení počtu pregangliových neuronů v intermediolaterálních míšních jádrech (sloupcích) a změny sympatických ganglií v krční a hrudní oblasti. Míšní změny mohou postihovat i spinotalamický trakt, spinocerebelární dráhy a zadní provazce. Proto může být při klinickém vyšetření napínacích reflexů zjištěna hypo- až areflexie, resp. ataxie. Autonomní dysfunkce u tohoto typu neuropatie postihují několik systémů organizmu. V oběhovém systému to bývá OH, přestože se mohou objevovat i hypertenzní krize. Ze sudomotorických poruch bývá přítomno občasné výrazné pocení. Časté jsou u těchto pacientů rovněž gastrointestinální poruchy jako gastroezofageální reflux, dysfagie a poruchy motility jícnu a žaludku. Nápadné je snížení slzení a poruchy citlivosti rohovky. Specifickým znakem je vymizení fungiformních papil na jazyku, což napomáhá ke správnému stanovení diagnózy. Ze senzitivních poruch je součástí klinického obrazu porucha termického čití a porucha vnímání bolestivých podnětů až ztráta nocicepce [60].

Nemocní s typem HSAN IV mívají výrazně snížené pocení, poruchy termoregulace (objevují se horečky) a vymizení kožní reakce sympatiku. Ze senzitivních poruch je nápadná porucha vnímání bolestivých podnětů. Proto se také onemocnění synonymicky označuje jako „kongenitální necitlivost na bolestivé podněty s anhidrózou". Histologicky se zjišťuje úbytek nemyelinizovaných nebo málo myelinizovaných vláken. U těchto nemocných bývá přítomna retardace motorického a psychického vývoje. Způsob dědičnosti je autozomálně recesivní.

U nemocných se vzácně se vyskytujícím typem HSAN V lze prokázat poruchy vnímání tepla a bolestivých podnětů. Z dysautonomních příznaků se u nich objevují poruchy pocení a trofické poruchy. Senzorický deficit vede u nich již v dětství k četným poraněním a poškozením na akrech končetin [59,61].

Autonomní dysfunkce je možné z příbuzných hereditárních onemocnění prokázat nejen u HSAN, ale také někdy i u hereditární motorické a senzitivní neuropatie, jmenovitě u nemoci Charcot-Marie-Tooth (hereditární motorická a senzitivní neuropatie I a II). U části těchto nemocných lze totiž zachytit vedle postižení periferního nervového systému (somatického) s obrnami a poruchami čití též nepříliš závažné autonomní abnormality z postižení parasympatiku a sympatiku jako poruchy zornicových reakcí a poruchy pocení na akrech končetin. Pouze u menšího počtu z nich se objevují i oběhové poruchy, a to SF, TK a také změny vazomotorických reakcí [59].

Do skupiny hereditárních onemocnění s recesivní dědičností vázanou na chromozom X a s autonomními poruchami patří Fabryho choroba (angiokeratoma corporis diffusum), u níž se prokazuje defekt enzymu α-galaktosidázy, což vede ke střádání glykosfingolipidů. Klinicky se projevuje nápadným výsevem mnohočetných kožních angiokeratomů, hypertrofickou kardiomyopatií a projevy postižení dalších orgánů. Neurologická symptomatika zahrnuje postižení periferního (akroparestezie a kruté záchvatovité bolesti na akrech) a ANS – hypohidróza až anhidróza, gastrointestinální příznaky, poruchy lakrimace, salivace a termoregulace. V dospělosti je u pacientů s touto chorobou vysoká četnost výskytu CMP [61].

Metabolicky podmíněné autonomní neuropatie

Autonomní neuropatie u diabetu mellitu

Diabetická autonomní neuropatie je nejčastější postižení ANS v naší populaci.

U jednotlivých nemocných je obraz autonomních dysfunkcí polymorfní podle dominantního postižení různých orgánů nebo systémů. Nejfrekventovanější bývá tzv. kardiovaskulární AN.

Prevalence AN u pacientů s diabetem mellitem (DM) je podle různých autorů v rozmezí 15–31 %. Může být přítomna již v době průkazu onemocnění, charakteristický je ale ve většině případů její zvyšující se výskyt v závislosti na trvání DM. Četnost subklinických forem, jež jsou prokazatelné vyšetřeními ANS, je mnohem vyšší než četnost klinicky manifestovaných DAN, které již svědčí o pokročilém postižení ANS. Ve většině případů se jako první objevuje postižení vagu (parasympatiku), obvykle až později se přidružuje postižení sympatiku.

Průkaz DAN je známkou výrazně zvýšeného rizika mortality během několika let. Mortalita nemocných s klinicky manifestní DAN dosahuje do deseti let 20–50 %.

S přihlédnutím k frekvenci výskytu DAN v naší populaci a ke klinické podobnosti jejich příznaků se symptomy u dalších jiných autonomních neuropatií bude symptomatika DAN popsána dostatečně podrobně, aby charakteristiky autonomních dysfunkcí nemusely být popisovány opakovaně u dalších onemocnění s AN.

Klinická symptomatika a nálezy u diabetické autonomní neuropatie

Obrazy postižení ANS mohou být u DM velmi pestré. Ve většině případů se nejedná o postižení monosystémové, nýbrž většinou je

proLékaře.cz | 9.5.2024

postižen ANS inervující různé systémy, avšak jejich manifestace je odlišná [22,62–64]. V recentní literatuře se dysfunkce rozčleňují na kardiovaskulární, gastrointestinální, močopohlavní, sudomotorické a oční (zornicové).

Nejen nejčastěji, ale ve většině případů i nejčasněji se u pacientů s DM zjišťuje postižení kardiovaskulárního systému označované jako kardiovaskulární AN. Kardiovaskulární systém slouží jako základní monitor postižení ANS, neboť míra postižení, resp. dysfunkce ANS, je zde časně detekovatelná, navíc však i kvantifikovatelná. Průkaz autonomní dysfunkce nebo neuropatie v oběhovém systému má mimořádný význam, protože je významným prediktorem mortality.

Projevem DAN je snížení respirační sinusové arytmie, která se objevuje již při klidném dýchání, nápadněji pak při hlubokém dýchání. Dalším markerem AN je snížení variability SF i při klidném dýchání [22].

Kardiovaskulární AN se rovněž projevuje výrazným snížením reflexně vyvolaných změn SF v dalších situacích nebo zkouškách (jako např. ve Valsalvově manévru nebo ortostatické zkoušce). U těžké DAN se pozoruje tachykardie, která však není obligatorní. Pokud je přítomna, je známkou těžkého postižení vagu, kdy myokard není schopen pružné adaptace na oběhové změny, a navíc, v rámci relativní převahy sympatiku, se snižuje fibrilační práh. Tím jsou objasňovány i případy náhlé srdeční smrti (tj. z autonomní dysbalance), kdy jiné příčiny postižení myokardu nejsou prokázány. U tzv. nebolestivých (němých) infarktů myokardu se rovněž uvažuje o významné roli postižení ANS; jejich bezbolestnost je způsobena postižením autonomních aferentních vláken.

V souvislosti s postižením kardiovaskulárního systému u diabetiků bylo pozorováno snížení hodnot ukazatelů funkčního stavu tohoto systému a významné, kliniky často zcela opomíjené nebo přehlížené, snížení tělesné výkonnosti.

Změny odpovědí TK, kde při ortostatické zkoušce dochází k poklesu systolického TK a při izometrické kontrakci ruky nedochází k adekvátnímu zvýšení diastolického TK, se považují za indikátor postižení sympatiku. OH je pak již projevem těžkého postižení sympatiku u DM. Změny prokrvení dolních končetin u diabetiků s AN jsou spolupodmíněny otevřením arteriovenózních zkratů (shuntů). U těchto nemocných se často zjišťují otoky a mediokalcinóza tepen dolních končetin.

Trofické defekty (např. ulcerace) a přidružené poruchy, nejčastěji na akrech dolních končetin, označované jako diabetická noha, jsou podmíněny jak cévními změnami v rámci makroangiopatie a mikroangiopatie, tak i v důsledku postižení ANS.

Další manifestací DAN na dolních končetinách jsou poruchy pocení (sudomotorické – hypohidróza), jež jsou podmíněny postižením cholinergních vláken sympatiku, a dále symptomy diabetické neuroartropatie.

Kvalitu života diabetiků s DAN snižují příznaky postižení ANS v GIT. Časté jsou poruchy peristaltiky, jež se projevují poruchami motility jícnu, zpomalením evakuace žaludku a změnami pasáže střevy. Atonie žaludku s výrazným zpomalením evakuace se označuje jako „gastroparesis diabeticorum". Subjektivně si nemocní u této komplikace stěžují na pocity plnosti a nechutenství, občas i s nauzeou a zvracením.

Typickými střevními obtížemi u DAN bývají zácpa (při postižení parasympatiku) nebo charakteristické noční diabetické průjmy objevující se většinou při těžším postižení ANS.

Poruchy močového systému jsou při postižení ANS rovněž časté. Bývají popisovány změny kapacity a poruchy kontraktility močového měchýře. Závažnou známkou postižení bývá neuvědomování si pocitu jeho plnosti v důsledku poruchy viscerální aferentace. Poruchy vyprazdňování močového měchýře vyplývají z poruchy cholinergní inervace detruzoru močového měchýře vlákny sakrálního parasympatiku, zatímco inkontinence bývá často při postižení jeho noradrenergní inervace v oblasti trigona a sfinkteru. Obrazy poruch neurogenního měchýře jsou polymorfní. Výsledky urodynamických vyšetření zachytily nejčastěji hyperreflexii detruzoru, méně často poruchy kontraktility detruzoru a relativně nejméně často areflexii. Významný poznatek vyplývající ze studia ANS u diabetiků je průkaz funkčních poruch již v období subklinickém. To znamená, že urologická vyšetření jsou schopna detekovat již v iniciálních fázích tato postižení a adekvátní terapií pak snížit riziko následných komplikací (např. ascendentních infekcí močových cest).

U mužů se obvykle při delším trvání DM rozvíjí poruchy potence, jež významně frustrují postižené jedince. Prevalence erektilní dysfunkce se u diabetiků pohybuje v rozmezí 20–60 %.

Další popisovanou poruchou pohlavních funkcí je u mužů s DAN retrográdní ejakulace. U žen bývá projevem postižení ANS snížení poševní sekrece.

Ze sudomotorických poruch lze registrovat při hypohidróze na končetinách hyperhidrózu na trupu a hlavě. Specifický projev poruchy ANS u pacientů s DM představuje pocení na obličeji a horní polovině těla při jídle (tzv. gustatory sweating). Byl pozorován těsný vztah mezi výskytem tohoto fenoménu a tíží neuropatie. V pokročilejších stadiích onemocnění, kdy dojde k postižení cholinergních vláken sympatiku, může být nápadným příznakem anhidróza. Tento nález svědčí pro postganglionární postižení. S anhidrózou bývá spojena intolerance tepla [63,65,66].

U pacientů s DAN byly opakovaně popsány poruchy hormonálních regulací. Typická je hypoglykemie spojená s autonomní dysfunkcí a s neschopností ji registrovat.

Málo registrovaným příznakem postižení ANS u diabetiků jsou poruchy zornicových reakcí.

Projevy diabetické AN (které jsou v jednotlivých systémech organizmu ve většině případů shodné s příznaky AN i jiné etiologie) jsou uvedeny v tab. 1, kdy quod vitam jsou nejzávažnější kardiovaskulární autonomní dysregulace. Na některé další autonomní dysfunkce je zapotřebí zaměřovat cílenou pozornost a vycházet přitom z podrobných anamnestických údajů.

Autonomní neuropatie u chronického selhání ledvin

U pacientů s touto diagnózou se diagnostikuje distální symetrická polyneuropatie, kdy u vysokého procenta z nich i AN. U vysokého procenta nemocných tíže AN nekoreluje s tíží distální polyneuropatie. Její projevy bývají méně zřetelné, např. ve srovnání s obrazem AN u diabetiků. Popisuje se těžší postižení vagu ve srovnání s postižením sympatiku. Nejednoznačné změny stavu ANS bývají u těchto nemocných popisovány po transplantacích, kdy u části pacientů dochází ke zlepšení, u zbývajících zůstává stav stacionární [67–69].

Autonomní neuropatie u jaterních onemocnění

U jaterních onemocnění různé etiologie, vč. cirhózy u alkoholiků, se vedle projevů distální symetrické polyneuropatie prokazují známky poškození ANS. Častým nálezem bývá snížení změn SF ve funkčních zkouškách a snížení variability SF. Abnormální nálezy bývají zachyceny i při vyšetření SSR. U nemocných s rozvinutou AN byla popsána zvýšená četnost encefalopatií. Po transplantaci jater došlo u části pacientů k regresi

proLékaře.cz | 9.5.2024

AN [70,71]. U alkoholiků byly s vyšší četností prokázány známky postižení sympatiku oproti postižení jater jiné etiologie.

Autonomní neuropatie u amyloidózy

U familiární amyloidózy (familiární amyloidóza typu I; FAP I) se prokazuje postižení vláken somatického i autonomního nervového systému, jejichž příčinou jsou amyloidová depozita v obou těchto součástech nervového systému. U ANS byla zjištěna v nervových vláknech i gangliích. Autonomní symptomatika je pestrá – snížení variability SF, OH, poruchy pasáže v trávicím systému, poruchy funkce močového měchýře, poruchy pocení a další. Rovněž i u dalších typů, dříve označovaných jako primární nebo sekundární amyloidóza, které se v současnosti dělí podle biochemických charakteristik, lze zjistit autonomní poruchy [72,73].

Autonomní neuropatie u porfyrie

Akutní porfyrie představují skupinu metabolických onemocnění s autozomálně dominantní dědičností. Autonomní symptomatika zde bývá dramatická – bolesti břicha, nauzea a zvracení, průjmy nebo zácpa, arteriální hypertenze, tachykardie a poruchy funkce močového měchýře [74].

Guillain-Barrého syndrom

Akutní zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuritida (Guillain-Barrého syndrom) postihuje, zejména u těžších průběhů, vedle somatického nervového systému i ANS. Manifestací je klidová tachykardie, arytmie nebo snížení variability SF, z dalších oběhových příznaků jsou popisovány velké kolísání hodnot TK nebo OH. V časné fázi onemocnění bývají přítomny projevy převažující aktivity sympatiku, zatímco později se objevují poruchy (snížení aktivity) parasympatiku, resp. vagu. Autonomní dysfunkce se objevují hlavně u nemocných s těžšími parézami, kde se vedle kardiovaskulárních poruch prokazují poruchy funkce močového měchýře a pocení, a mohou být dokonce příčinou jejich smrti [75].

Postižení autonomního nervového systému u systémových autoimunitních onemocnění

Z autoimunitních onemocnění, která jsou provázena známkami postižení sympatiku a parasympatiku, sem spadají systémový lupus erythematodes, sklerodermie, Sjögrenův syndrom a další systémová onemocnění pojiva.

Autoimunitní autonomní gangliopatie

Toto vzácné onemocnění se sporadickým výskytem je charakterizováno autoprotilátkami proti nikotinovým acetylcholinovým receptorům. Při rychlém rozvoji obtíží bývalo označováno také jako akutní pandysautonomie nebo jako idiopatická AN. Dochází k postižení sympatiku, parasympatiku i enterického systému. Klinicky se projevuje OH, opakujícími se synkopami, poruchami zornicových reakcí, obrazem suchého oka a suchostí v ústech, poruchami funkce žaludku (gastroparézou) a střev a neurogenním měchýřem s retencí moči [76–78].

Akutní dysautonomie u infekčních onemocnění

Častější výskyt autonomních dysfunkcí v rámci infekčních nebo parainfekčních imunitních poruch byl popsán u infekční mononukleózy (Epstein-Barr virus), u infekcí herpes virus simplex a virem coxsackie B, u difterie, lepry a dalších. V posledních letech se zjišťuje s vysokou četností u pacientů HIV pozitivních. Clostridium botulinum způsobuje postižení nejen somatického, ale i ANS, kde v popředí symptomatiky je cholinergní dysfunkce. Ve světě je jednou z nejčastějších infekcí postihujících ANS trypanosomiasis cruzi, známá spíše jako Chagasova nemoc, u níž autonomní poruchy postihují hlavně oblast kardiovaskulární a GIT [79,80].

Paraneoplastické autonomní neuropatie

Nádorová onemocnění jsou provázena senzitivní neuropatií, senzitivně-motorickou neuropatií, ale také i AN. S vysokou frekvencí se tato AN zjišťuje u pacientů s malobuněčným plicním karcinomem. Nekonstantní výskyt autonomních poruch bývá i u dalších malignit postihujících pankreas, trávicí systém, ledviny, testes a ovaria, dále u karcinomu prsu, prostaty a močového měchýře.

Klinické projevy jsou polymorfní a postihují více systémů organizmu. Mezi manifestace patří poruchy střevní pasáže, OH, poruchy pocení a funkce močového měchýře.

Lambert-Eatonův syndrom s poruchami neuromuskulárního přenosu jak u malignit, tak u osob bez nádorového onemocnění, bývá rovněž provázen dysautonomními příznaky [81,82].

Čisté autonomní selhání

Názvu „čisté autonomní selhání" (pure autonomic failure; PAF) se nyní dává přednost před starším označením tohoto stavu – idiopatická OH (kdy dalším označením této jednotky bylo Bradbury-Egglestoneův syndrom) – a diferenciálně diagnosticky se musí tato jednotka odlišovat od OH, která je pouze součástí jiných onemocnění postihujících ANS (z nich uvádíme jako nejčastější příčiny OH např. těžké AN u metabolických onemocnění, multisystémovou atrofii [MSA] nebo OH u Parkinsonovy nemoci). Histopatologicky byla u PAF zachycena akumulace α-synukleinu v periferních autonomních neuronech, která vede k postižení gangliových a postgangliových neuronů ANS. Při speciální laboratorní diagnostice se u pacientů s PAF zjišťují vleže velmi nízké hladiny noradrenalinu, kdy ani po postavení nedochází k jejich zvýšení.

Pacienti s PAF mají v popředí klinického obrazu OH spolu se známkami širšího postižení ANS, jako např. s poruchami funkce močového měchýře a se sexuálními poruchami. Nemají však žádné prokazatelné poruchy čití nebo mozečkových funkcí, rovněž nejsou přítomny pyramidové nebo extrapyramidové příznaky. Jedním z kritérií pro stanovení diagnózy je pokles systolického TK nejméně o 20 mm Hg (u hypertoniků nebo u osob s hypertenzními hodnotami vleže nejméně o 30 mm Hg) a diastolického nejméně o 10 mm Hg po 3 min stoje. Po letech trvání tohoto onemocnění byly u části pacientů popsány přechody i v jiná onemocnění ANS, a to dokonce s centrálním typem postižení, jako je např. MSA [83–85].

Toxicky a lékově a vyvolané autonomní dysfunkce

Autonomní dysfunkce nebo neuropatie z exogenních příčin mohou být způsobeny toxickými látkami nebo léčivy s toxickým působením na ANS. Z léků jsou nejčastější příčinou cytostatika, z nich konkrétně cisplatina, paclitaxel a vincristin. Z toxických látek se autonomní poruchy prokazují po expozici organickým rozpouštědlům, akrylamidu a těžkým kovům. Alkohol má akutní i chronický nepříznivý účinek na ANS, kdy opakované podávání vede k rozvoji periferní i AN. Botulotoxin (jak již bylo uvedeno u autonomních poruch v souvislosti s infekcemi) vede u postižení ANS k dominantní poruše parasympatiku [86].

U lékově vyvolaných autonomních dysfunkcí nelze opomenout stavy, u nichž je změna aktivity sympatiku nebo parasympatiku (vagu) podmíněna přímým nebo nepřímým účinkem léčiva na receptory obou těchto subsystémů ANS. Poruchy parasympatiku v rámci anticholinergních účinků (poruchy akomodace, xerostomie, tachykardie,

proLékaře.cz | 9.5.2024

snížení sekrece žláz, vč. hypo- až anhidrózy, porucha termoregulace, zpomalení pasáže trávicím traktem a zácpa, poruchy funkce močového měchýře a další) jsou typické pro tricyklická antidepresiva, antipsychotika (dříve označovaná jako neuroleptika), antihistaminika H1 a další. Známky snížení aktivity sympatiku, z nichž nejvýznamnější je OH, způsobuje podávání α-sympatolytik nebo nepřímých sympatolytik, dále také levodopy a dopaminových agonistů. Stavem akutně ohrožujícím život pacientů je prudké vysazení opioidů, beta-blokátorů a benzodiazepinů, kdy může dojít k hyperaktivaci sympatiku spojené se závažnými oběhovými poruchami [86].

Centrální autonomní poruchy a dysfunkce

Charakteristiky nemocí a postižení centrálního autonomního nervového systému

Autonomní poruchy u Parkinsonovy nemoci

Dlouhotrvající autonomní dysfunkce se běžně vyskytují u nemocných s Parkinsonovou nemocí. Autonomní příznaky a poruchy se mohou objevovat i před rozvojem motorických příznaků nebo již v časných stadiích onemocnění. Z projevů postižení ANS lze často registrovat snížení variability SF, zvýšený mazotok (seboreu), poruchy funkce močového měchýře, zácpu, sníženou toleranci tepla (v rámci poruch termoregulace) a poruchy sexuálních funkcí. Charakteristické slinění není zřejmě důsledkem hypersalivace, nýbrž se na něm podílejí i poruchy polykání. Symptomem postižení ANS, konkrétně sympatiku, je OH. Tu je zapotřebí, jako jeden z projevů nemoci, odlišit od účinku léků obsahujících levodopu a od účinků agonistů dopaminových receptorů, které svými farmakologickými účinky přispívají k rozvoji arteriální hypotenze. Při výrazných projevech poruch autonomních funkcí se stav označuje jako Parkinsonova nemoc s autonomním selháním. [85,87–91].

Multisystémová atrofie

Skupinu onemocnění spadající pod tento název lze charakterizovat jako progresivní sporadická onemocnění CNS a ANS. Označení MSA nahradilo starší označení diagnóz, jako olivopontocerebelární atrofie, Shy-Dragerův syndrom a striatonigrální degenerace. Z histopatologických změn bylo popsáno snížení počtu neuronů – podle forem MSA – v bazálních gangliích, v nucleus olivae inferior, v mozečku a v míše v intermediolaterálním sloupci (pro sympatikus) a v nucleus Onufi. Vedle toho byly zachyceny gliální cytoplazmatické inkluze. U MSA se v různých kombinacích objevují příznaky autonomních dysfunkcí – OH, poruchy funkce močového měchýře a sexuální poruchy a další. Podle současně přítomných příznaků postižení CNS se MSA dělí na tři formy: 1. parkinsonizmus s OH; 2. s cerebelárními nebo pyramidovými příznaky; 3. smíšená forma – má v popředí autonomní projevy, které předcházejí nebo se objevují krátce po rozvoji příznaků postižení CNS. U MSA s parkinsonskou symptomatikou je malá odezva na léčbu levodopou [85,92–94].

Demence s Lewyho tělísky

Je obtížně diagnostikovatelná jednotka, která má vedle kognitivních poruch, připomínajících Alzheimerovu nemoc, i parkinsonskou symptomatiku. Při biopsii bývají Lewyho tělíska zjišťována v neokortexu a v limbické oblasti, kromě toho bývají přítomna i v nucleus niger – jako u Parkinsonovy nemoci. Tato nemoc bývá zařazována mezi tzv. synukleinopatie, vzhledem k průkazu stejnojmenného patologického proteinu obsaženého v Lewyho tělískách a v Lewyho neuritech, který bývá vedle demence s Lewyho tělísky zjišťován i u Parkinsonovy nemoci a u MSA.

Nápadné bývá kolísání úrovně bdělosti, pozornosti, kognitivních poruch v průběhu dne a časté jsou u těchto pacientů zrakové halucinace. Již před rozvojem dalších klinických projevů onemocnění se mohou objevovat abnormní motorické a behaviorální projevy v REM fázi spánku (označované jako REM sleep behavior disorder), které se zařazují mezi parasomnie. Z autonomních poruch se objevují hlavně OH, která se může podílet na opakovaných pádech, nebo také postprandiální hypotenze. Postižení srdečních vláken sympatiku zde bylo prokázáno scintigrafickými metodami. Pro močový systém se popisují noční polyurie a/nebo poruchy funkce močového měchýře. Z dalších obtíží spojených s dysfunkcí ANS se opakovaně registrují obstipace a u mužů erektilní dysfunkce [92,95].

Fatální familiární insomnie

Choroba s autozomálně dominantní dědičností zařazovaná vzhledem k místu genové mutace pro prionový protein PrP mezi prionová onemocnění. Hlavním příznakem je úporná, nezvládnutelná nespavost spojená s příznaky zvýšené činnosti sympatiku, jako jsou tachykardie, arteriální hypertenze, nadměrné pocení a horečka. Součástí klinického obrazu jsou motorické a psychické poruchy. Prognóza je zcela nepříznivá quod vitam. Charakteristické patologické změny se zjišťují v oblasti anteroventrálních a dorzomediálních jader talamu [96].

Rettův syndrom

Onemocnění vázané na X chromozom postihuje téměř výhradně dívky. Vzniká většinou mutací genu MECP2 pro metyl-CpG vazebný protein 2, který je významný pro maturaci neuronů, synaptogenezi a plasticitu CNS. Familiární výskyt je vzácný. Projevy syndromu jsou zpomalení růstu hlavy od prvního roku života, zhoršování nebo ztráta komunikačních schopností, stereotypní pohyby rukou, záchvaty, amyotrofické změny na dolních končetinách a další projevy, k nimž se řadí poruchy ANS – snížení variability SF, arytmie, poruchy dýchání, změny teploty a barvy kůže na dolních končetinách a poruchy funkce trávicího systému [97–99].

Autonomní poruchy u míšních poranění

U míšních poranění nad úrovní segmentů Th5–Th6 se významně častěji než u nižších postižení objevují závažné poruchy autonomních funkcí. Patofyziologicky jsou podmíněny přerušením supraspinální kontroly na míšní struktury („centra“) sympatiku. Po vertikalizaci se rozvíjí OH. Přitom vleže se častěji zachycují hypertenzní hodnoty, které závisejí na výšce míšní léze. Po různých stimulačních podnětech pod úrovní míšního postižení, zejména nocicepčních, se často objevují prudký a výrazný vzestup TK, bradykardie, silné bolesti hlavy, pocení a nápadná změna barvy (zarudnutí) obličeje. Tyto stavy, označované také jako autonomní dysreflexie, bývají vyvolány nejen vnějšími (jako např. taktilními na kůži), ale i vnitřními podněty jako naplněním močového měchýře nebo konečníku. Obdobná autonomní symptomatika bývá zachycena při tzv. mass reflexu, kde se vedle toho objevují fenomén trojflexe, pomočení a/nebo pokálení, u mužů pak i erekce. Po prudkém zvýšení TK byla u těchto pacientů opakovaně popsána intrakraniální krvácení.

Autonomní dysreflexie se objevuje nejen u úplných, ale i u částečných přerušení míchy. Mezi nejzávažnější postižení těchto pacientů patří poruchy mikce při rozvoji neurogenního měchýře. Z dalších dysautonomních projevů lze registrovat poruchy pocení a termoregulace a změny pro-

proLékaře.cz | 9.5.2024

krvení kůže. Postižení trofických autonomních vláken se podílí na rozvoji dekubitů. Ze sexuálních poruch bývá u mužů častá erektilní dysfunkce, kdy po některých stimulacích se naopak objevuje priapizmus. Ejakulace u nich bývá často retrográdní. Pacienti s míšním postižením vyžadují zvýšenou pozornost i u operací, protože porušení regulace sympatiku může vést při intubaci k reflexním poruchám srdečního rytmu až k srdeční zástavě, vyvolaným aktivací vagu [100–104].

Autonomní poruchy u dalších onemocnění nervového systému

V mnoha případech unikají pozornosti, protože klinik se zaměřuje na dominantní symptomy postižení nemocného. Proto nejsou vedle motorických, senzitivních a psychických příznaků popisovány často důležité symptomy autonomních dysfunkcí. U části nemocných se po **CMP** v oblasti mozkových hemisfér rozvíjejí poruchy srdečního rytmu, snížení variability SF, změny hodnot TK a ortostatické poruchy, časté jsou poruchy dechu, pocení, termoregulace, kontinence, cévní dysregulace na postižených končetinách a další autonomní poruchy, které nebývají mnohdy registrovány [8,105,106]. Byly popsány i odlišné obrazy poruch funkce ANS v závislosti na lokalizaci CMP [107–109].

Srdeční dysrytmie zvyšující riziko kardiální mortality bývají zachyceny i u pacientů po **těžkých kraniocerebrálních traumatech**, vč. intrakraniálních hemoragií traumatického původu [110]. Změny variability srdeční jako projevu autonomní dysregulace byly popsány u osob s dětskou mozkovou obrnou [111].

U **epileptických syndromů** se objevují různé autonomní dysregulace a poruchy. Závažné jsou zejména oběhové, charakteru sinusové nebo supraventrikulární tachykardie, síňové nebo komorové fibrilace, případně jiné typy srdečních dysrytmií. Ty mohou předcházet náhlému úmrtí pacientů s epilepsií (sudden unexpected death in epileptic patients; SUDEP). Příčina zde v mnoha případech nebývá jednoznačně prokazatelná a předpokládají se kardiální autonomní dysregulace, které vedou k letálním arytmiím [112]. Z dalších autonomních projevů spojených s epileptickými záchvaty se častěji registrují dysfunkce sfinkterové (inkontinence) a sexuální projevy.

Jedním z projevů léze v oblasti diencefalické je epizodická **hyperhidróza s hypotermií a paroxysmální autonomní hyperaktivitou.**

Pacienti s RS mozkomíšní trpí často autonomními poruchami, nejčastěji poruchami funkce močového měchýře (detruzorově-sfinkterová dyssynergie nebo neurogenní měchýř), či kardioregulačními, kdy u těžších forem se objevují i ortostatické dysfunkce [113–115]. Symptomatika **syringomylie a syringobulbie** zahrnuje vedle charakteristických senzitivních (disociace čití) a motorických i příznaky autononomní – kolísání hodnot TK, OH, poruchy řízení SF a centrální poruchy dýchání [116]. Dysrytmie byly opakovaně zachyceny u osob se **syndromem spánkové apnoe** [117,118].

U patologických procesů různé etiologie postihujících mozkový kmen se objevuje autonomní symptomatika při jejich lokalizaci v místě jader parasympatiku (n. III., n. VII., n. IX. a n. X.). Stejně tak i v místě funkčně významných autonomních struktur, jako je např. nucleus tractus solitarii. Obrazy poruch funkce sympatiku se objevují u patologických procesů v rostrálních ventrolaterálních oblastech prodloužené míchy, poruchy baroreflexů u oboustranného postižení nucleus tractus solitarii [119,120]. Centrální hypoventilace patří mezi projevy postižení ventrální a dorzální skupiny jader prodloužené míchy regulujících respiraci. Kardiovaskulární, respirační, sudomotorické a gastrointestinální autonomní symptomy bývají součástí obrazu postižení v oblasti pontomedulární [121]. Rovněž u postižení mozečku, v rámci spinocerebelární ataxie typu 3, byly popsány kardiovaskulární autonomní dysfunkce a snížení variability SF. Polymorfní a variabilní autonomní dysfunkce u postižení struktur různé etiologie v oblasti hemisfér a mozkového kmene se mají pečlivě registrovat, zejména pro potřebu sledování ukazatelů činnosti kardiovaskulárního systému (nejlépe v rámci monitoringu) těchto pacientů, aby se preventivně nebo včasnými intervencemi zabránilo náhlé srdeční smrti, která bývá častým následkem závažných autonomních dysregulací [105].

Další stavy a diagnózy s autonomními dysfunkcemi

Synkopy

Synkopální stavy obecně stojí na pomezí diagnostiky neurologie a vnitřního lékařství, zde hlavně kardiologie. Jsou charakterizovány krátkodobou ztrátou vědomí v důsledku přechodné hypoperfuze mozku, která je obvykle spojena se ztrátou posturálního tonu. Diferenciálně diagnosticky je nutné rozpoznat jednotlivé typy a odhalit provokující faktory, resp. příčiny těchto stavů. Neurolog by měl být seznámen se symptomatikou a možnostmi průkazu jednotlivých typů synkop. V současné době se užívá rozdělení do čtyř kategorií: nervově zprostředkované synkopy, OH, kardiální synkopy a cerebrovaskulární synkopy. Mezi nervově zprostředkované se zařazují vazovagální synkopy (spojené s arteriální hypotenzí a bradykardií, případně až s přechodnou asystolií), situační synkopy (mikční, defekační, tusigenní nebo při polykání) a dále sem patří i syndrom karotického sinu. Do skupiny synkop při OH se zařazují synkopy při autonomních poruchách a onemocněních, vedle toho i lékově vyvolané hypotenze nebo synkopy při hypovolémii. Mezi kardiálně podmíněné synkopy patří ty, které jsou vyvolány organickým onemocněním srdce nebo arytmiemi. Cerebrovaskulární synkopy jsou způsobeny hypoperfuzí mozku, vč. tzv. steal syndromu [122–125].

Syndrom posturální ortostatické tachykardie (POTS)

U pacientů se objevuje ortostatická intolerance a vedoucím příznakem je zvýšení SF o 30 a více tepů za min nebo hodnota SF vyšší než 120/min během 5–10min stoje nebo v testu na nakloněné rovině. V typických případech nebývá OH. U varianty tohoto syndromu se však vedle tachykardie rozvíjí i arteriální hypotenze, závrativost, nauzea a stavy únavy. Etiologie není jednotná, proto se syndrom posturální ortostatické tachykardie dále dělí na následující formy: neuropatickou (dysautonomní), hyperadrenergní, hypovolemickou a při nízké tělesné zdatnosti. Příčina těchto stavů není zcela objasněna. U části pacientů se považuje za projev autonomních dysregulací, u části byl popsán vznik po prodělání infekčního onemocnění [122,126–128].

Tetanie

Klinická symptomatika u tetanie postihuje systémy nervový, kardiovaskulární, respirační a další. Většina projevů je spojena se známkami zvýšené nervosvalové dráždivosti, která je příčinou obtíží a kterou lze v klinické praxi snadno prokázat pozitivitou zkoušek a fenoménů – Chvostkova, Trousseauova, Lustova a Trömnerova (ten je projevem nejen spasticity, ale také zvýšené neuromuskulární excitability).

Pacienti s tetanií vedle senzitivních příznaků (parestezií) a svalových křečí popisují ve spektru svých obtíží autonomní symptomy – poruchy srdečního rytmu, palpitace, ztížené dýchání nebo pocit nedostatku

proLékaře.cz | 9.5.2024

vzduchu, zvýšené pocení, vertiginozitu, někdy rozvoj prekolapsových nebo až kolapsových stavů. Terapii vyžadují záchvaty úzkosti spojené s hyperventilací (zde je nutno diferenciálně diagnosticky odlišit od panických atak). Někteří popisují imperativní nucení na močení nebo na stolici. Tito nemocní mívají snížený práh bolesti a rovněž bolest hůře tolerují. Ve vysokém procentu se u nich v anamnéze zjišťuje migréna, tenzní bolesti hlavy nebo bolesti pohybového systému. Diagnostika je elektrofyziologická (ischemický a hyperventilační test), kde pro diagnózu svědčí výskyt dubletů a tripletů, a dále biochemická k vyloučení hypomagnezemie nebo hypokalcemie. Při hodnocení kardiální autonomní regulace u osob s elektrofyziologicky prokázanou tetanií byla zjištěna mírně zvýšená dráždivost sympatiku [129].

Terapie je snadná tam, kde je zjištěn deficit některého z uvedených minerálů. Dlouhodobá substituce vede ve většině případů ke zlepšení stavu.

Kritické stavy a autonomní dysfunkce

Opomíjenou oblastí je podrobnější hodnocení stavu ANS u kritických stavů a u pacientů s multiorgánovým selháním. Přitom zachovaná autonomní regulace rozhoduje velmi významně o udržení homeostázy organizmu. U těchto stavů se rozvíjejí polyneuromyopatie kritického stavu. Autonomní dysfunkce se manifestuje snížením variability SF a baroreflexní regulace. Míra autonomní dysregulace přitom predikuje i mortalitu těchto nemocných. Zejména spektrální hodnoty z pásma velmi nízké frekvence umožňují posoudit vlivy parasympatiku/vagu. Jejich výrazné snížení nasvědčuje špatné prognóze [130,131].

Vybrané lokalizované autonomní poruchy

Hornerův syndrom

Tento syndrom je charakterizován miózou, parciální ptózou víčka, enoftalmem a u některých pacientů anhidrózou nebo zarudnutím na postižené straně obličeje. Synonymicky bývá označován také jako okulosympatická paréza. Klinický obraz je způsoben postižením centrálních nebo periferních struktur a vláken sympatiku, resp. jeho ganglií pro oblast hlavy, oka a krční úsek. Místy poškození mohou být kmenové struktury (výjimečně diencefalické), Budgeovo centrum v míše nebo vlákna sympatiku prenebo postganglionární (z ganglion cervicale superius) [132].

Adieho syndrom

Adieho syndrom (označovaný také jako Holmesův-Adieho syndrom) se projevuje anizokorií s mydriázou na postižené straně, kde chybí nebo je velmi zpomalená fotoreakce a reakce na konvergenci (pupilotonie). Popsaný nález bývá spojen s vymizením napínacích reflexů a u části pacientů i s další autonomní symptomatikou, vč. dysregulací kardiovaskulárních. U některých pacientů se projevy širší autonomní dysfunkce rozvíjejí až s latencí po zornicových změnách. Výjimečně se porucha zornicových reakcí objevuje oboustranně. Jako postižené struktury bývají popisovány ganglion ciliare a nervi ciliares breves [133].

Komplexní regionální bolestivý syndrom

Komplexní regionální bolestivý syndrom byl dříve znám pod mnoha synonymy – Sudeckův syndrom, algoneurodystrofický syndrom, reflexní sympatická dystrofie, sympatikem udržovaná bolest a ještě i pod dalšími názvy. Dnes je terminologicky rozlišen na dvě jednotky, a to na KRBS typu I, který odpovídá charakteristikám výše uvedených synonymických názvů a zahrnuje známky současného postižení motoriky, čití, spolu s poruchami autonomními (a trofickými), bez klinicky zřetelného postižení spinálních nervů. Druhá jednotka je KRBS typu II, který se dříve označoval jako kauzalgie. Klinický obraz je obdobný, bývá zde však prokazatelné poškození periferních (somatických) nervů, které nemá být přítomno u KRBS typu I. Nejnovější poznatky ovšem nasvědčují tomu, že i u KRBS typu I lze laboratorně nervové poškození prokázat, avšak pouze tenkých vláken pro nocicepci a termocepci [134,135].

Syndrom krokodýlích slz

Tato relativně vzácná lokalizovaná autonomní dysfunkce (označovaná též jako Bogoradův syndrom nebo jako gustolakrimální reflex či též jako paroxysmální lakrimace) se objevuje u periferního postižení n. facialis, jako např. u Bellovy obrny nebo po traumatickém postižení vláken tohoto nervu. Manifestuje se slzením při žvýkání a příjmu potravy, což je způsobeno nesprávnou reinervací vláken pro slinnou žlázu v rámci regenerace. Regenerující vlákna inervují místo toho slznou žlázu, a proto dochází při žvýkání k její sekreci [136,137].

Harlekýnský syndrom

Projevem tohoto syndromu je pocení a zarudnutí na jedné polovině obličeje, krku a horní části stejné poloviny hrudníku, zejména po fyzické zátěži, po silných emočních podnětech nebo v teplém prostředí. Druhá polovina obličeje přitom zůstává bledá a suchá, protože na této straně jsou postižena sudomotorická a vazomotorická vlákna sympatiku. Syndrom může být způsoben zcela odlišnými příčinami – neurologickými, traumatologickými, autoimunitními, endokrinními, onkologickými i iatrogenními [138–140].

Diagnostika poruch autonomního nervového systému v podmínkách klinické praxe

Po přehledu generalizovaných a lokalizovaných onemocnění a poruch ANS jsou před závěrem práce uvedeny použitelné postupy vyšetření tohoto systému pro dvě úrovně vybavenosti neurologických pracovišť.

Základní a rozšířené vyšetření autonomního nervového systému

Vyšetření ANS lze rozdělit do tří okruhů: 1. hodnocení kardiovagálních regulací, při nichž se posuzují změny SF nebo VSF; 2. hodnocení adrenergní funkce sympatiku, v nichž se posuzují změny TK ve zvolených zkouškách – slouží zejména k průkazu OH (tj. postižení sympatiku); 3. hodnocení sudomotoriky, které dává informaci o funkci cholinergní inervace potních žláz. Vlastní doporučený postup diagnostiky AN vydala Česká diabetologická společnost ČLS JEP. Tento může posloužit jako základní vodítko i našim neurologům [141].

Základní vyšetření lze provádět zcela bez speciálního vybavení, postačí k němu hodinky a tonometr. Úvodem by měla být věnována velká pozornost anamnéze, kdy k systematickému sběru údajů o možných poruchách ANS může posloužit tab. 1 z tohoto článku a/nebo použití dotazníků na autonomní funkce [9–14].

I v tomto základním vyšetření lze posoudit kardiovagální regulace a adrenergní funkci sympatiku. Kardiovagální funkce lze zcela orientačně hodnotit podle míry respirační sinusové arytmie při hlubokém dýchání, tj. zda je možné zachytit kardioakceleraci při inspiriu a kardiodeceleraci při exspiriu (i bez stanovení přesných hodnot SF). Snadněji kvantifikovatelná je odpověď SF na postavení (ortostatická zkouška), kde se porovnává SF vsedě (nebo vleže) a následně má dojít – po pomalém postavení – v prvních 10 s ke

proLékaře.cz | 9.5.2024

zvýšení SF, po 20. s se má začít rozvíjet zpomalování SF. Pokud je k dispozici možnost EKG záznamu, lze změny SF kvantifikovat přesně [22,23]. Adrenergní funkce sympatiku se dají posoudit porovnáním hodnot systolického a diastolického TK vleže a poté po 3 min klidného stoje. Kritéria pro diagnostiku OH byla stanovena [19,20] a jsou uvedena v tomto článku.

Rozšířené vyšetření by mělo zahrnovat vyšetření všech tří okruhů, tj. vč. vyšetření sudomotoriky. Vyšetření kardiovagálních funkcí v kardiovaskulárních autonomních reflexních zkouškách slouží nejspolehlivěji zkouška hlubokého dýchání a ortostatická zkouška. (Valsalvův manévr může být u některých pacientů kontraindikován, proto nemusí být nezbytnou součástí těchto vyšetření.) Ke kvantifikaci ukazatelů změn SF lze použít ukazatele z testů podle Ewinga et al (tab. 3). Vedle tohoto způsobu hodnocení jsou v kardiovagálních testech přínosné pro hodnocení změn SF v hlubokém dýchání a ortostatické zkoušce i indexy podle dalších autorů, vč. jimi stanovených referenčních hodnot pro věková rozmezí [142]. Další možnost, jež poskytuje podrobnější hodnocení kardiální autonomní regulace, je spektrální analýza variability SF [22,24,25] umožňující ve zkoušce leh-stoj-leh (tj. zkoušce ortoklinostatické) posouzení dynamiky odpovědí vagu na ortostatickou zátěž. Alternativu vyšetření variability SF představují v klinické praxi zatím málo dostupné a na interpretaci náročnější metody nelineární dynamiky [28,29]. Adrenergní funkce sympatiku se vyšetřují stejným způsobem, jak je popsáno výše, v základním vyšetřovacím postupu pro hodnocení změn TK. Pro hodnocení sudomotoriky jsou vyšetření míry pocení, jako např. QSART, u nás dosud málo dostupná. Mnohem častěji se využívá vyšetření SSR [42].

Širší možnosti vyšetření ANS, tj. použití i dalších vyšetřovacích postupů, podávají práce zaměřené na tuto problematiku [15–21,143,144]. Přitom spolehlivost diagnostiky poruch ANS se zvyšuje podle zkušeností mnoha zahraničních autorů a laboratoří při použití nejméně dvou metod hodnocení autonomních odpovědí ve vhodně zvolených zkouškách.

Závěr

Klinicky manifestované a/nebo laboratorně diagnostikované dysfunkce a onemocnění ANS představují nejen zhoršení zdravotního stavu a kvality života, ale současně i zvýšení rizika pro rozvoj dalších zdravotních komplikací a zvýšení rizika komplikací při provádění některých lékařských výkonů u těchto pacientů. Zejména kardiovaskulární autonomní dysfunkce jsou nepříznivým prognostickým faktorem quod vitam a měly by být včas registrovány. Je potřebné zdůraznit, že velká část autonomních poruch se nevyskytuje samostatně, ale doprovází jiná onemocnění (různé etiologie) nebo úrazy centrálního či periferního nervového systému. Proto při zaměření neurologů na klinickou symptomatologii základního onemocnění nebo stavu mohou unikat více či méně vyjádřené projevy postižení ANS. Z toho důvodu narůstá potřeba dostupnosti citlivých vyšetření schopných zachytit ještě subklinické fáze autonomních poruch. Rozvoj techniky přitom v současné době umožňuje nejen klinickým pracovištím vyššího typu, ale i neurologickým ambulancím provádět alespoň základní vyšetření zaměřená na funkce ANS. V souladu s tím se zvyšuje možnost včasné diagnostiky a včasného záchytu autonomních poruch i v našich zdravotnických zařízeních. Stanovení správné diagnózy typu autonomního postižení by mělo mít svůj dopad jak na pacienta, tak na lékaře. Průkaz AN nebo dysfunkcí totiž vyžaduje ve většině případů významný zásah do denního i léčebného režimu těchto nemocných. Pro lékaře má pak zachycení autonomních poruch význam signální, protože takový pacient vyžaduje zvýšenou pozornost a péči. Cílem tohoto příspěvku bylo podat stručný přehled spektra diagnóz s generalizovaným nebo lokálním postižením ANS spolu s uvedením jejich charakteristik a dále seznámit s dostupnými metodami vyšetřování tohoto subsystému nervové soustavy v podmínkách běžné klinické praxe.

Seznam zkratek

^{123}I-MIBG – ^{123}I-metaiodobenzylguanidin
ANS – autonomní nervový systém
AN – autonomní neuropatie
DAN – diabetická autonomní neuropatie
DM – diabetes mellitus
GIT – gastrointestinální trakt
FAP I – familiární amyloidóza typu I
HSAN – hereditární senzitivní a autonomní neuropatie
KRBS – komplexní regionální bolestivý syndrom
MSA – multisystémová atrofie
OH – ortostatická hypotenze
PAF – čisté autonomní selhání
QSART – kvantitativní sudomotorický test
SAVSF – spektrální analýza variability srdeční frekvence
SF – srdeční frekvence
SSR – sympatická kožní odpověď
TK – krevní tlak
VSF – variabilita srdeční frekvence

Literatura

1. Benarroch EE. Central autonomic control. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 9–12. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00002-0.

2. Cersosimo MG, Benarroch EE. Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders. Handb Clin Neurol 2013; 117: 45–57. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00005-5.

3. Mathias CJ. Autonomic disorders and their recognition. N Engl J Med 1997; 336(10): 721–724. doi: 10.1056/NEJM199703063361010.

4. Critchley HD, Eccles J, Garfinkel SN. Interaction between cognition, emotion, and the autonomic nervous system. Handb Clin Neurol 2013; 117: 59–77. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00006-7.

5. Benarroch EE. Anatomy and function of the peripheral autonomic system. In: Benarroch EE (ed). Autonomic neurology. New York: Oxford University Press 2014: 15–30. doi: 10.1093/med/9780199920198.003.0002.

6. Langley JN. The autonomic nervous system. Cambridge: W. Heffer and Sons, Ltd. 1921.

7. Hamill RW, Shapiro RE, Vizzard M. Peripheral autonomic nervous system. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 17–26. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00004-4.

8. Gall A, Craggs M. Autonomic nervous system dysfunction. In: Dietz V, Ward NS (eds). Oxford textbook of neurorehabilitation. Oxford: Oxford University Press 2015: 89–111. doi: 10.1093/med/9780199673711.003.0010.

9. Kaiserová M, Opavský J, Maertin JJ et al. Česká verze autonomic scale for outcomes in Parkinson's disease (SCOPA-AUT) – dotazníku k hodnocení přítomnosti a závažnosti příznaků autonomních dysfunkcí u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Cesk Slov Neurol N 2014; 77/110(1): 96–99.

10. Opavský J. Autonomní nervový systém a diabetická autonomní neuropatie. Klinické aspekty a diagnostika. Praha: Galén 2002: 130–134.

11. Sletten DM, Suarez GA, Low PA et al. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. Mayo Clin Proc 2012; 87(12): 1196–1201. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.10.013.

12. Treister R, O'Neil K, Downs HM et al. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patiens with and without small fiber polyneuropathy. Eur J Neurol 2015; 22(7): 1124–1130. doi: 10.1111/ene.12717.

13. Suarez GA, Opfer-Gehrking TL, Offord KP et al. The Autonomic Symptom Profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. Neurology 1999; 52(3): 523–528.

14. Zilliox L, Peltier AC, Wren PA et al. Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy: the survey of autonomic symptoms. Neurology 2011; 76(12): 1099–1105. doi: 10.1212/WNL.0b013b3182120147.

15. Freeman R, Chapleau MW. Testing the autonomic nervous system. Handb Clin Neurol 2013; 115: 115–136. doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00007-2.

16. Goldstein DS, Low PA. Clinical evaluation of the autonomic nervous system. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology 2007; 13(6): 33–49. doi: 10.1212/01.CON.0000299965.28266.ec.

17. Low PA, Tomalia VA, Park KJ. Autonomic function tests: some clinical applications. J Clin Neurol 2013; 9(1): 1–8. doi: 10.3988/jcn.2013.9.1.1.

18. Mathias CJ, Iodice V, Low D. Autonomic dysfunction: recognition, diagnosis, investigation, management, and autonomic rehabilitation. Handb Clin Neurol 2013; 110: 239–253. doi: 10.1016/B978-0-444-52901-5.00020-4.

19. Sandroni P. Clinical evaluation of autonomic disorders. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 377–382. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00078-0.

proLékaře.cz | 9.5.2024

20. Singer W, Mauermann M, Benarroch EE. Evaluation of autonomic disorders. In: Benarroch EE, ed. Autonomic neurology. New York: Oxford University Press 2014: 49–70. doi: 10.1093/med/9780199920198.003.0005.

21. Zygmunt A, Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. Arch Med Sci 2010; 6(1): 11–18. doi: 10.5114/aoms.2010.13500.

22. Opavský J. Autonomní nervový systém a diabetická autonomní neuropatie. Klinické aspekty a diagnostika. Praha: Galén 2002: 304.

23. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in dabetes. Diabetes Care 1985; 8(5): 491–498.

24. Javorka K (ed). Variabilita frekvencie srdca. Martin: Osveta 2008: 204.

25. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996; 93(5): 1043–1065.

26. Freeman RL. Noninvasive evaluation of heart rate: time and frequency domains. In: Low PA, Benarroch EE (eds). Clinical autonomic disorders. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008: 185–197.

27. Opavský J, Salinger J. Vyšetřovací metody funkcí autonomní nervové soustavy – přehled pro potřeby klinické praxe. Noninvas Cardiol 1995; 4(3): 139–153.

28. Javorka M. Hodnotenie variability frekvencie srdca metódami nelineárnej dynamiky. In: Javorka K (ed). Variabilita frekvence srdca. Martin: Osveta 2008: 54–57.

29. Ernst G. Heart Rate Variability. London: Springer 2014. doi: 10.1007/978-1-4471-4309-3_5.

30. Benarroch EE. The arterial baroreflex: functional organization and involvement in neurologic disease. Neurology 2008; 71(21): 1733–1738. doi: 10.1212/01.wnl0000335246.93495.92.

31. Huang CC, Sandroni P, Sletten DM et al. Effect of age on adrenergic and vagal baroreflex sensitivity in normal subjects. Muscle Nerve 2007; 36(5): 637–642. doi: 10.1002/mus.20853.

32. Wehrwein EA, Joyner MJ. Regulation of blood pressure by the arterial baroreflex and autonomic nervous system. Handb Clin Neurol 2013; 117: 89–102. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00008-0.

33. Goldstein DS. Clinical sympathetic imaging. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 399–403. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00082-2.

34. Goldstein DS. Sympathetic neuroimaging. Handb Clin Neurol 2013; 117: 365–370. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00029-8.

35. Schürmann M, Gradl G, Fürst H. A standardized bedside test for assessment of peripheral sympathetic nervous function using laser Doppler flowmetry. Microvasc Res 1996; 52(2): 157–170.

36. Hilz MJ, Hecht MJ, Berghoff M et al. Abnormal vasoreaction to arousal stimuli: an early sign of diabetic sympathetic neuropathy demonstrated by laser Doppler flowmetry. J Clin Neurophysiol 2000; 17(4): 419–425.

37. Benarroch EE. Gastrointestinal dysmotility. In: Benarroch EE (ed). Autonomic neurology. New York: Oxford University Press 2014: 158–169. doi: 10.1093/med/9780199920198.003.0012.

38. Kadaňka Z Jr. Elektrofyziologické vyšetření pánevního dna. Cesk Slov Neurol N 2013; 76/109(2): 155–161.

39. Benarroch EE, Mauermann ML. Neurogenic bladder and sexual dysfunction. In: Benarroch EE (ed). Autonomic neurology. New York: Oxford University Press 2014: 144–157. doi: 10.1093/med/9780199920198.003.0011.

40. Benarroch EE. Disorders of sweating. In: Benarroch EE (ed). Autonomic neurology. New York: Oxford University Press 2014: 126–143. doi: 10.1093/med/9780199920198.003.0010.

41. Schondorf R. Assessment of sudomotor function. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 409–411. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00084-6.

42. Vlčková E, Šrotová I, Bednařík J. Sympatická kožní odpověď v diagnostice neuropatie tenkých vláken. Cesk Slov Neurol N 2016; 79/112(1): 52–60.

43. Casellini CM, Parson HK, Richardon MS et al. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fibre neuropathy and autonomic dysfunction. Diabetes Technol Ther 2013; 15(11): 948–953. doi 10.1089/dia.2013.0129.

44. Chahal S, Vohra K, Syngle A. Association of sudomotor function with peripheral artery disease in type 2 diabetes. Neurol Sci 2017; 38(1): 151–156. doi.org/10.1007/s10072-016-2742-3.

45. Bremner FD, Smith SE. Pupil abnormalities in selected autonomic neuropathies. J Neuroophtalmol 2006; 26(3): 209–219.

46. Joos KM, Melson MR. Control of the pupil. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 239–242. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00049-4.

47. Matoušková O, Slanař O, Chytil L et al. Pupilometrie jako bioindikátor účinku léčiv. Čas Lék Čes 2010; 149(2): 66–68.

48. Muppidi S, Adams-Huet B, Tajzoy E et al. Dynamic pupillometry as an autonomic testing tool. Clin Auton Res 2013; 23(6): 297–303. doi: 10.1007/s10286-013-0209-7.

49. Macefield VG. Sympathetic microeurography. Handb Clin Neurol 2013; 117: 353–364. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00028-6.

50. Vallbo ÅB, Hagbarth KE, Wallin BG. Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. J Appl Physiol 2004; 96(4): 1262–1269. doi: 10.1152/japplphysiol.00470.2003.

51. Wallin BG. Sympathetic microneurography. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 389–392. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00080-9.

52. Gibbons CH, Freeman R. Cutaneous autonomic inervation: assessment by skin biopsy. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 413–417. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00085-8.

53. Buršová Š, Vlčková E, Hnojčíková M et al. Vyšetření hustoty intraepidermálních nervových vláken z kožní biopsie – normativní data. Cesk Slov Neurol N 2012; 75/108(4): 455–459.

54. Wang N, Gibbons CH. Skin biopsies in the assessment of the autonomic nervous system. Handb Clin Neurol 2013; 117: 371–378. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0-0.00030-4.

55. Izzo JL Jr, Fernandez SF. Biochemical assessment of sympatoadrenal activity. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 2nd ed. San Diego: Elsevier 2004: 234–238.

56. Low PA, Sletten DM. Laboratory evaluation of autonomic failure. In: Low PA, Benarroch EE (eds). Clinical autonomic disorders. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008: 130–163.

57. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. Pharmacol Rev 2004; 56(3): 331–349. doi: 10.1124/pr.56.3.1.

58. Goldstein DS, Eisenhofer G, Kopin IJ. Sources and significance of plasma levels of catechols and their metabolites in humans. J Pharmacol Exp Ther 2003; 305(3): 800–801.

59. Harati Y, Izadyar S. Hereditary autonomic neuropathies. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 495–498. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00102-5.

60. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Axelrod FB. Familial dysautonomia (Riley-Day syndrome). In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 499–502. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00103-7.

61. Mauermann ML, Singer W. Neuropathic pain disorders with autonomic component. In: Benarroch EE (ed). Autonomic neurology. New York: Oxford University Press 2014: 217–226. doi: 10.1093/med/9780199920198.003.0016.

62. Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R et al. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. Front Endocrinol (Lausanne) 2014; 5: 205. doi: 10.3389/fendo.2014.00205.

63. Vinik AI, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. Handb Clin Neurol 2013; 117: 279–294. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00022-5.

64. Lacigová S, Tomešová J, Gruberová J. Diabetická autonomní neuropatie. Neurol Praxi 2012; 13 (Suppl E): 16–19.

65. Peltier AC, Davis SN. Diabetic autonomic dysfunction. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 477–481. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00098-6.

66. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. J Diabetes Investig 2013; 4(1): 4–18. doi: 10.1111/jdi.12042.

67. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. Circulation 2002; 106(15): 1974–1979.

68. Robinson TG, Carr SJ. Cardiovascular autonomic dysfunction in uremia. Kidney Int 2002; 62(6): 1921–1932. doi: 10.1046/j.1523–1755.2002.00659.x.

69. Salman IM. Cardiovascular autonomic dysfunction in chronic kidney diseae: a comprehensive review. Curr Hypertens Rep 2015; 17(8): 59. doi:10.1007/s11906-015-0571-z.

70. Di Stefano C, Milazzo V, Milan A et al. The role of autonomic dysfunction in cirrhotic patients before and after liver transplantation. Review of the literature. Liver Int 2016; 36(8): 1081–1089. doi: 10.1111/liv.13126.

71. Frith J, Newton JL. Autonomic dysfunction in chronic liver disease. Hepat Med 2011; 3: 81–87. doi: 10.2147/HMER.S16312.

72. Harati Y, Phan CL. Amyloidotic autonomic silure. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 483–487. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00099-8.

73. Mauermann ML, Tracy JA, Singer W. Autonomic neuropathies. In: Benarroch EE (ed). Autonomic neurology. New York: Oxford University Press 2014: 205–216. doi: 10.1093/med/9780199920198.003.0015.

74. Harati Y, Nawasiripong O. Hereditary autonomic neuropathies. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 2nd ed. San Diego: Elsevier 2004: 316–319.

75. Low PA, McLeod JG. Guillain-Barré syndrome. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 493–494. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00101-3.

76. Vernino S, Low PA. Autoimmune autonomic gangliopathy. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous sys-

proLékaře.cz | 9.5.2024

tem. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 489–492. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00100-1.

77. Muppidi S, Vernino S. Autoimmune autonomic failure. Handb Clin Neurol 2013; 117: 321–327. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00025-0.

78. McKeon A, Bennaroch EE. Autoimmune autonomic disorders. In: Benarroch EE (ed). Autonomic neurology. New York: Oxford University Press 2014: 227–239. doi: 10.1093/med/9780199920198.003.0017.

79. Carod-Artal FJ. Infectious diseases causing autonomic dysfunction. Clin Auton Res 2018; 28(1): 67–81. doi: 10.1007/s10286-017-0452-4.

80. Robinson-Papp J, Sharma S, Simpson DM et al. Autonomic dysfunction is common in HIV and associated with distal symmetric polyneuropathy. J Neurovirol 2013; 19(2): 172–180. doi: 10.1007/s13365-013-0160-3.

81. McKeon A, Lennon VA, Lachance DH et al. Ganglionic acetylcholine receptor autoantibody: oncological, neurological, and serological accompaniments. Arch Neurol 2009; 66(6): 735–741. doi: 10.1001/archneurol.2009.78.

82. Sharp L, Vernino S. Paraneoplastic neuromuscular disorders. Muscle Nerve 2012; 46(6): 841–850. doi: 10.1002/mus.23502.

83. Garland EM, Hooper WB, Robertson D. Pure autonomic failure. Handb Clin Neurol 2013; 117: 243–257. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00020-1.

84. Kaufmann H, Schatz IJ. Pure autonomic failure. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 467–469. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00096-2.

85. Sambati L, Buonara-Calandra G, Doria A et al. Diagnosis and management of autonomic failure in neurodegenerative disorders. Eur Neurol 2015; 73(1–2): 126–133. doi: 10.1159/000368828.

86. Luther JM. Drug-induced autonomic dysfunction. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 511–514. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00105-0.

87. Fang JY, Davis TL. Parkinson's disease. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 459–461. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00094-9.

88. Kaufmann H, Goldstein DS. Autonomic dysfunction in Parkinson disease. Handb Clin Neurol 2013; 117: 259–278. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00021-3.

89. Pfeiffer RF. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. Expert Rev Neurother 2012; 12(6): 697–706. doi: 10.1586/ern.12.17.

90. Uhlíř P, Opavský J, Zaatar A. The effect of rehabilitation on heart rate variability in patients with Parkinson's disease. Acta Univ Palacki, Gymn 2012; 42(3): 49–54.

91. Kaiserová M. Autonomní dysfunkce u Parkinsonovy nemoci. Postgradual Med 2015; 17(1): 34–40.

92. Kaufmann H, Goldstein DS. Autonomic failure in neurodegenerative disorders. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology 2007; 13(6): 111–142. doi: 10.1212/01.CON.0000299968.51137.e4.

93. Robertson D, Gilman S. Multiple system atrophy. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 453–457. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00093-7.

94. Wenning GK, Krismer F. Multiple system atrophy. Handb Clin Neurol 2013; 117: 229–241. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00019-5.

95. Stemberger S, Stampfer M, Wenning GK. Dementia with Lewy bodies. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 463–466. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00095-0.

96. Benarroch EE, Stotz-Potter EH. Dysautonomia in fatal familial insomnia as an indicator of the potential role of the thalamus in autonomic control. Brain Pathol 1998; 8(3): 527–530.

97. Mackay J, Downs J, Wong K et al. Autonomic breathing abnormalities in Rett syndrome: caregiver perspectives in an international diabase study. J Neurodev Disord 2017; 9: 15. doi: 10.1186/s11689-017-9196-7.

98. Záhoráková D, Martásek P. Rettův syndrom. Cesk Slov Neurol N 2009; 72/105(6): 525–533.

99. Kumar A, Jaryal A, Gulati S et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in children and adolescents with Rett syndrome. Pediatr Neurol 2017; 70: 61–66. doi: 10.1016/j.pediatr.neurol.2017.01.010.

100. Mathias CJ, Low PA. Autonomic disturbances in spinal cord injuries. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 505–509. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00104-9.

101. Kříž J, Rejchrt M. Autonomní dysreflexie – závažná komplikace u pacientů po poranění míchy. Cesk Slov Neurol N 2014; 77/110(2): 168–173.

102. Krassioukov AV, Karlsson AK, Wecht JM et al. Assessment of autonomic system dysfunction following spinal cord injury: rationale for additions to International Standards for Neurological Assessment. J Rehabil Res Dev 2007; 44(1): 103–112. doi: 10.1682/JRRD.2005.10.0159.

103. Ondrušová K, Nováková M. Ortostatická hypotenze jako autonomní dysregulační porucha po poranění krční míchy. Cesk Slov Neurol N 2014; 77/110(2): 174–178.

104. Uhlíř P, Opavský J, Zaatar A et al. Spectral analysis of heart rate variability in patients with spinal cord Indry. Acta Univ Palacki Olomuc, Gymn 2010; 40(2): 55–62.

105. Britton JW, Moseley B, Benarroch EE. Focal disorders of the cerebral hemispheres and brainstem. In: Benarroch EE (ed). Autonomic neurology. New York: Oxford University Press 2014: 240–251. doi: 10.1093/med/9780199920198.003.0018.

106. Al-Qudah ZA, Yacoub HA, Souayah N. Disorder of the autonomic nervous system after hemispheric cerebrovascular disorders: an update. J Vasc Interv Neurol 2015; 8(4): 43–52.

107. Chen CF, Lin HF, Lin RT et al. Relationship between ischemic stroke location and autonomic cardiac function. J Clin Neurosci 2013; 20(3): 406–409. doi: 10.1016/j.jocn.2012.02.047.

108. Oppenheimer S. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cortical localization and clinical significance. Clin Auton Res 2006; 16(1): 6–11. doi: 10.1007/s10286-006-0276-0.

109. Meyer S, Strittmater M, Fischer C et al. Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex. Neuroreport 2004; 15(2): 357–361.

110. Wijnen VJ, Heutink M, van Boxtel GJ et al. Autonomic reactivity to sensory stimulation is related to consciousness level after severe traumatic brain injury. Clin Neurophysiol 2006; 117(8): 1794–1807. doi: 10.1016/j.clinph.2006.03.006.

111. Amichai T, Katz-Leurer M. Heart rate variability in children with cerebral palsy: review of the literature and meta-analysis. Neuro Rehabilitation 2014; 35(1): 113–122. doi: 10.3233/NRE-141097.

112. Dütsch M, Hilz MJ. Epilepsy and autonomic regulation. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 549–552. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00114-1.

113. Adamec I, Habek M. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2013; 115 (Suppl 1): S73–S78. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.09.026.

114. Racosta JM, Kimpinski K, Morrow SA et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. Auton Neurosci 2015; 193: 1–6. doi: 10.1016/autneu.2015.06.001.

115. Šrotová I, Vlčková E, Bednařík J. Autonomní dysfunkce a její diagnostika u roztroušené sklerózy. Cesk Slov Neurol N 2016; 79/112(2): 188–198.

116. Riedlbauchová L, Nedělka T, Schlenker J. Symptomatic arrhythmias due to syringomyelia-induced severe autonomic dysfunction. Clin Res Cardiol 2014; 103(10): 839–845. doi: 10.1007/s00392-014-0725-z.

117. Miglis MG. Autonomic dysfunction in primary sleep disorders. Sleep Med 2016; 19: 40–49. doi: 10.1016/j.sleep.2015.10.001.

118. Kato M. Impaired autonomic function in patients with obstructive sleep apnea. Hypertens Res 2007; 30(8): 659–660. doi: 10.1291/hypres.30.659.

119. Martín-Gallego A, Andrade-Andrade I, Dawid-Milner MS et al. Autonomic dysfunction elicited by a medulla oblongata injury after fourth ventricle tumor surgery in a pediatric patient. Auton Neurosci 2016; 194: 52–57. doi: 10.1016/j.autneu.2015.12.002.

120. Hong JM, Kim TJ, Shin DH et al. Cardiovascular autonomic function in lateral medullary infarction. Neurol Sci 2013; 34(11): 1963–1969. doi:10.1007/s10072-013-1420-y.

121. Altavilla R, Landi D, Altamura C et al. Dorsolateral medullary ischemic infarction causing autonomic dysfunction and headache: a case report. J Headache Pain 2012; 13(4): 327–330. doi: 10.1007/s10194-012-0427-8.

122. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Clin Auton Res 2011; 21(2): 69–72. doi: 10.1007/s102/86-011-0119-5.

123. Britton JW, Moseley B, Benarroch EE. Syncope and other causes of transient loss of consciousness. In: Benarroch EE (ed). Autonomic neurology. New York: Oxford University Press 2014: 110–125. doi: 10.1093/med/9780199920198.003.0009.

124. Šeblová J, Škulec R. Diferenciální diagnostika kolapsových stavů a přechodných poruch vědomí. Med Praxi 2011; 8(6): 265–267.

125. Kautzner J. Doporučení pro diagnostiku a léčbu synkopy – Česká kardiologická společnost. Cor Vasa 2007; 49 (2, Suppl K): 43–53.

126. Stewart J. Symptoms and signs of postural tachycardia syndrome (POTS). In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 525–528. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00108-6.

127. Singer W, Benarroch EE. Postural tachycardia syndrome. In: Benarroch EE (ed). Autonomic neurology. New York: Oxford University Press 2014: 89–98. doi: 10.1093/med/9780199920198.003.0007.

128. Vykoupil K. Současný pohled na syndrom posturální tachykardie. Cor Vasa 2016; 58(4): 474–478.

129. Opavský J. Clinical evaluation of autonomic (interoreflex) heart rate regulation. Application to diagnosis of autonomic neuropathy. Acta Univ Palacki Fac Med 1988: 159–278.

130. Schmidt HB, Werdan K, Müller-Werdan U. Autonomic dysfunction in the ICU patient. Curr Opin Crit Care 2001; 7(5): 314–322.

131. Schmidt H, Hoyer D, Hennen R et al. Autonomic dysfunction predicts both 1- and 2- month mortality in middle-aged patients with multiple organ dysfunction syndrome. Crit Care Med 2008; 36(3): 967–970. doi: 10.1097/CCM.0B013E381653263.

132. Kanagalingam S, Miller NR. Horner syndrome: clinical perspectives. Eye Brain 2015; 7: 35–46. doi: 10.2147/EB.S63633.

133. Guaraldi P, Mathias CJ. Progression of cardiovascular autonomic dysfunction in Holmes-Adie syndrome.

proLékaře.cz | 9.5.2024

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82(9): 1046–1049. doi: 10.1136/jnnp.2009.195917.
134. Jänig W. Complex regional pain syndrome. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G et al (eds). Primer on the autonomic nervous system. 3rd ed. San Diego: Academic Press 2012: 583–587. doi: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00121-9.
135. Opavský J. Bolest v ambulantní praxi. Od diagnózy k léčbě častých bolestivých stavů. Praha: Maxdorf 2011: 351–356.
136. McCoy FJ, Goodman RC. The crocodile tear syndrome. Plast Reconstr Surg 1979; 63(1): 58–62.
137. Adamec I, Habek M. Crocodile tears syndrome. Clin Auton Res 2016; 26(2): 167. doi: 10.1007/s10286-015-0337-3.
138. Lance JW, Drummond PD, Gandevia SC et al. Harlequin syndrome: the sudden onset of unilateral flushing and sweating. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51(5): 635–642.
139. Tascilar N, Tekin NS, Erdem Z et al. Unnoticed dysautonomic syndrome of the face: Harlequin syndrome. Auton Neurosci 2007; 137(1–2): 1–9.
140. Zabalza Estévez RJ, Unanue López FU. Harlequin syndrome, a rare neurological disease. Neurologia 2015; 30(3): 185–187. doi: 10.1016/j.nrl.2013.04.007.
141. Lacigová S, Rušavý Z, Jirkovská A et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby diabetické neuropatie (2016). DMEV 2016; 19(2): 57–63.
142. Opavský J. Autonomní nervový systém a diabetická autonomní neuropatie. Klinické aspekty a diagnostika. Praha: Galén 2002: 49–58.
143. Lahrmann H, Rocha I, Struhal W et al. Diagnosing autonomic nervous system disorders – existing guidelines and future perspectives. Eur Neurol Rev 2011; 6(1): 52–56. doi: 10.17925/ENR.2011.06.01.52.
144. Gibbons CH, Cheshire WP Jr, Fife TD. American Academy of Neurology model coverage policy: autonomic nervous system testing. 2014: 1–10. Available from URL: https://www.aan.com/siteassets/home-page/tools-and--resources/practicing-neurologist-administrators/billing-and-coding/model-coverage-policies/14autonomicmodel_tr.pdf.

prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc.

Jaroslav Opavský promoval v roce 1975 na lékařské fakultě UP v Olomouci. Po promoci nastoupil na neurologické oddělení Ústavu pro výzkum vyšší nervové činnosti v Olomouci a od roku 1979 vedl poradnu pro bolesti hlavy a bolestivé stavy v neurologii na Neurologické klinice LF UP a FN v Olomouci. V roce 1979 složil atestaci I. stupně a v roce 1984 II. stupně z neurologie. V odborné činnosti se zaměřoval na bolestivé stavy, poruchy autonomního nervového systému, na neurofarmakologii a farmakoterapii a později na rehabilitaci a neurorehabilitaci. V roce 1987 obhájil kandidátskou dizertační práci zaměřenou na diagnostiku poruch autonomního nervového systému. Několik let pracoval i na Farmakologickém ústavu LF UP v Olomouci. Více než 25 let byl členem výboru Neurofarmakologické komise ČNS. Je zakládajícím členem Společnosti pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP, kde je od počátku členem jejího výboru. Je rovněž zakládajícím členem Sekce pro diagnostiku a léčbu bolesti hlavy ČNS, kde byl řadu let členem jejího výboru. Získal atestaci z oboru Fyziatrie, balneologie a léčebná rehabilitace (FBLR) (nyní obor Rehabilitační a fyzikální medicína [RFM]) a byl opakovaně členem výboru této společnosti. Později získal specializovanou způsobilost v oboru paliativní medicína a léčba bolesti (nyní Algeziologie). Z mezinárodních odborných společností je členem International Association for the Study of Pain (IASP) a International Headache Society (IHS). Od roku 1994 je vedoucím katedry fyzioterapie a garantem studijního programu Fyzioterapie na FTK UP a vedoucím lékařem RRR Centra léčby bolestivých stavů v Olomouci. V roce 2000 obhájil habilitační práci na téma diabetické autonomní neuropatie a byl jmenován docentem pro obor neurologie. Titul profesora v tomto oboru získal v roce 2004. Je autorem nebo spoluautorem více než 180 časopiseckých prací a prezentoval více než 450 sdělení. Je autorem dvou monografií a jednoho učebního textu a přispěl kapitolami do několika dalších monografií a učebních textů. V roce 2001 jeho práce zvítězily ve svých sekcích na kongresu IHS v New Yorku a v roce 2003 na sjezdu European Federation of Autonomic Societies v Toulouse. Je členem redakčních rad několika odborných časopisů. Opakovaně organizoval a vedl předatestační kurzy v oborech Rehabilitace a fyzikální medicína a Algeziologie. Je držitelem zlaté medaile Univerzity Palackého.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Vědomostní test

1. Dotazník na hodnocení autonomních funkcí u nemocných s Parkinsonovu nemocí je:
a) COMPASS 31
b) ASP
c) SCOPA-AUT
d) SAS

2. Mezi poruchy kardiovagálních funkcí nepatří:
a) snížení variability srdeční frekvence
b) snížení respirační sinusové arytmie
c) ortostatická hypotenze
d) klidová tachykardie

3. Základní vyšetření autonomního nervového systému má být zahájeno hodnocením:
a) sudomotoriky
b) změn srdeční frekvence v kardiovagálních zkouškách
c) změn krevního tlaku ve funkčních zkouškách
d) zornicových reakcí

4. V ortostatické zkoušce dochází fyziologicky po postavení (při hodnocení srdeční frekvence):
a) ke kardiodeceleraci a následně ke kardioakceleraci
b) ke kardioakceleraci a poté již zůstává srdeční frekvence nezměněna
c) ke kardiodeceleraci a poté již zůstává srdeční frekvence nezměněna
d) ke kardioakceleraci a následně ke kardiodeceleraci

5. Známkou těžkého postižení sympatiku je po postavení z lehu:
a) zvýšení systolického krevního tlaku o 20 mm Hg
b) snížení systolického krevního tlaku o 10 mm Hg
c) snížení systolického krevního tlaku o 20 a více mm Hg a diastolického tlaku o 10 a více mm Hg
d) snížení systolického krevního tlaku a zvýšení diastolického tlaku

6. U diabetické autonomní neuropatie se obvykle jako první objevuje postižení:
a) sympatiku
b) vagu (parasympatiku)
c) enterického (enterálního) subsystému
d) sympatiku a vagu (parasympatiku) současně

7. U které hereditární senzitivní a autonomní neuropatie (HSAN) se objevují fungiformní papily na jazyku:
a) u HSAN I
b) u HSAN II
c) u HSAN III
d) u HSAN IV

8. Který z uvedených názvů je nejnovější a má být nyní preferován a užíván:
a) algodystrofický syndrom
b) komplexní regionální bolestivý syndrom typu I
c) reflexní sympatická dystrofie
d) Sudeckův syndrom

9. Zkratka SUDEP označuje:
a) náhlé kruté bolesti s autonomní symptomatikou
b) náhlý rozvoj endokrinních poruch
c) náhlé neočekáváné úmrtí pacientů s epilepsií
d) rychlý rozvoj deprese s autonomními projevy

10. Mezi nervově zprostředkované synkopy nepatří:
a) synkopy při ortostatické hypotenzi
b) vazovagální synkopy
c) mikční synkopy
d) syndrom karotického sinu

11. Jedním z kritérií syndromu posturální ortostatické tachykardie (POTS) je:
a) zvýšení srdeční frekvence o 10 a více tepů za min během 10min stoje
b) zvýšení srdeční frekvence o 30 a více tepů za min během 10min stoje
c) zvýšení srdeční frekvence o 40 a více tepů za min během 3min stoje
d) zvýšení srdeční frekvence o 50 a více tepů za min během 15min stoje

12. Mezi příznaky nebo projevy tetanie nepatří:
a) klonické křeče
b) Chvostkův příznak
c) Trousseaův příznak
d) karpopedální spazmy

13. Mezi lokalizované autonomní poruchy nepatří:
a) komplexní regionální bolestivý syndrom typu I
b) Hornerův syndrom
c) Rettův syndrom
d) harlekýnský syndrom

14. Mezi anticholinergní účinky léků nepatří:
a) hypo- až anhidróza
b) zrychlení pasáže trávicím traktem
c) poruchy akomodace
d) xerostomie

15. Do rozšířeného vyšetření autonomního nervového systému se obvykle nezařazují:
a) vyšetření krevního tlaku na adrenergní funkce sympatiku
b) vyšetření sudomotoriky nebo vyšetření sympatické kožní odpovědi
c) farmakologické zkoušky
d) vyšetření kardiovagálních funkcí nebo hodnocení variability srdeční frekvence

Správně je jedna odpověď
Test můžete vyplnit na:
WWW.CSNN.EU

proLékaře.cz | 9.5.2024

Pacient s rozsáhlými časnými změnami (ASPECTS < 5) – rekanalizace

ANO

Patients with extensive early changes (ASPECTS < 5) – recanalization YES

Aktuální doporučené postupy pro indikaci trombektomie při okluzi v povodí a. cerebri media uvádí, že léčba je jasně indikována pro pacienty s Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) ≥ 6 bodů s nejvyšší silou důkazů (úroveň 1A) [1,2]. ASPECTS bylo navrženo týmem prof. Buchana před 18 lety pro predikci výsledného stavu pacientů po trombolýze [3]. Skóre rozděluje povodí a. cerebri media na 10 regionů a hodnotí přítomnost časných ischemických změn. Pokud jsou v daném regionu změny přítomny, pak odečítáme bod.

ASPECTS vychází z doby, kdy nebyla rutinně dostupná jiná technika než nativní CT. Navrženo bylo na základě snímků CT pouhých 117 pacientů [3]. Nikdy také nebylo prokázáno, že predikuje výsledný klinický stav – mortalitu a morbiditu. Například podle analýzy pacientů ze studie DEFUSE-2 vyšla predikce špatného výsledného klinického stavu (mRS 3–6) podle ASPECTS jen s 54% specificitou [4], což odpovídá hodu mincí. Analýza pacientů ze studie ECASS II neprokázala vliv výše ASPECTS na výsledný funkční stav, ukázala jen významně vyšší riziko krvácivých komplikací při nízkém ASPECTS [5]. Naopak korelací objemu ischemické nekrózy zobrazené na difuzí váženém obraze MR s ASPECTS bylo prokázáno, že část pacientů s ASPECTS 0–5 může mít ve skutečnosti menší objem ischemie než pacienti s vyšším skóre [6]. Budeme-li se podle ASPECTS rozhodovat při indikaci trombektomie, tak můžeme některé pacienty, kteří by mohli být léčeni, poškodit zbytečným kontraindikováním léčby.

O přínosu trombektomie pro pacienty s nízkým ASPECTS zatím moc dat nemáme. Trombektomické studie publikované po roce 2015 se snažily pečlivě selektovat pacienty, aby byly úspěšné. Všichni výzkumníci vyřazovali pacienty s pokročilými časnými změnami, podle perfuzního CT nebo MR, a ne podle ASPECTS. Z metaanalýzy studií skupiny HERMES, která celkem zahrnula data 1 278 pacientů, tak máme údaje o pouhých 121 pacientech s ASPECTS 0–5. Jejich šance na dobrý výsledný stav byla nevýznamně vyšší s trombektomií než bez ní – adjustovaný poměr šancí 1,24 (0,62–2,49). Mimochodem žádná z analyzovaných podskupin této největší metaanalýzy nebyla významná v obdobných počtech. Jako příklad můžeme uvést pacienty do 50 let věku, kterých bylo v této analýze dokonce 158, a jejich šance na dobrý výsledný stav s trombektomií byla také pouze nevýznamně vyšší – odds ratio 1,36 (0,75–2,46) [7]. Nikdo z nás nebude kontraindikovat pacienty jenom proto, že jsou mladší, i když z pohledu medicíny založené na důkazech je to nesmysl.

Podíváme-li se na závěry z metaanalýzy HERMES, tak můžeme o pacientech s nízkým ASPECTS vyvodit následující:

- trombektomie jim neuškodila, i když nebyla významně lepší, tak také nebyla významně horší;
- porovnáme-li počty pacientů léčených trombektomií s dobrým výsledným stavem s těmi, kteří takto léčeni nebyli, tak máme 10 % pacientů navíc zachráněných – 23,3 % oproti 13,3 % z kontrolní skupiny [7].

Místo ASPECTS je vhodnější použití automatizovaného softwaru na hodnocení perfuzního CT (např. RAPID, e_ASPECTS). Nicméně i u této techniky platí, že bychom na základě vyšetření měli léčbu kontraindikovat až po 6. h od počátku CMP [1]. Výsledek by neměl ovlivnit indikaci u pacienta do 6 h od počátku příznaků. Takto dokonale vybraní pacienti pro trombektomii pak samozřejmě dopadají v porovnání s neléčenými mnohem lépe, než když pacienty selektujeme jen na základě nativní CT. Populačně přínos takto selektivně indikované trombektomie však může být mnohem menší, protože většina pacientů na léčbu nedosáhne, jsou kontraindikováni. Také asi stojí za připomenutí příběh intravenózní trombolýzy. Za dvacet let, kdy trombolýzu provádíme, došlo k prolomení a posunutí prakticky všech kontraindikací. Dnes je jedinou opravdu absolutní kontraindikací intrakraniální krvácení, vše ostatní je relativizovatelné, minimálně při posouzení u jednotlivých pacientů.

Dokud nebudeme mít jasné závěry z klinických studií navržených přesně pro pacienty s nízkým ASPECTS, tak není moudré tyto pacienty z léčby vylučovat. Je menší chybou pacienty léčit a dát jim šanci, než je vůbec neléčit. To pak s jistotou dopadnou špatně.

✉
MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO
Neurologická klinika
2. LF UK a FN Motol

Literatura

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2018; 49(3): e46–e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.

2. Šaňak D, Neumann J, Tomek A et al. Doporučeni pro rekanalizační lečbu akutniho mozkoveho infarktu – verze 2016. Cesk Slov Neurol N 2016; 79/112(2): 231–234. doi: 10.14735/ amcsnn2016231.

3. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS study group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. Lancet 2000; 355(9216): 1670–1674.

4. McTaggart RA, Jovin TG, Lansberg MG et al. Alberta stroke program early computed tomographic scoring performance in a series of patients undergoing computed tomography and MRI: reader agreement, modality agreement, and outcome prediction. Stroke 2015; 46(2): 407–412. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006564.

5. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB et al. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. Stroke 2006; 37(4): 973–978. doi: 10.1161/01.STR.0000206215.62441.56.

6. Schröder J, Cheng B, Ebinger M et al. Validity of acute stroke lesion volume estimation by diffusion-weighted imaging-Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Score depends on lesion location in 496 patients with middle cerebral artery stroke. Stroke 2014; 45(12): 3583–3588. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006694.

7. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet 2016; 387(10029): 1723–1731. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Pacient s rozsáhlými časnými změnami (ASPECTS < 5) – rekanalizace

NE

Patients with extensive early changes (ASPECTS < 5) – recanalization NO

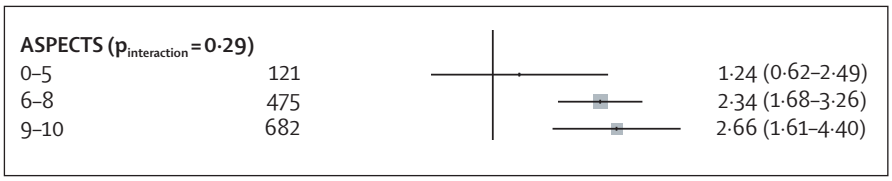
V roce 2015 výsledky randomizovaných studií vedly ke změně doporučených postupů v léčbě pacientů s ischemickým mozkovým infarktem [1–3]. Mechanickou trombektomii (MT) je nutno provést u všech pacientů s uzávěrem velké intrakraniální cévy do 6 h od vzniku CMP [4]. Jedním z indikačních kritérií pro provedení MT v intervalu do 6. h je hodnocení rozsahu ischemických změn. Hodnocení pomocí Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) se provádělo ve všech studiích, ve studii ESCAPE a REVASCT byla hranice nad 6 bodů indikačním kritériem k léčbě.

V roce 2017 se časové okno k MT prodloužilo na 16, resp. 24 h [5,6]. V těchto případech se používá jako indikační kritérium velikost ischemického infarktu hodnoceného dle CT perfuze (CTP) nebo difuzí váženého obrazu MR.

Metaanalýza pěti randomizovaných studií prokázala nevýznamný klinický efekt MT u pacientů s ASPECTS 0–5. Odds ratio v této metaanalýze bylo 1,24 (95% CI 0,62–2,49) (obr. 1). Počet léčených pacientů s ASPECTS 0–5 byl ve výše zmíněných studiích nízký a výsledky nejsou statisticky signifikantní.

Obecně je počet pacientů s ASPECTS 0–5, kteří by mohli být indikováni k MT, velmi malý [7,8]. Dokonce i ve studiích DEFUSE a DAWN, ve kterých byla posunuta doba k léčbě po 6. h, byl medián hodnoty ASPECTS 8 bodů (interquartile range 7–9) [5,6].

Z výše uvedených důvodů nedoporučuji indikovat pacienty s nízkým ASPECTS paušálně k MT. Indikaci lze zvážit po provedení CTP a při průkazu malého objemu ischemického infarktu (na CTP < 70 ml). Pro definitivní hodnocení efektivity MT u pacientů s ASPECTS 3–5 je nutno vyčkat na výsledky randomizované studie [9].



Obr. 1. Odds ratio (OR) u pacientů s různou hodnotou ASPECTS [4].
ASPECTS – Alberta Stroke Program Early CT Score

Literatura

1. Volný O, Krajina A, Bar M et al. Konsenzus a návrh k algoritmu léčby – mechanická trombectomie u akutního mozkového infarktu. Cesk Slov Neurol N 2016; 79/112(1): 100–110. doi: 10.14735/amcsnn2016100.

2. Škoda O, Herzig R, Mikulík R et al. Klinický standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou a s tranzitorní ischemickou atakou – verze 2016. Cesk Slov Neurol N 2016; 79/112(3): 351–363. doi: 10.14735/amcsnn2016351.

3. Šaňák D, Neumann J, Tomek A et al. Doporučení pro rekanalizační léčbu akutního mozkového infarktu – verze 2016. Cesk Slov Neurol N 2016; 79/112(2): 231–234. doi: 10.14735/amcsnn2016231.

4. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet 2016; 387(10029): 1723–1731. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.

5. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. N Engl J Med 2018; 378(1): 11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442.

6. Albers GW, Marks MP, Kemp S et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. N Engl J Med 2018; 378(8): 708–718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973.

7. Král J, Jonszta T, Marcián V et al. Shoda v hodnocení čerstvých ischemických změn pomocí ASPECT skóre mezi neurologem a intervenčním neuroradiologem u pacientů s akutní mozkovou ischemií. Cesk Slov Neurol N 2018; 81(3): 304–330. doi: 10.14735/amcsnn2018304.

8. Pfaff J, Herweh C, Schieber S et al. e-ASPECTS correlates with and is predictive of outcome after mechanical thrombectomy. AJNR Am J Neuroradiol 2017; 38(8): 1594–1599. doi: 10.3174/ajnr.A5236.

9. ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety of thrombectomy in stroke with extended lesion and extended time window (tension). U.S. National Library of Medicine. [online] Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03094715?term=NCT03094715&rank=1.

✉
doc. MUDr. Michal Bar, Ph.D.
Komplexní cerebrovaskulární centrum FN Ostrava

Na webu csnn.eu naleznete rozšířené obrazové přílohy k tomuto textu.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Komentár ku kontroverziám

Pacient s rozsiahlymi skorými zmenami (ASPECTS < 5) – rekanalizácia

Patients with extensive early changes (ASPECTS < 5) – recanalization

COMMENT

Endovaskulárna liečba (mechanická/aspiračná trombektómia) sa stala etablovaným prístupom v manažmente náhlej ischemickej cievnej príhody. Hoci odporúčania American Heart Association (AHA) z roku 2018 definujú štandardné situácie, kedy má byť realizovaná (článok 3.7.3), viaceré otázky sú otvorené a neúplne zodpovedané. Zdokonaľovanie inštrumentária, väčšia skúsenosť operatérov aj lepší transport a manažment pacientov dávajú príležitosť na rozširovanie indikácií u vybranej skupiny pacientov. Napríklad otázku, koho liečiť po 6 h od vzniku, čiastočne vyriešili štúdie DAWN a DEFUSE 3, lenže do nich boli včlenení len vybraní pacienti s dobrým kolaterálnym obehom. Tým sa zmenila dovtedajšia hranica 6-h časového okna (nové odporúčanie – článok 3.7.8). V článku 3.7.6 AHA odporúčaní je uvedené, že aj u pacientov s ASPECTS < 6 endovaskulárna liečba po 6 h môže byť pre pacienta prospešná, ale potrebné sú ďalšie dáta z randomizovaných štúdií [1].

Je všeobecne známe, že ČR je po Nemecku lídrom v EU s najväčším podielom pacientov liečených pomocou mechanickej trombektómie a SR v tejto starostlivosti nezaostáva. Samozrejme ak chceme rozširovať indikácie, musíme rátať s dvomi faktami: 1. bude nutné vynaložiť väčšie úsilie na stratifikáciu štádia ochorenia, ktoré vyžaduje väčšiu vyťaženosť zdravotníckeho personálu a prístrojovej techniky (vrátane MR) aj v nočných službách; 2. je nutné kalkulovať, že na docielenie priaznivého výsledku je nevyhnutné liečiť väčšie množstvo pacientov. To prináša ďalšie sociálnoekonomické otázky, do akej miery to žiada spoločnosť (odborná aj laická) a či je náchylná takéto úsilie vynakladať, aby táto zdravotná starostlivosť bola systematicky zaistená a nie založená na entuziazme zdravotníkov. Konsenzus mnohých odborných spoločností a ich odporúčania definujú aj nároky na materiálno-technické vybavenie [2]. Je nutné si priznať, že vybavenie viacerých pracovísk za týmito požiadavkami zaostáva a taktiež režim, v akom pracujú nezodpovedá 24/7. Tento problém je väčší, ako by sa zdalo, a nemajú ho vyriešený štáty so silnou ekonomikou ako napr. Velká Británia, Austrália.

Ak budeme riešiť pacientov s horšími vstupnými podmienkami, je samozrejmé, že časti pacientov dáme šancu na život v primeranej kvalite [3], ale rovnako je nutné očakávať, že časť pacientov prežije s deficitom, ktorý bude napr. viazať rodinného príslušníka. Bolo by zaujímavé poznať názor laickej verejnosti, aké percento populácie by malo záujem a ochotu sa o takto postihnutého rodinného príslušníka starať.

V hľadaní odpovede na otázku, či liečiť pacientov s ASPECTS < 6, sú dizajnované štúdie – Tension (ASPECTS 3–5) [4], ešte väčšie ambície má napr. časť LASTE štúdie In extremis (ASPECTS 0–5) [5].

Nakoľko štúdie Tension sa budú môcť zúčastniť aj vybrané centrá z ČR a SR, je to ideálna príležitosť vytvoriť si na túto otázku vlastnú odpoveď na základe vlastných skúseností a nie prenesených dát z iných krajín, kde bola liečená iná populácia a v iných podmienkach, aby sme vedeli správne zvoliť minimalistický alebo maximalistický terapeutický postup. Aktuálne je miera evidencie – trieda IIb, úroveň B-R [1].

✉
doc. MUDr. Kamil Zeleňák, PhD.
Rádiologická klinika
JLF UK a UN Martin

Literatúra

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guidelinefor healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2018; 49(3): e46–e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.

2. Pierot L, Jayaraman MV, Szikora I et al. Standards of practice in acute ischemic stroke intervention: international recommendations. Interv Neuroradiol 2018; 1591019918800457. doi: 10.1177/1591019918800457.

3. Manceau PF, Soize S, Gawlitza M et al. Is there a benefit of mechanical thrombectomy in patients with large stroke (DWI-ASPECTS ≤ 5)? Eur J Neurol 2018; 25(1): 105–110. doi: 10.1111/ene.13460.

4. Bendszus M, Bonekamp S, Berge E et al. A randomized controlled trial to test efficacy and safety of thrombectomy in stroke with extended lesion and extended time window. Int J Stroke 2018; 1747493018798558. doi: 10.1177/1747493018798558.

5. In extremis moste laste. Exploration of the limits of mechanical thrombectomy indications in a single action. Available from URL: https://www.inextremis-study.com/.

proLékaře.cz | 9.5.2024

doi: 10.14735/amcsnn2018647

Těhotenství a roztroušená skleróza z pohledu neurologa

Pragnancy and multiple sclerosis from a neurologist's point of view

Souhrn

Ženy v reprodukčním věku tvoří majoritní populaci mezi pacienty s RS. Jejich léčbu je tedy třeba vést s ohledem na možný výskyt gravidity, která by měla být vždy plánovaná. Jen za těchto podmínek je možné s dostatečným předstihem upravit léčbu nemocné tak, aby plod v časné fázi gravidity nebyl ohrožen zvýšeným rizikem nesprávného vývoje. Práce pojednává o rizicích jednotlivých léků DMD (disease modifying drugs) užívaných pro RS v časné fázi gravidity a také v období laktace a přináší praktická doporučení v jednotlivých situacích.

Abstract

Young women with reproduction potential form a major population among MS patients. The treatment of their disease should be managed regarding to possible occurrence of pregnancy. This should be planned, only thus the neurologist can adjust the treatment, so that the foetus would not be endangered by increased risk of abnormal evolution. The paper deals with the risk of individual disease modifying drugs (DMD) used for MS in early pregnancy and also during breastfeeding and brings practical recommendations for individual situations.

Práce byla podpořena projektem MZ ČR – RVO, FN Motol 00064203.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

P. Hradílek[1], E. Meluzínová[2], I. Kovářová[3]

[1] Neurologická klinika FN Ostrava
[2] Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
[3] Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.
Neurologická klinika FN Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: pavel.hradilek@seznam.cz

Přijato k recenzi: 11. 6. 2018
Přijeto do tisku: 11. 10. 2018

Klíčová slova
roztroušená skleróza – reprodukce – DMD léky – laktace

Key words
multiple sclerosis – reproduction – DMD drugs – breastfeeding

Úvod

Pacientky v reprodukčním věku, které tvoří významnou část populace nemocných s RS, by měly být hned v počátku nemoci informovány o specifických aspektech těhotenství, porodu i poporodního období. U nemocných plánujících graviditu musí být volen takový lék, jehož podávání se jeví bezpečné i v prvních týdnech po početí. Řada z léků DMD (disease modifying drugs) používaných pro léčbu RS totiž může mít negativní vliv na vývoj plodu a mnohé z nich také mohou pronikat do mateřského mléka, a vystavit tak novorozené dítě případným toxickým vlivům. Neplánované početí se tak může pro vyvíjející se plod stát velmi rizikovým. Ošetřující lékař v RS centru by s pacientkami měl podrobně probrat průběh nemoci v období těhotenství a po porodu vč. individualizace léčby a případných rizik. V dalším textu je diskutováno o rizicích podávání jednotlivých imunomodulačních a imunosupresivních léků a také léků působících rekonstituci imunitního systému v době gravidity a po porodu. Jsou doporučeny bezpečné intervaly plánovaného početí od poslední dávky příslušného léku. Celkově práce shrnuje současný stav vědomostí o uvedené problematice s přímým dopadem do klinické praxe a péče o tyto pacientky. Cílem sdělení je také minimalizace rizika relapsu v poporodním období a umožnění kojení pacientkám s RS.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Léky DMD užívané pro léčbu RS – jejich rizika v období těhotenství a laktace

Glatirameracetát

Glatirameracetát (GA) se po podání v místě vpichu rychle hydrolyzuje na jednotlivé aminokyseliny a není tak detekovatelná měřitelná sérová hladina [1]. GA také neprostupuje přes placentární bariéru [2]. Existují již poměrně rozsáhlé zkušenosti z expozice GA v prvním trimestru gravidity, které nereferují zvýšené riziko pro průběh gravidity oproti zdravé populaci žen [3]. Zkušenosti s expozicí GA v dalších fázích gravidity jsou sice menší, ale také nepřinášejí zprávy o vyšším riziku pro průběh gravidity a další vývoj plodu. V současné době považujeme za obecně akceptovatelné ponechat pacientku na terapii GA až do doby, než je potvrzena gravidita. Podávání v průběhu již známé gravidity je možné, pokud je onemocnění matky aktivní a lze předpokládat po porodu jeho exacerbace. Dosud neexistují přesvědčivá data o přestupu GA do mateřského mléka, i když vzhledem k jeho molekulové hmotnosti a hydrofilitě je tento nepravděpodobný.

Interferony beta

Poločasy přítomnosti interferonů beta (IFNβ) v organizmu po podání se počítají na jednotky až desítky h. I u IFNβ již existují poměrně rozsáhlé zkušenosti z expozice v prvním trimestru gravidity [3], které nenaznačují zvýšení teratogenního nebo abortivního rizika, případně rizika pro porod císařským řezem [4]. U novorozenců těchto pacientek však může být nižší porodní váha a délka a také mohou být častější předčasné porody [5]. Jiné studie však tato data nepotvrzují [6]. Zkušenosti s expozicí IFNβ v dalších fázích gravidity jsou velmi limitované, nebyl ale zaznamenán škodlivý vliv na průběh gravidity [7]. V současné době považujeme za obecně akceptovatelné ponechat pacientku na terapii IFNβ až do doby, než je potvrzena gravidita.

Teriflunomid

Teriflunomid (TER) je orální léčivo s dlouhým biologickým poločasem. U některých lidí může být zjištěna detekovatelná sérová hladina až 2 roky od poslední dávky [8]. I když z dosud velmi omezených dat lidských gravidit nebyly zaznamenány vývojové vady plodu ani u živě narozených ani u elektivních abortů [9], pro dosud nedostatečná data u lidí a jasně prokázaný teratogenní efekt u zvířat je TER v graviditě aktuálně kontraindikován. Pacientkám na této terapii, pokud chtějí otěhotnět, je třeba doporučit eliminační kúru cholestyraminem nebo aktivním uhlím, dokud sérová hladina TER nepoklesne alespoň pod 0,02 µg/ml. TER je malá molekula s velmi pravděpodobným průnikem do mateřského mléka, proto je laktace u pacientek na TER kontraindikována.

Dimetyl-fumarát

Dimetyl-fumarát (DMF) je malá molekula s vysokou orální biologickou dostupností s krátkým biologickým poločasem (1 h) [10]. Ve zvířecích studiích byly pozorovány snížená porodní váha, opožděná osifikace a zvýšené riziko spontánního abortu, ale pouze po velmi vysokých dávkách DMF. Data o lidských graviditách jsou dosud omezená, byly však zaznamenány vývojové vady plodu i spontánní aborty [11,12], avšak riziko fetálních abnormit nebylo považováno za zvýšené oproti běžné populaci. Aktuálně nelze s ohledem na souhrn údajů o přípravku (SPC) doporučit užívání DMF během gravidity a pacientky by měly ukončit léčbu DMF před plánovaným otěhotněním (vysadit DMF při přerušení antikoncepce). Průběžné výsledky z mezinárodního registru [13] však nepotvrzují obavy týkající se bezpečnosti užívání DMF v časných fázích gravidity, které byly publikovány na základě výsledků klinických studií a postmarketingových zpráv [14]. Podíl spontánních abortů je u pacientek užívajících DMF v časné fázi gravidity podobný jako v klinických studiích a je pod průměrem běžné populace. Podíl vrozených vad je stejný jako v běžné populaci. Dosud není jasné, zda DMF proniká do mateřského mléka, ale vzhledem k jeho malé molekule to lze předpokládat. Nelze tedy doporučit laktaci u pacientek na DMF.

Fingolimod

Fingolimod přestupuje placentární bariéru a specificky moduluje receptor S-1-P na mnoha fetálních tkáních účastnících se angiogeneze, kardiogeneze a neurogeneze v průběhu organogeneze. V případech lidských gravidit byly popsány vývojové vady plodu, které ale svou četností v populaci 578 gravidit s expozicí fingolimodu během prvního trimestru nepřevyšovaly běžný výskyt v populaci [3]. Potenciál slabého teratogenu však u fingolimodu nelze vyloučit. Data z expozice fingolimodu v pozdějších fázích gravidity nejsou dostatečná. Aktuálně nelze doporučit otěhotnění na fingolimodu. Pacientky, které plánují graviditu, by měly přerušit léčbu fingolimodem alespoň 2 měsíce před plánovaným otěhotněním (před vysazením antikoncepce). Ve zvířecích studiích byl fingolimod vylučován do mateřského mléka v koncentracích 2–3× vyšších než v mateřském séru [15]. Míra exkrece do lidského mateřského mléka není známa, ale exkrece je pravděpodobná. U pacientek léčených fingolimodem proto aktuálně nelze laktaci doporučit.

Cladribin

Data ze studií na zvířatech prokazují teratogenicitu, embryotoxicitu, fytotoxicitu i zvýšený počet spontánních abortů. Rizika pro lidský plod byla také prokázána. Těhotenství u pacientek užívajících cladribin (CLAD) nelze doporučit. Pacientky by měly brát efektivní antikoncepci po dobu užívání CLAD a alespoň 6 měsíců od poslední dávky. Dosud neexistují data o vylučování CLAD do lidského mateřského mléka, exkreci je ale nutno předpokládat. Laktaci u pacientek léčených CLAD nelze doporučit [16].

Natalizumab

Data z Tysabri Pregnancy Exposure Registry ukazují na možnost zvýšeného rizika teratogenicity nebo spontánních abortů. Pozorované kongenitální anomálie však byly různé a neměly žádný typický vzorec. Další observační studie ovšem neukazují zvýšené riziko kongenitálních anomálií nebo spontánních abortů [17–19]. Aktuálně je většinou doporučeno přerušit léčbu natalizumabem (NTZ) až při potvrzení gravidity.

Jde-li o vysoce aktivní průběh nemoci, případně je-li velká obava z „rebound fenomenu" po přerušení NTZ nebo dojde-li po původním přerušení NTZ k dalšímu relapsu, je možno zvážit podávání NTZ po celou dobu gravidity. V těchto případech je však nutno aktivně pátrat po možných hematologických abnormitách novorozenců (zejm. trombocytopenie) [20,21]. Po dobu gravidity je vhodné prodloužit interval podávání NTZ na 6 týdnů. NTZ je vylučován do lidského mateřského mléka, proto laktaci u pacientek na NTZ nelze doporučit. Pokud pacientka přesto na laktaci při léčbě NTZ trvá, je nutno monitorovat u dítěte případný rozvoj hematologických abnormit [3].

Alemtuzumab

Alemtuzumab (ALM) je zcela eliminován z organizmu po 30 dnech [22]. Ve zvířecích studiích byla zaznamenána lehce vyšší po-

proLékaře.cz | 9.5.2024

tratovost. Tu stále nelze vyloučit i v lidské populaci, i když dosavadní pozorování gravidit po ALM neukazuje na škodlivý vliv na průběh gravidity. Je třeba si však uvědomit, že drtivá většina pozorovaných gravidit se vyskytla až po 4. měsíci od poslední aplikace ALM. Je nutno též vzít v potaz, že na průběh gravidity mohou mít negativní vliv i pozdní nežádoucí účinky ALM, zejména rozvoj autoimunitního onemocnění štítné žlázy u pacientky – matky. Protilátky proti receptoru thyrotropin mohou přestupovat placentární bariéru a mohou být příčinou transientní neonatální Gravesovy nemoci. V souvislosti s obvyklým dávkovacím schématem ALM ve dvou cyklech je vhodné graviditu plánovat až 4 měsíce po ukončení druhého cyklu. Laktace není doporučena během léčby a 4 měsíce po poslední dávce ALM [3,22].

Rituximab

Ve zvířecích studiích ani u pozorovaných lidských gravidit po léčbě rituximabem (RTX) nebylo popsáno zvýšené riziko kongenitálních anomálií [23]. Spíše je nutno vzít v úvahu mechanizmus účinku léku, který deplecí B buněk vede k významné imunosupresi, jež by mohla mít svá rizika i pro novorozené dítě. V každém případě je nutno otestovat stav imunity těchto dětí před vakcinacemi. Dle současných doporučení by pacientky měly užívat efektivní kontracepci ještě alespoň 12 měsíců od poslední dávky léku. Vzhledem k riziku nového vzplanutí choroby po přerušení léčby a k faktu, že ve zvířecích studiích nebylo zaznamenáno zvýšené riziko kongenitálních anomálií, je možné přerušit antikoncepci 4–6 týdnů po poslední aplikaci léku. Toto doporučení však dosud není založeno na dostatečných datech, proto se doporučuje vyšetřit B buněčnou populaci u novorozence. V populaci opic byla zjištěna přítomnost RTX v mateřském mléku [24], proto se laktace u pacientek na terapii RTX nedoporučuje.

Ocrelizumab

Ohledně používání ocrelizumabu (OCRE) u těhotných žen je k dispozici omezené množství dat. U novorozenců, kteří se narodili matkám, jež v době těhotenství užívaly jiné protilátky proti CD20, byl zaznamenán přechodný úbytek B-lymfocytů a lymfocytopenie. Ženy, u nichž existuje možnost otěhotnění, by měly během užívání OCRE a po dobu 12 měsíců po poslední infuzi OCRE užívat antikoncepci. OCRE by se neměl užívat během těhotenství, pokud ovšem přínos pro matku nepřeváží riziko pro plod [25]. Přeje-li si pacientka léčená OCRE otěhotnět, je třeba ji převést na jinou léčbu a musí užívat antikoncepci ještě 12 měsíců po poslední infuzi OCRE. Podobná doporučení se zatím budou zřejmě týkat i dalších látek působících depleci B buněk (např. ofatumumabu), zde však momentálně není dostatek informací.

Mitoxantron

Mitoxantron (MIT) jako imunosupresivní látka může být v organizmu detekován až 9 měsíců po poslední dávce [26]. V těhotenství je kontraindikován pro genotoxicitu. Zvířecí studie stejně jako lidské kazuistiky dokládají teratogenní efekt. Pacientky by měly mít negativní těhotenský test před každou aplikací MIT. Obě pohlaví by se neměla pokoušet o početí nejméně 6 měsíců od poslední léčebné dávky. MIT proniká do mateřského mléka [27], proto je laktace u pacientek na MIT kontraindikována.

Glukokortikoidy

Glukokortikoidy (GC) se svým mohutným imunosupresivním a protizánětlivým účinkem jsou běžně používány v léčbě atak RS. Je-li potřeba léčit v graviditě relaps, měl by být preferován metylprednizolon v krátkém pulzu. Jeho podání se jeví být bezpečné u pacientek v druhém a třetím trimestru gravidity. Metylprednizolon v této situaci podáváme v nižších jednotlivých dávkách (125 mg nebo 250 mg na 1 infuzi) do celkové dávky 12 g i.v. Naopak v prvním trimestru mohou GC negativně zasahovat do organogeneze plodu [28]. V této situaci je třeba zvážit tíži relapsu a skutečnou nutnost terapie GC, případně zvážit výměnné plazmaferézy nebo intravenózní imunoglobuliny (nejsou ale dostatečná podpůrná data), či při těžkém relapsu v prvním trimestru případně i ukončení gravidity. Dlouhodobě podávané GC i v orální formě vč. tzv. tapperů po i.v. podaném metylprednizolonu pro ataku, nejsou v graviditě doporučovány pro riziko gestačního diabetu, arteriální hypertenze, retence natria, edémů a osteoporózy [29].

Azathioprin

Azathioprin (AZA) přestupuje placentární bariéru, ale plod nemá enzymatickou výbavu, která by jej dokázala metabolizovat, což jej pravděpodobně chrání před potenciálními teratogenními efekty. V lidské populaci dosud nejsou známy případy teratogenicity. Existují rozsáhlé zkušenosti s užíváním AZA těhotnými ženami po transplantacích orgánů nebo v léčbě autoimunitních nemocí a nebyl prokázán případný teratogenní efekt. Léčbu AZA tedy není nutno přerušovat před plánovanou graviditou ani během ní [29]. AZA proniká do lidského mateřského mléka, proto nelze doporučit laktaci u pacientek užívajících AZA.

Cyklofosfamid

Riziko kongenitálních malformací při léčbě cyklofosfamidem (CPM) se na základě studií s maligními onemocněními odhaduje na cca 20 %, také byly popsány poruchy růstu plodu [30]. CPM je v graviditě kontraindikován. CPM proniká do lidského mateřského mléka, proto nelze doporučit laktaci u pacientek užívajících CPM. U mužů léčených CPM je možno před léčbou zvážit zmrazení spermatu. Kumulativní dávka CPM větší než 10 g vede u více než 90 % dospělých mužů k azoospermii [31].

Cyklosporin A

I když signifikantní množství cyklosporinu A (CYC) přestupuje placentární bariéru, po CYC dosud nebyly zaznamenány významnější nežádoucí účinky pro plod [32]. Vyšší dávky CYC mohou být spojeny s retardací růstu a nezralostí. CYC může být užíván během gravidity. Dávky 2–3,5 mg/kg/den nezvyšují riziko nezralosti nebo nízké porodní váhy [29].

Intravenózní imunoglobuliny

Intravenózní imunoglobuliny (IVIG) mají mnohočetné imunoregulační účinky ovlivňující činnost T i B lymfocytů. Mohou kodifikovat rovnováhu mezi Th1 a Th2 lymfocyty. Z dosavadních zkušeností u IVIG podávaných v graviditě nebyly zaznamenány případné teratogenní účinky nebo negativní vliv na imunitní systém novorozence. IVIG mohou být bezpečně podávány v průběhu těhotenství i laktace.

Symptomatická léčba

Tento princip terapie jednotlivých příznaků pacientů s RS zahrnuje celou škálu medikamentů ze skupiny antispastik, analgetik, antineuralgik, antidepresiv, antiepileptik, kognitiv, léků ovlivňujících funkci močových cest apod. Výčet a posouzení účinku všech jednotlivých léků těchto skupin v období gravidity a laktace je mimo rámec tohoto článku a vyžadoval by pro svůj rozsah samostatný článek. Možnosti podávání jednotlivých léků v období gravidity a laktace nebo naopak je-

proLékaře.cz | 9.5.2024

jich kontraindikace je možno nalézt v SPC jednotlivých preparátů.

Laktace

Šestinedělí a následné období laktace je díky hormonálním změnám považováno za rizikovější ve srovnání s graviditou. Dochází k poměrně rychlému poklesu těhotenských hormonů a vzestupu prolaktinu. Navíc v tomto období bývá matka značně zatížena nedokonalým odpočinkem. V postpartálním období jsou zejména první 3 měsíce považovány za období s vyšším rizikem klinické i MR aktivity onemocnění [33].

Nastupuje laktace, o jejímž dopadu na průběh RS je vedena řada diskuzí. Nepochybné je, že kojení zajistí novorozenci významnou imunologickou protekci a současně je prospěšné i pro matku. Chrání ji před vznikem karcinomu prsu a vaječníků, snižuje riziko vzniku diabetu. Mateřské mléko svým složením nejlépe odpovídá fyziologickým potřebám dítěte. Ještě začátkem nového tisíciletí se laktace nemocným s RS nedoporučovala, kojení bylo ukončováno záhy po porodu a pacientky byly rychle převáděny na imunomodulační léčbu. Pokud se budeme zabývat výsledky několika recentních – jak retrospektivních, tak prospektivních – epidemiologických studií, které sledovaly aktivitu onemocnění pacientek s RS v době po porodu, dojdeme k názoru, že zejména výlučné kojení buď neovlivňuje nebo dokonce potlačuje aktivitu onemocnění. Vysvětlením je prolongovaná laktační amenorhea. Dochází k ní díky potlačené produkci ovariálních hormonů při vysoké hladině prolaktinu a nízké hladině luteinizačního hormonu. Tyto změny mají příznivé imunomodulační účinky, a tím i potřebný imunoregulační dopad na autoimunitní proces [34–40].

Jak postupovat v klinické praxi?

Namístě je neurologická kontrola v průběhu šestinedělí. Za 6–8 týdnů po porodu je vhodné doplnit nativní MR mozku a srovnat ji s nálezem před početím. Pokud je v této době průkazná aktivita onemocnění klinicky a/nebo na MR, je vhodné laktaci ukončit. Lékem volby ke stabilizaci onemocnění je podání pulzu metylprednizolonu s časným návratem k původní léčbě v případě aktivity na MR, případně k její eskalaci v případě klinické aktivity. Pokud je průkazná stabilizace klinická i stabilizace onemocnění na MR, lze laktaci během prvních 6 měsíců po porodu doporučit. Z výše uvedených důvodů je velmi vhodné výlučné kojení, příkrmy by neměly být podávány před 4. měsícem věku kojence.

V 6. měsíci věku kojence je vhodné laktaci ukončit a současně doplnit kontrolní MR. U klinicky stabilizované pacientky se doporučuje určit další terapii dle vývoje na MR. Některé klinicky i MR stabilizované nemocné chtějí dále pokračovat v kojení. V následujícím textu uvádíme léky používané běžně v léčbě RS, které by mohly být po zvážení všech rizik a se souhlasem matky ponechány během laktace kojencům starším 6 měsíců. Celková doba kojení by ale neměla i v těchto případech přesáhnout 8 měsíců.

V současné době jsou známy léky, které lze podávat během gravidity a jsou pro plod bezpečné, ale je jen málo známo o bezpečnosti pokračující terapie imunomodulačními léky u kojící matky. Obecně je nutno brát ohled na věk kojence a koncentraci léku v mateřském mléku. V riziku jsou kojenci předčasně narození a ti, kteří mají problémy v oblasti gastrointestinálního traktu. Mladší kojenci (< 4 měsíce) jsou ve větším riziku než kojenci starší.

Přechod léku do mateřského mléka je závislý na několika faktorech – zahrnuje molekulovou váhu, vazbu na bílkovinu, rozpustnost v tucích, distribuci v objemu a přítomnost aktivního transportu. Molekulová váha léku a jeho vazba na bílkovinu jsou nejdůležitější pro přechod do mateřského mléka. Léky vázané na bílkovinu prakticky do mateřského mléka nepřecházejí.

K určení rizika pro kojence lze stanovit tzv. relativní dávku pro kojence (relative infant dose; RID). Dá se vypočítat pomocí denní dávky léku pro matku, koncentrace léku v mléku a jeho objemem, které vypije novorozenec za den. Když např. matka užije 100 mg léku, který má RID 1 %, pak novorozenec je exponován 1 mg léku. Obecně se zdá bezpečný takový lék užívaný matkou, který má RID < 10 % [41].

Interferony beta

Malá studie u 6 kojících matek prokázala přechod minimálního množství léku do mateřského mléka, RID pro IFNβ je 0,0006 % [42]. Navíc IFNβ mají velkou molekulovou váhu, váží se na T lymfocyty a jsou distribuovány mimo plazmu. U této malé skupiny kojenců, jejichž matky byly léčeny IFNβ, nebyly popisovány nežádoucí účinky.

Glatiramer acetát

Má velkou molekulovou váhu (4 700–13 000 daltonů), a tím je jeho přenos do mateřského mléka nepravděpodobný. Navíc po orálním užití je depolymerizován na jednotlivé aminokyseliny, a tudíž je ztracena jeho biologická dostupnost pro kojence.

Metylprednizolon

Přechází do mléka a RID je 0,4–3 %. Hladiny v mléku jsou velmi nízké. Plně kojené dítě pak dostane dávku, která je nižší než jeho denní produkce kortizolu. Pokud chceme úplně limitovat expozici kojence metylprednizolonu, je vhodné odložit další kojení za 2–4 h po infuzi [43]. Podávání ostatních léků používaných v léčbě RS není v době laktace doporučováno.

Závěr

Pokud je koncepce plánována, je pacientka poučena, že má navštívit svého neurologa po zjištění gravidity. V praxi se tak většinou děje mezi 6. a 12. týdnem gravidity. V tomto období neurolog indikuje odběry – krevní obraz, biochemii s posouzením funkce jater, ledvin, glykemie, vyšetření hladiny vitaminu D a také vyšetření hormonů štítné žlázy. Odběry je pak doporučeno zopakovat ještě v období kolem 30. týdne gravidity. Vlivem změny hormonálního a imunitního systému je průběh RS v období gravidity většinou příznivý s relativně nízkým rizikem relapsů. V případě, že se relaps přece jen vyskytne, je možno podat redukovanou dávku kortikoidů (viz kapitola o kortikoidech). Symptomatickou a podpůrnou léčbu se většinou v době gravidity snažíme omezit na suplementaci vitaminu D, případně magnezium. Pokud stav pacientky vyžaduje i podávání jiných symptomatických léků (analgetika, antispastika, antidepresiva atd.), snažíme se je minimalizovat na nejnižší ještě účinnou dávku. Léčbu lékem DMD, pokud tento znamená vyšší riziko pro vývoj plodu, je třeba přerušit v dostatečném časovém odstupu před početím.

Laktaci lze doporučit, je-li žena po porodu klinicky stabilizována a není přítomna aktivita onemocnění na MR (nové T2 léze). Za takové situace je nejvhodnější plné kojení. Pokud chce klinicky i MR stabilizovaná pacientka v kojení pokračovat i po 6 měsících po porodu, lze zvážit návrat k původní terapii buď IFNβ nebo GA a s touto terapií po vysvětlení všech rizik a se souhlasem matky dále v kojení pokračovat. Jinak je vhodné kojení nejpozději za 6 měsíců po porodu ukončit. U klinicky stabilizované pacientky by měl být návrat k původní terapii před graviditou podpořen stacionárním nálezem na kontrolní MR provedené po ukončení laktace.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Uvedená opatření by měla snížit rizika aktivity onemocnění v období po porodu a zároveň umožnit kojení, které má nesmírně důležitý imunoprotektivní dopad pro kojence a je současně z výše uvedených důvodů prospěšné i pro matku.

Literatura

1. Ziemssen T, Neuhaus O, Hohlfeld R. Risk-benefit assessment of glatiramer acetate in multiple sclerosis. Drug Safety 2001; 24(13): 979–990. doi: 10.2165/00002018-200124130-00005.

2. Cree B. Update on reproductive safety of current and emerging disease modifying therapies for multiple sclerosis. Mult Scler 2013; 19(7): 835–843. doi: 10.1177/1352458512471880.

3. Thöne J, Thiel S, Gold R et al. Treatment of multiple sclerosis during pregnancy – safety considerations. Expert Opin Drug Saf 2017; 16(5): 523–534. doi: 10.1080/14740338.2017.1311321.

4. Lu E, Wang BW, Guimond C et al. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. Neurology 2012; 79(11): 1130–1135. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698c64.

5. Patti F, Cavallaro T, Lo Fermo S et al. Is in utero early exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? J Neurol 2008; 255(8): 1250–1253. doi: 10.1007/s00415-008-0909-4.

6. Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis – a prospective cohort study from the German multiple sclerosis and pregnancy registry. Mult Scler 2016; 22(6): 801–809. doi: 10.1177/1352458516634872.

7. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS et al. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. Mult Scler 2011; 17(4): 423–430. doi: 10.1177/1352458510394610.

8. Langer-Gould AM. The pill times 2: what every woman with multiple sclerosis should know. Neurology 2014; 82(8): 654–655. doi: 10.1212/WNL.0000000000000155.

9. Kieseier BC, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomid during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurol Ther 2014; 3(2): 133–138. doi: 10.1007/s40120-014-0020-y.

10. EMA. Tecfidera (dimethyl fumarate): EPAR – product information. [online]. Available from URL: https://www.ema.europa.eu/documents/other/tecfidera-product-information-approved-chmp-5-november-2015-pending-endorsement-european-commission_en.pdf.

11. Gold R, Phillips JT, Havrdova E et al. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience. Neurol Ther 2015; 4(2): 93–104. doi: 10.1007/s40120-015-0033-1.

12. Li J, Fox R, Phillip S et al. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience (P608). 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis 2015, Barcelona, Spain.

13. Everage NJ, Liu S, Yun J et al. Pregnancy outcomes with delayed-release dimethyl fumarate: interim results from an internatiol registry (EP1736). 7th Joint ECTRIMS-ACTRIMS meeting 2017, Paris, France.

14. Biogen. Periodic Safety Update Report 2017. EMA Tysabri PML update 2018

15. EMA. Gilenya (fingolimod): EPAR – product information. [online]. Available from URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_en.pdf.

16. EMA. Mavenclad (cladribin): EPAR – product information. [online]. Available from URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_en.pdf.

17. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. Mult Scler 2011; 17(8): 958–963. doi: 10.1177/1352458511401944.

18. Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R et al. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. Mult Scler 2015; 21(2): 198–205. doi: 10.1177/1352458514546790.

19. Portaccio E. Pregnancy outcomes and disease activity after exposure to natalizumab in patients with multiple sclerosis. ECTRIMS Online Lib 2014; 11: 64544.

20. Ciron J, Hautecoeur P, Mathis S et al. Natalizumab throughout pregnancy: risk of low platelet count in the newborn at delivery. Rev Neurol (Paris) 2016; 172(2): 165–166. doi: 10.1016/j.neurol.2015.07.007.

21. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. JAMA Neurol 2014; 71(7): 891–895. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.209.

22. Lemtrada (alemtuzumab): EPAR – product information. [online]. Available from URL: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/lemtrada-epar-summary-public_en.pdf.

23. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. Blood 2011; 117(5): 1499–1506. doi: 10.1182/blood-2010-07-295444.

24. Vaidyanathan A, McKeever K, Anand B et al. Developmental immunotoxicology assessment of rituximab in cynomolgus monkeys. Toxicol Sci 2011; 119(1): 116–125. doi: 10.1093/toxsci/kfq316.

25. EMA. Ocrevus (ocrelizumab): EPAR – product information. [online]. Available from URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_en.pdf.

26. Stewart DJ, Green RM, Mikhael NZ et al. Human autopsy tissue concentrations of mitoxantrone. Cancer Treat Rep 1986; 70(11): 1255–1261.

27. Almas S, Vance J, Baker T et al. Management of multiple sclerosis in the breastfeeding mother. Mult Scler Int 2016; 2016: 6527458. doi: 10.1155/2016/6527458.

28. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. Eur J Neurol 2005; 12(12): 939–946. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01352.x.

29. Ferrero S, Esposito F, Pretta S et al. Fetal risks related to the treatment of multiple sclerosis during pregnancy and breastfeeding. Expert Rev Neurother 2006; 6(12): 1823–1831. doi: 10.1586/14737175.6.12.1823.

30. Enns GM, Roeder E, Chan RT et al. Apparent cyclophosphamide (cytoxan) embryopathy: a distinct phenotype? Am J Med Genet 1999; 86(3): 237–241.

31. Fukutani K, Ishida H, Shinohara M et al. Suppression of spermatogenesis in patients with Behçet's disease treated with cyclophosphamide and colchicine. Fertil Steril 1981; 36(1): 76–80.

32. Radomski JS, Ahlswede BA, Jarrell BE et al. Outcomes of 500 pregnancies in 335 female kidney, liver, and heart transplant recipients. Transplant Proc 1995; 27(1): 1089–1090.

33. Paavilainen T, Kurki T, Parkkola R et el. Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early post-partum activation of multiple sclerosis. Eur J Neurol 2007; 14(11): 1216–1221. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01927.x.

34. Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S et al. Exclusive breastfeeding and the effect on postpartum multiple sclerosis relapses. JAMA Neurol 2015; 72(10): 1132–1138. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1806.

35. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. Arch Neurol 2009; 66(8): 958–963. doi: 10.1001/archneurol.2009.132.

36. Hellwig K, Kuge M, Gold R. Exclusive breastfeeding reduces the risk of postpartum relapses – a prospective study from the German MS and pregnancy registry. [abstract]. Neurology 2011; 76 (Suppl 4): A273.

37. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B et al. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. Neurology 2011; 77: 145–150. doi: 10.1212/WNL.0b013e318224afc9.

38. Vukusic S, Confavreux C. One can prevent post-partum MS relapses by exclusive breast feeding: no. Mult Scler 2013; 19(12): 1565–1566. doi: 10.1177/1352458513503054.

39. Pakpoor J, Disanto G, Lacey MV et al. Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. J Neurol 2012; 259(10): 2246–2248. doi: 10.1007/s00415-012-6553-z.

40. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. Ther Adv Neurol Disord 2016; 9(3): 198–210. doi: 10.1177/1756285616631897.

41. Almas S, Vance J, Baker T et al. Management of multiple sclerosis in the breastfeeding mother. Mult Scler Int 2016; 2016: 6527458. doi: 10.1155/2016/6527458.

42. Hale TW, Siddiqui AA, Baker TE. Transffer on interferon beta-1a into human breastmilk. Breastfeed Med 2012; 7(2): 123–125. doi: 10.1089/bfm.2011.0044.

43. Boz C, Terzi M, Zengin Karahan S et al. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. Mult Scler 2017; 24(9): 1205–1211. doi: 10.1177/1352458517717806.

pro lékaře.cz | 9.5.2024

JEJICH ŽIVOT, JEJICH VOLBA

COPAXONE®
(glatiramer acetate)

Zkrácený souhrn údajů o přípravku. Název přípravku: Copaxone 40 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. **Složení:** Jeden ml roztoku obsahuje glatirameri acetas 40 mg. **Indikace:** Lék je indikován pro léčbu relabujících forem roztroušené sklerózy (RS). Přípravek Copaxone není indikován pro primárně nebo sekundárně progresivní RS. **Dávkování:** Doporučené dávkování u dospělých je 40 mg přípravku Copaxone (jedna předplněná injekční stříkačka), podaného subkutánní injekcí třikrát týdně s odstupem minimálně 48 hodin. ***Pediatrická populace:*** Přípravek nemá být ve věkové skupině do 18ti let používán. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** přípravek Copaxone musí být podáván pouze ve formě subkutánní injekce. **Fertilita, těhotenství a kojení:** *Těhotenství:* Studie na zvířatech neprokázaly reprodukční toxicitu. Jako preventivní opatření je preferováno vyvarovat se použití přípravku Copaxone během těhotenství, pokud přínos pro matku nepřeváží riziko pro plod. *Kojení:* Musí být zvážen prospěch pro matku proti relativnímu riziku pro dítě. **Nežádoucí účinky:** reakce v místě vpichu injekce a byly hlášeny u většiny pacientů užívajících přípravek. Postinjekční reakce: vazodilatace, bolest na hrudi, dušnost, palpitace nebo tachykardie. bolest v zádech, bolest na hrudi, vaginální kandidóza, lymfadenopatie, přírůstek na váze, tremor, oční poruchy. Hlášení podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova 48 100 41 Praha 10 http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Farmakodynamické vlastnosti:** cytostatika a imunomodulační léčiva, imunostimulancia ATC kód: L03AX13. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). **Druh obalu a obsah balení:** Předplněná injekční stříkačka, obsahující Copaxone 40 mg/ml, injekční roztok, se skládá z 1 ml válce z bezbarvého skla třídy I, s vsazenou jehlou, modrým polypropylenovým (nebo polystyrenovým) pístem, pryžovou zátkou a krytem jehly. Lék je dostupný v baleních obsahujících 3 nebo 12 předplněných injekčních stříkaček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Teva Pharmaceuticals CR, s. r. o, Praha, Česká republika. **Registrační číslo:** 59/043/15-C. **Datum první registrace/Prodloužení registrace:** Datum první registrace: 21. 1. 2015. **Datum revize textu:** 23. 7. 2018. Před předepsáním léku se seznamte se Souhrnem údajů o přípravku, který je dostupný na www.sukl.cz nebo jej získáte na adrese: Teva Pharmaceuticals CR, s. r. o., Business park Futurama, Sokolovská 651/ 136A, 180 00 Praha 8, tel.: +420 251 007 101, fax: +420 251 007 110. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

CZ/CPX/18/0008

proLékaře.cz | 9.5.2024

doi: 10.14735/amcsnn2018653

Kvalita života osob pečujících o pacienty s progresivním neurologickým onemocněním

Quality of life of caregivers of patients with progressive neurological disease

Souhrn

Progresivní neurologická onemocnění mají hluboký dopad na kvalitu života pacientů a rodinných pečujících. V zahraničí jsou využívány dotazníky a škály k hodnocení kvality života pečujících a slouží k následnému zabezpečení podpory a individualizované péče. Cílem tohoto přehledového článku je popsat a analyzovat škály používané při hodnocení kvality života pečovatelů o osoby s progresivním neurologickým onemocněním. Vyhledáváním v elektronických databázích bylo nalezeno 11 specifických škál určených k hodnocení kvality života pečujících osob – z toho 6 specifických nástrojů pro pečovatele o osoby s demencí, 2 nástroje pro pečující o osoby nemocné Huntingtonovou chorobou, 1 škála pro RS a 2 škály pro pečovatele o osoby s Parkinsonovou chorobou. Využití těchto škál je doporučováno v klinické praxi i ve výzkumu.

Abstract

Progressive neurological diseases have a profound impact on the quality of life of patients and their family caregivers. Abroad, questionnaires and scales are used to evaluate caregivers' quality of life and to provide follow-up support and individualized care. The aim of this review article is to describe and analyze the scales used in assessing the quality of life of caregivers of patients with progressive neurological diseases. By searching in electronic databases, 11 specific scales designed to assess caregivers' quality of life were found – out of which 6 specific tools for caregivers of patients with dementia, 2 tools for caregivers of patients with Huntington's disease, 1 scale for caregivers of patients with multiple sclerosis, and 2 scales for caregivers of patients with Parkinson's disease. These scales are recommended to be used in both clinical practice and research.

Článek byl zpracován v rámci projektu AZV MZ ČR č. 17-29447A s názvem „Neuropaliativní a rehabilitační přístup pro zachování kvality života pacientů v pokročilé fázi vybraných neurologických onemocnění".

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

R. Kozáková, R. Bužgová

Ústav ošetřovatelství a porodní asistence, LF OU, Ostrava

✉ PhDr. Mgr. Radka Kozáková, Ph.D.
Ústav ošetřovatelství a porodní asistence, LF OU
Syllabova 19
703 00 Ostrava – Zábřeh
e-mail: radka.kozakova@osu.cz

Přijato k recenzi: 26. 6. 2018
Přijato do tisku: 29. 8. 2018

Klíčová slova
kvalita života – pečující osoba – progresivní neurologická onemocnění

Key words
quality of life – caregiver – progressive neurological diseases

Úvod

Progresivní neurologická onemocnění (PNO), např. demence, Parkinsonova choroba (Parkinson's disease; PD), Huntingtonova choroba (Huntington's disease; HD), RS, amyotrofická laterální skleróza (ALS), onemocnění motorického neuronu aj. vedou postupně k plné závislosti nemocného na péči druhé osoby, kterou je nejčastěji rodinný příslušník. Tato onemocnění mají hluboký dopad na kvalitu života nemocných a pečujících osob, neboť mnohdy vedou k nevratnému poklesu v oblasti intelektuálních, sociálních a fyzických funkcí [1]. Lidé žijící s PNO postupně ztrácejí svou nezávislost a vyžadují zvýšenou úroveň péče a podpory. I přesto, že neformální pečovatelé hrají rozhodující roli při poskytování péče, jejich podpora se v současné době jeví jako nedostačující. Přitom pečovatelé poskytují širokou škálu praktické a emocionální podpory, sociální péče a pomoci v každodenním životě [2]. V ČR se odhaduje počet neformálních pečovatelů na 250 tisíc [3].

Péče o závislé osoby může mít za následek řadu negativních důsledků, vč. zvýšené úzkosti [4] a deprese [5,6], stresu [7], vyčerpání [8,9], sociální izolace [10] a obav o budoucnost [11]. Úroveň psychické zátěže rodinných pečujících je velmi významný fenomén, na který by se měl soustředit větší zájem a pozornost odborníků. Pravděpodobnost výskytu problémů s duševním zdravím je u neformálních pečovatelů přibližně o 20 % vyšší než u osob, které takovou péči neposkytují [12]. Následkem dlouhodobé zátěže rodinného pečovatele je často vznik jeho onemocnění nebo neschopnost nadále péči poskytovat. Dlouhodobé psy-

proLékaře.cz | 9.5.2024

chické a fyzické vypětí může dokonce v některých případech vést ke zhroucení pečující osoby a nutnosti její hospitalizace [13]. Na druhou stranu může mít poskytovaná péče také pozitivní dopady, jako je větší blízkost s nemocným člověkem, reciprocita a duchovní růst [11,14].

Jak dokládají ostatní výzkumy, může v rámci rodiny docházet k hlubokým změnám ve vztazích mezi členy rodiny vč. vazby mezi manželi a mezi rodiči a dětmi [15,16]. Obvykle je změněný vztah mezi manželi způsoben úrovní závislosti mezi nemocnou osobou a jeho manželem/manželkou. Současně dochází také v posunu odpovědnosti za nemocnou osobu [17]. Například pečující může převzít finanční záležitosti, povinnosti v domácnosti nebo dokonce musí odejít ze své práce [18]. Podle McLaughlina et al [19] se díky omezení každodenního kontaktu s okolním světem a náročnosti péče může pečující dostat do sociální izolace.

Výzkumy dokládají, že přiměřená podpora rodinných příslušníků může snížit jejich pečovatelskou zátěž [20,21]. Hodnocení potřeb pečujících osob by mělo být zaměřeno jak na zjišťování jejich osobní pohody, tak na zjišťování schopnosti provádět adekvátní péči o pacienta [22]. Podobné výsledky přináší i Oliver et al [23], kteří uvádí, že podpora pečujícím je nepostradatelnou součástí poskytované péče a může významně snižovat riziko emočního vyčerpání a vyhoření.

V ČR není dostatečně věnována pozornost neformálním pečovatelům a jejich potřebám. Většinou je středem pozornosti nemocná osoba a na nenaplněné potřeby rodinných příslušníků se často zapomíná, přestože poskytování péče v domácím prostředí přináší problémy ve fyzické, psychické, sociální či finanční oblasti. Vzhledem k významné roli pečovatelů v rodině je pro osoby s tímto onemocněním i pro pečovatele nezbytné, aby pečovatelé lidí s PNO udržovali dobrou kvalitu života.

Použití škál u pečujících osob s PNO může zhodnotit aktuální problémy pacienta a pečujícího a pomoci zajistit adekvátní podporu a individualizovanou péči.

Cílem tohoto přehledového článku je popsat specifické škály používané při hodnocení kvality života pečujících o osoby s PNO.

Metodika

Škály a dotazníky využívané k hodnocení kvality života pečujících osob byly vyhledávány v elektronických databázích – Medline, Scopus, Proquest Public Health a Web of Knowledge (období 1965–2018). Klíčová slova pro vyhledávání byla následující: progressive neurological disorders, neurodegenerative disorders, scale, assessment, caregivers needs, measures, instrument, questionnaire, needs assessment, quality of life. V elektronických databázích bylo nalezeno 933 relevantních dokumentů. Dalším tříděním byly vyloučeny duplicitní články. Do přehledu byly zařazeny škály splňující tato kritéria – byla hodnocena reliabilita a validita, využití škály u pečujících o osoby s neurologickým onemocněním. V přehledu škál je uvedena vnitřní konzistence, která vyjadřuje schopnost testu poskytovat shodné výsledky při opakování studií podobného charakteru. Celkem bylo nalezeno 11 specifických škál určených k hodnocení kvality života pečujících osob. Žádný nástroj nebyl dohledán v českém jazyce.

Výsledky

Přehled specifických škál hodnotících kvalitu života pečujících osob je uveden v tab. 1.

Škály hodnotící kvalitu života pečujících osob

Demence a Alzheimerova choroba

Alzheimer's Carers Quality of Life Instrument (ACQLI) byl vyvinut v roce 1997 [24] a měří kvalitu života pečujících o osoby s Alzheimerovou chorobou (Alzheimer's disease; AD) a demencí. Tento nástroj je sestaven z 30 položek hodnotících např. osamělost, ztrátu nezávislosti, pocity viny, podrážděnost, neschopnost sdílet pocity, ztrátu svobody, problémy s nakupováním, vyčerpání aj. a používá dichotomní formát odpovědi se skórováním 0 a 1 (není to pravda × je to pravda). Čím vyšší skóre, tím horší kvalita života.

Další škálou k hodnocení kvality života u osob s demencí a AD je Caregiver Quality Of Life (CGQOL) z roku 2009 [14]. CGQOL je 80položková škála, která hodnotí 10 oblastí života. Jedná se o: pomoc v instrumentálních aktivitách denního života (5 položek), pomoc v běžných aktivitách denního života (13 položek), omezení rolí v souvislosti s péčí (5 položek), osobní čas (4 položky), rodinná interakce (5 položek), požadavky na péči (7 položek), obavy (9 položek), spiritualita a víra (3 položky), benefity pečování (8 položek) a pocity (20 položek), a to buď na 3- nebo 5bodové Likertově škále podle specifické oblasti. Těchto 10 subškál je rozděleno do tří nadřazených faktorů označených jako: I. hmatatelná pomoc, II. psychosociální pomoc a III. přínos/víra.

V roce 2009 byl vyvinut dotazník Carer Well-being and support questionnaire (CWS) [25], který má dvě škály (celkem 74 položek). První 43položková škála hodnotí zdraví pečovatele z hlediska 10 domén: 1. každodenní život; 2. vztahy s osobou, o kterou pečuje; 3. vztahy s rodinou a přáteli; 4. finanční situace; 5. fyzické zdraví; 6. emoční zdraví; 7. stigma a diskriminace; 8. vlastní bezpečí; 9. bezpečí osoby, o kterou pečuje, a 10. role pečovatele. Škála podpory má 31 položek seskupených do 5 domén: 1. informace a rady pro pečovatele; 2. zapojení do léčby a plánování; 3. podpora od zdravotníků a/nebo pečujících; 4. podpora od ostatních pečovatelů; 5. potřeba odpočinku a respitní péče. Autoři vytvořili také zkrácenou verzi dotazníku CWS, která obsahuje pouze 49 otázek. Skóre položek na škále zdraví dosahuje hodnot od 0 (špatný) do 4 (vynikající) a může dosáhnout celkového skóre od 0 do 128 bodů. Skóre položek na škále podpory dosahuje hodnot od 0 (velmi nespokojen) do 3 (velmi spokojen) a celkově může dosáhnout 0–68 bodů. Čím vyšší skóre, tím větší spokojenost s podporou a lepší zdraví pečovatele.

Impact of Alzheimer's Disease on Caregiver Questionnaire (IADCQ) [26] je dotazník hodnotící dopad péče o osoby s AD na kvalitu života pečující osoby. Hodnotí zátěž pečujících osob v posledním týdnu v následujících oblastech – emoční, fyzické, společenské, časové, spánku a finančního dopadu. Obsahuje 12 položek s možným rozsahem 0–48 bodů. Každá položka se hodnotí od 0 do 4. Vyšší skóre odráží horší dopad nemoci na život pečující osoby.

Další škálou k hodnocení kvality života pečujících o osoby s demencí je Caregiver's Quality of Life (Caregiver's Qol) [27]. Škála je sestavena z 20 položek hodnotících několik oblastí: 1. behaviorální kapacitu čelit těžkostem při péči; 2. vztah s prostředím; 3. psychologické vnímání situace a 4. vnímání možného utrpení. Konečný výsledek se pohybuje v rozmezí od 0 do 100 bodů, přičemž vyšší skóre udává lepší celkovou kvalitu života.

Podobně kvalitu života u pacientů s AD a jejich pečovatelů lze hodnotit dotazníkem Quality of life in Alzheimer's disease questionnaire: Quality of Life of the Caregiver Version (QOL-AD: CQOL) [28]. Tato stupnice má 13 položek – fyzické zdraví, energie, nálada, životní situace, paměť, rodina, manželství, přátelé, práce, zábava, peníze, hodnocení sebe a celkové hodnocení života. Existuje několik variant odpovědí na Liker-

proLékaře.cz | 9.5.2024

Tab. 1. Přehled škál hodnotících kvalitu života pečujících o soby s PNO.

Škála	Oblast hodnocení	Položky a domény	Formát odpovědí	Vnitřní konzistence
ACQLI [24]	hodnocení kvality života pečující o osoby s demencí a AD	30 položek	dichotomní odpovědi pravda/lež	α = 0,87–0,95
CGQOL [14]	hodnocení kvality života pečující o osoby s demencí a AD	80 položek, 10 domén	5položková Likertova škála	α = 0,78–0,94
CWS [25]	hodnocení kvality života pečující o osoby s mentální retardací včetně AD	2 domény verze 1 – 74 položek 1. doména – 43 položek 2. doména – 31 položek verze 2 – 49 položek	5položková Likertova škála 0 – hodně 4 – vůbec 4položková Likertova škála 0 – velmi nespokojen 3 – velmi spokojen	α = 0,95
IADCQ [26]	dopady péče na kvalitu života pečujících o osoby s demencí	12 položek 6 domén	5položková Likertova škála 0 – vůbec 4 – extrémní	α = 0,91–0,92
Caregiver´s Qol [27]	kvalita života pečujících o osoby s demencí	20 položek	3 možnosti odpovědi ano/ne/nevím	α = 0,72
QOL-AD: CQOL [28]	kvalita života pečujících o osoby s demencí	13 položek	4položková Likertova stupnice	α = 0,79–0,83
HDQoL-C [29]	praktické aspekty péče, spokojenost se životem, pocity z života s HD	34 položek, 4 subškály	11položková Likertova škála	α = 0,80–0,89
HDQoL-C-SF [30]	spokojenost se životem, pocity z života s HD	20 položek 2 subškály	11položková Likertova škála	α = 0,80– 0,88
CAREQoL-MS [31]	hodnocení kvality života pečujících o osoby s RS	24 položek 5 subškál	5položková Likertova škála	α = 0,75–0,90
PDQ-Carer [32]	hodnocení kvality života pečujících o osoby s PD	29 položek 4 subškály	5položková Likertova škála	α = 0,83–0,92
PQoLCarers [34]	hodnocení kvality života pečujících o osoby s mnohotnou systémovou atrofií a progresivní supranukleární obrnou	26 položek	5položková Likertova škála	α = 0,96

ACQLI – Alzheimer's Carers Quality of Life Instrument; AD – Alzheimerova choroba; CAREQoL-MS – Caregiver Quality of Life - Multiple Sclerosis; CGQOL – Caregiver Quality Of Life; CWS – Carer Well-being and Support questionnaire; CQOL – Quality of Life of the Caregiver Version; HD – Huntingtonova nemoc; HDQoL-C Huntington's Disease Quality of Life Battery for Carers; HDQoL-C-SF – Huntington's disease quality of life battery for carers short form; IADCQ – Impact of Alzheimer's Disease on Caregiver Questionnaire; PD – Parkinsonova choroba; PDQ-Carer – Parkinson Disease Questionnaire for Carers; PNO – progresivní neurologické onemocnění; PQoL Carers – Parkinsonism Carers QoL; Qol - Quality of Life; QOL-AD – Quality of Life in Alzheimer's Disease Questionnaire

tově stupnici: 1 – špatná až 4 – vynikající. Celkové skóre dosahuje hodnot od 13 do 52. Na otázky odpovídají jak pacienti, tak jejich pečovatelé. Celková doba vyplnění se pohybuje u pečujících okolo 5 min a u pacientů 10–15 min. Vyšší skóre na stupnici znamená lepší kvalitu života.

Huntingtonova choroba

Pro hodnocení kvality života pečujících osob u HD byly nalezeny dva specifické nástroje. Huntington's Disease Quality of Life Battery for Carers (HDQoL-C) je specifický, multidimenzionální a ověřený nástroj pro měření subjektivní kvality života u pečujících o osoby s HD [29]. Škála je sestavena z 34 položek a zahrnuje 4 oblasti hodnocení (demografické a objektivní informace, praktické aspekty péče, spokojenost se životem a pocity týkající se života s HD). Hodnotí se na 11bodové Likertově škále a vyšší skóre znamená lepší celkovou kvalitu života a menší dopad nemoci na život pečující osoby.

Krátká verze Huntington's Disease Quality of Life Battery for Carers Short Form (HDQoL-C-SF) [30] měří dvě ze čtyř oblastí původního nástroje (spokojenost se životem a pocity týkající se života s HD). Jedná se o 20položkovou škálu, která využívá 11bodovou Likertovou škálu.

Roztroušená skleróza

Caregiver Quality of Life - Multiple Sclerosis (CAREQoL-MS) z roku 2011 [31] měří kvalitu života pečovatelů u osob nemocných RS z hlediska 5 aspektů života (fyzická zátěž a celkové zdraví, sociální dopad, emoční dopad, potřeba podpory a emoční reakce na psychický stav nemocného). Skládá se z 24 položek a odpovědi jsou zaznamenány na 5bodové Likertově škále, přičemž vyšší bodové skóre znamená horší kvalitu života.

Parkinsonova choroba

PDQ-Carer (Parkinson Disease Questionnaire for Carers) byla vytvořena v roce 2012 [32]

proLékaře.cz | 9.5.2024

a hodnotí kvalitu života u pečujících osob v posledních 4 týdnech. Tato stupnice má 29 položek sdružených do 4 domén: 1. sociální a osobní aktivity (12 položek); 2. úzkost a deprese (6 položek); 3. péče o sebe (5 položek) a 4. stres (6 položek). Respondenti vybírají z 5 možných variant odpovědí (nikdy, občas, někdy, často a vždy). Skóre lze vypočítat a převést na hodnotu 0–100, kde 0 znamená, že nemá žádný problém a 100 znamená nejhorší nebo max. úroveň problému. V roce 2013 byla provedena validace souhrnného indexu [33].

V roce 2016 Pillas et al [34] vyvinuli stupnici Parkinson Disease Questionnaire for Carers (PQoL Carers), která hodnotí dopad PN na kvalitu života pečující osoby z hlediska 5 oblastí života (fyzických, emocionálních, sociálních, činností každodenního života nebo práce a kognitivního fungování). Tento nástroj je sestaven z 26 položek a používá 5bodovou Likertovu škálu. Skóre položek dosahuje hodnot od 0 (žádný problém) do 4 (extrémní problém).

Diskuze

Cílem tohoto přehledového článku bylo vyhledat a popsat specifické škály používané k hodnocení kvality života pečujících o osoby s PNO.

Vzhledem k významné roli pečovatelů v rodině je pro osoby s PNO i pro pečující osoby nezbytné, aby si udržovaly dobrou kvalitu života. Ke zhodnocení dopadu PNO na kvalitu života pečujících osob je možné využít různé měřicí nástroje. K zjišťování kvality života jsou podle některých autorů [35] nejčastěji využívány generické (obecné) nástroje, které jsou vhodné pro použití u různých skupin populace a hodnotí stav nemocného bez ohledu na konkrétní onemocnění a výhodou je jejich široké uplatnění. Generické dotazníky lze využít také při hodnocení kvality života pečujících osob. Tyto nástroje se využívají také u řady nemocných s PNO nebo jejich rodinných příslušníků, ale často postrádají citlivost potřebnou k zachycení změn v průběhu času [36]. Zřejmou nevýhodou těchto dotazníků je také to, že neřeší specifické problémy u pečujících osob plynoucí z konkrétní nemoci jejich blízkého a nástroje k hodnocení kvality života pečujících osob se tak využívají méně často [1].

Celkem jsme nalezli 11 specifických škál určených k hodnocení kvality života pečujících osob u nemocných s demencí, HD, PD a RS, přičemž ani jeden z dostupných dotazníků nebyl k dispozici v českém jazyce. Nebyly nalezeny nástroje, které by měřily kvalitu života pečujících osob u onemocnění motorického neuronu. U všech dotazníků byly zjištěny dobré psychometrické vlastnosti. Nejkomplexnější psychometrické hodnocení bylo dohledáno u dotazníků CAREQOL-MS a CGQOL na rozdíl od dotazníků PQoL Carers a PDQ-Carer, které měly k dispozici nejméně informací o svých psychometrických vlastnostech.

Jocham et al [37] se zabývali analýzou definic pojmu kvality života. Autoři definovali pět hlavních kategorií v oblasti kvality života (schopnost žít normální život, štěstí/spokojenost, dosažení osobních cílů, schopnost vést společenský život a fyzická a mentální kapacita). Také v námi analyzovaných dotaznících jsme nalezli podobné konstrukty měření kvality života pečujících osob v rámci jednotlivých chorob. Jedná se zejména o domény zhodnocení požadavků na péči, hodnocení obdržené podpory, pozitivní a negativní pocity spojené s péčí, sociální dopady pro pečující a negativní účinky na zdraví spojené s péčí (např. úzkost, deprese, stres a únava).

Závěr

Péče o osoby s PNO může mít v mnoha směrech negativní dopady na život pečovatele a ovlivňovat jeho fyzické a emocionální zdraví, pracovní život, finance, sociální mobilitu, mezilidské vztahy a sexuální život. Ve studiích, které hodnotí psychické důsledky péče, byla zjištěna vyšší míra úzkosti a deprese u osob poskytujících péči než u obecné populace. Pečující, kteří mají zvýšenou zátěž, mají tudíž větší pravděpodobnost vzniku deprese a nižší kvality života. Využití hodnotících dotazníků a škál může lékařům a ostatním členům multidisciplinárního týmu pomoci hodnotit aktuální potřeby pečujících osob. Včasné rozpoznání zátěže pečovatele je důležité pro poskytnutí včasné intervence. Pro další výzkum doporučujeme překlad vybraných specifických dotazníků a jejich validaci pro možné využití v ČR.

Literatura

1. Page TE, Farina N, Brown A et al. Instruments measuring the disease specific quality of life of family carers of people with neurodegenerative diseases: a systematic review. BMJ Open 2017; 7(3): e013611. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013611.

2. Manthorpe J, Bowling A. Quality of life measures for carers for people with dementia: measurement issues, gaps in research and promising paths. Res Policy Plan 2016; 31(3):163–178.

3. MZ ČR. Národní akční plán pro Alzheimerovu nemoc a další obdobná onemocnění na léta 2016 – 2019. [online]. Praha: MZ ČR 2016. Dostupné z URL: https://www.mzcr.cz/dokumenty/narodni-akcni-plan-pro-alzheimerovu-nemoc-a-dalsi-obdobna-onemocneni-na-leta-201_12997_3216_1.html.

4. Santos RL, Sousa MF, Simoes-Neto JP et al. Caregivers' quality of life in mild and moderate dementia. Arq Neuropsiquiatr 2014; 72(12): 931–937. doi: 10.1590/0004-282X20140155.

5. Bruvik FK, Ulstein ID, Ranhoff AH et al. The quality of life of people with dementia and their family carers. Dement Geriatr Cogn Disord 2012; 34(1): 7–14. doi: 10.1159/000341584.

6. Papastavrou E, Andreou P, Middleton N et al. Factors associated with quality of life among family members of patients with dementia in Cyprus. Int Psychogeriatr 2014; 26(3): 443–452. doi: 10.1017/S104161021300224X.

7. Takai M, Takahashi M, Iwamitsu Y et al. Subjective experiences of family caregivers of patients with dementia as predictive factors of quality of life. Psychogeriatrics 2011; 11(2): 98–104. doi: 10.1111/j.1479-8301.2011.

8. Moreno JA, Nicholls E, Ojeda N et al. Caregiving in dementia and its impact on psychological functioning and health-related quality of life: findings from a Colombian sample. J Cross cult Gerontol 2015; 30(4): 393–408. doi: 10.1007/s10823-015-9270-0.

9. Tay KC, Seow CC, Xiao C et al. Structured interviews examining the burden, coping, self-efficacy, and quality of life among family caregivers of persons with dementia in Singapore. Dementia (London) 2016; 15(2): 204–220. doi: 10.1177/1471301214522047.

10. de Wit J, Bakker LA, van Groenestijn AC et al. Caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic revue. Paliat Med 2017: 32(1): 231–245. doi: 10.1177/0269216317709965.

11. Vellone E, Piras G, Venturini G, et al. Quality of life for caregivers of people with Alzheimer's disease living in Sardinia, Italy. J Transcult Nurs 2012; 23(1): 46–55. doi: 10.1177/1043659611414199.

12. Wija P. Poskytování a financování dlouhodobé péče v zemích OECD (III) – poskytování neformální péče a její dopad na zaměstnanost a zdraví. [online] Praha: ÚZIS ČR 2012. Dostupné z URL: http://www.uzis.cz/system/files/33_12.pdf.

13. Geissler H, Holeňová A, Horová T et al. Závěrečná zpráva z fokusních skupin. [online]. Praha: Fond dalšího vzdělávání 2015. Dostupné z URL: https://koopolis.cz/file/home/download/1208?key=2fd7643342.

14. Vickrey BG, Hays RD, Maines ML et al. Development and preliminary evaluation of a quality of life measure targeted at dementia caregivers. Health Qual Life Outcomes 2009; 7: 56. doi: 10.1186/1477-7525-7-56.

15. Hodgson J, Garcia K, Tyndall L. Parkinson's disease and the couple relationship: a qualitative analysis. Family Systems & Health 2004; 22(1): 101–118. doi: 10.1037/1091-7527.22.1.101.

16. Tan SB, Williams AF, Morris ME. Experiences of caregivers of people with Parkinson's disease in Singapore: a qualitative analysis. J Clin Nurs 2012; 21(15–16): 2235–2246. doi: 10.1111/j.1365-2702.2012.04146.x.

17. Wressle E, Engstrand C, Granerus A. Living with Parkinson's disease: elderly patients' and relatives' perspective on daily living. Aust Occup Ther J 2007; 54(42): 131–139. doi: 10.1111/j.1440-1630.2006.00610.x.

18. Abendroth M, Lutz BJ, Young ME. Family caregivers' decision process to institutionalize persons with Parkinson's disease: a grounded theory study. IntJ Nurs Stud 2012; 49(4): 445– 454. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2011.10.003.

19. McLaughlin D, Hasson F, Kernohan WG et al. Living and coping with Parkinson's disease: perceptions of informal carers. Palliat Med 2011; 25(2): 177–182. doi: 10.1177/0269216310385604.

20. Gelfman LP, Meier DE, Morrison RS. Does palliative care improve quality? A survey of bereaved family members. J Pain Symptom Manage 2008; 36(1): 22–28. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.09.008.

proLékaře.cz | 9.5.2024

21. Melo CG, Oliver D. Can addressing death anxiety reduce health care workers' burnout and improve patient care? J Palliat Care 2011; 27(4): 287–295.
22. Strand JJ, Kamdar MM, Carey EC. Top 10 things palliative care clinicians wished everyone knew about palliative care. Mayo Clin Proc 2013; 88(8): 859–865. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.020.
23. Oliver DJ, Borasio GD, Caraceni AA. Consensus review on the development of palliative care for patients with chronic and progressive neurological disease. Eur J Neurol 2016; 23(1): 30–38. doi: 10.1111/ene.12889.
24. Doward LC. The development of the Alzheimer's carers quality of life instrument. Qual Life Res 1997; 6 (Suppl 7–8): 639.
25. Quirk A, Smith SC, Hamilton S et al. Development and validation of the Carer Well – Being and Support (CWS) questionnaire: report for the National Institute for Health Research Service Delivery and Organisation Programme. London: Queen's Printer and Controller of HMSO 2009. Available from URL: https://www.rcpsych.ac.uk/pdf/CWS%20final%20report%20-%20SDO%20website%20version.pdf.
26. Cole CC, Ito D, Chen YJ et al. Impact of Alzheimer's disease on caregiver questionnaire: internal consistency, convergent validity, and test-retest reliability of a new measure for assessing caregiver burden. Health Qual Life Outcomes 2014; 12: 114. doi: 10.1186/s12955-014-0114-3.
27. Thomas P, Lalloue F, Preux PM et al. Dementia patients caregivers quality of life: the PIXEL study. Int J Geriatr Psychiatry 2006; 21(1): 50–56. doi: 10.1002/gps.1422.
28. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM et al. Quality of life in Alzheimer's disease: patient and caregiver reports. J Ment Health Aging 1999; 5(1): 21–32.
29. Aubeeluck A, Buchanan H. The Huntington's disease quality of life battery for carers: reliability and validity. Clin Genet 2007; 71(5): 434–445.
30. Aubeeluck A, Dorey J, Squitieri F et al. Further evidence of reliability and validity of the Huntington's disease quality of life battery for carers: Italian and French translations. Qual Life Res 2013; 22(5): 1093–1098. doi: 10.1007/s11136-012-0227-2.
31. Benito-Leon J, Rivera-Navarro J, Guerrero AL et al. The CAREQOL-MS was a useful instrument to measure caregiver quality of life in multiple sclerosis. J Clin Epidemiol 2011; 64(6): 675–686. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.08.003.
32. Jenkinson C, Dummett S, Kelly L et al. The development and validation of a quality of life measure for the carers of people with Parkinson's disease (the PDQ-Carer). Parkinsonism Relat Disord 2012; 18(5): 483–487. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.01.007.
33. Morley D, Dummett S, Kelly L et al. The PDQ-Carer: development and validation of a summary index score. Parkinsonism Relat Disord 2013; 19(4): 448–449. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.11.018.
34. Pillas M, Selai C, Quinn NP et al. Development and validation of a carers quality-of-life questionnaire for parkinsonism (PQoL Carers). Qual Life Res 2016; 25(1): 81–88. doi: 10.1007/s11136-015-1071-y.
35. Batista P, Pereira A. Quality of life in patients with neurodegenerative diseases. J Neurol a Neurosci 2016; 7(1): 74. doi: 10.21767/2171-6625.100074.
36. Paulsen JS, Nance M, Kim J et al. A review of quality of life after predictive testing for and earlier identification of neurodegenerative diseases. Prog Neurobiol 2013; 110: 2–28. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.08.003.
37. Jocham HR, Dassen T, Widdersshoven G et al. Reliability and validity of the EORTC QLQ 30 in palliative care cancer patients. Cent Eur J Med 2009; 4(3): 348–357.

Impakt faktor časopisu Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie pro rok 2017 činí **0,508** (nárůst oproti roku 2016, kdy impakt faktor činil **0,368**).

proLékaře.cz | 9.5.2024

doi: 10.14735/amcsnn2018658

Nově vzniklý refrakterní status epilepticus a syndromy z blízkého spektra (NORSE/FIRES)

New-onset refractory status epilepticus and considered spectrum disorders (NORSE/FIRES)

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

K. Česká, O. Horák, H. Ošlejšková, Š. Aulická

Klinika dětské neurologie
LF MU a FN Brno, Centrum vysoce specializované péče pro farmakorezistentní epilepsie MZ ČR, Brno

MUDr. Štefánia Aulická, Ph.D.
Klinika dětské neurologie
LF MU a FN Brno
Centrum pro epilepsie Brno
Černopolní 9
613 00 Brno
e-mail: stefania.aulicka@gmail.com

Přijato k recenzi: 25. 8. 2018
Přijato do tisku: 30. 10. 2018

Souhrn
Nově vzniklý refrakterní status epilepticus (new-onset refractory status epilepticus; NORSE) je definován jako status epilepticus, který se rozvinul u pacienta bez aktivní epilepsie nebo jiného neurologického onemocnění. Syndrom je charakterizován refrakterními epileptickými záchvaty bez prokazatelné aktivní strukturální, toxické nebo metabolické příčiny. Rozvoji onemocnění ve většině případů předchází mírné febrilní onemocnění. Velmi často se příčinu NORSE nepodaří prokázat (kryptogenní NORSE). Etiologicky se v menším procentu upatňují autoimunitní encefalitidy a virové infekce CNS. Standardní antiepiletická medikace nebývá efektivní. V léčbě se uplatňují imunoterapie, ketogenní dieta, resp. další nefarmakologické možnosti. Dlouhodobá prognóza pacientů je variabilní, ve většině případů je přítomno kognitivní postižení společně s epilepsií.

Abstract
New-onset refractory status epilepticus (NORSE) is defined as status epilepticus in a patient without active epilepsy or other preexisting relevant neurological disorder. It is characterized by refractory epileptic seizures, without a clear active structural, toxic, or metabolic cause. In most cases, the disease is preceded by mild febrile illness. Very frequently, the ethiology of NORSE can not be proven (cryptogenic NORSE). In a minority of cases is causal autoimmune encephalitis and viral infection of CNS. Conventional antiepileptic medications show very limited success. Therapy includes immunotherapy, ketogenic diet or another non pharmacological options. The long-term prognosis of patients is variable, in most cases cognitive impairments and epilepsy are present.

Klíčová slova
nově vzniklý refrakterní status epilepticus – klinický obraz – diagnostický protokol – terapie

Key words
new-onset refractory status epilepticus – clinical presentation – diagnostic protocol – therapy

Podpořeno z fondů LF MU – juniorský výzkumník MUDr. Štefánia Aulická, Ph.D.

Úvod
Nově vzniklý refrakterní status epilepticus (new-onset refractory status epilepticus; NORSE) je definován jako status epilepticus, který se rozvinul u pacienta bez aktivní epilepsie nebo jiného neurologického onemocnění. Syndrom je charakterizován refrakterními epileptickými záchvaty bez prokazatelné aktivní strukturální, toxické nebo metabolické příčiny. Typicky se NORSE prezentuje jako super-refrakterní status epilepticus, ale toto kritérium není podmínkou diagnózy [1–3]. Ve většině případů NORSE předchází mírné febrilní onemocnění [4].

Refrakterní epileptický status (refractory status epilepticus; RSE) je definován jako epileptický status, který nereaguje na podání antiepileptika 1. a 2. volby, a je nutno přistoupit k podání celkových anestetik. V případě, že jeho trvání je delší než 24 h, jedná se o super-RSE [4].

V souvislosti s nově vzniklým RSE se v literatuře setkáváme s řadou termínů, např. devastující epilepsie u dětí školního věku, *de novo*

proLékaře.cz | 9.5.2024

vzniklý kryptogenní refrakterní febrilní status epilepticus, akutní encefalitida s refrakterními repetitivními parciálními záchvaty (acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures; AERRPS), horečkou indukovaná refrakterní epileptická encefalopatie, katastrofická idiopatická epileptická encefalopatie, těžký RSE na podkladě předpokladané encefalitidy. Všechny tyto pojmy se nyní slučují pod NORSE, což přispívá ke sjednocení managementu a včasné indikaci imunoterapie [1,5].

Etiologie a epidemiologické charakteristiky

Příčinu NORSE se asi v 60 % případů nepodaří prokázat – jedná se o tzv. kryptogenní NORSE. Z etiologicky objasněných případů převažují autoimunitní encefalitidy (paraneoplastické i neparaneoplastické), u nichž je NORSE součast fenotypu. Podle práce Gasparda et al se některá z autoimunitních encefalitid prokázala u 37 % pacientů ze sledované kohorty 130 nemocných [3]. V minoritní části případů se v etiologii uplatňují virové infekce CNS (herpes virus [HSV] 1, varicella zoster virus [VZV], cytomegalovirus [CMV], Epstein-Barr virus [EBV]). Klinický průběh je však bez ohledu na vyvolávající příčinu vždy obdobný. Proto se předpokládá, že se jedná o onemocnění na autoimunitním podkladě [3]. Tento fakt podporuje i studie z roku 2015, která prokazuje zvýšenou expresi interleukinu (IL) 6, C-X-C chemokinu 10 a IL-8 v likvoru u pacientů s AERRPS [1,6].

Demograficky má NORSE dva vrcholy výskytu. První je ve věku kolem 30 a následně pak kolem 65 let [3,7]. Procentuálně převládají ženy (poměr přibližně 2 : 1) [7]. U mladších dětí (dle literatury a našich zkušeností se jedná o pacienty ve věku 2–4 let) existuje specifický syndrom IHH +/–E (infantile hemiconvulsion-hemiplegia/and epilepsy syndrome) – syndrom zahrnující hemikonvulze, hemiplegii s epilepsií nebo bez ní, který se může manifestovat také jako NORSE. Typické jsou stranově alternující motorické záchvaty a vysoká tělesná teplota při manifestaci RSE, který je následován tranzientní nebo permanentní hemiplegií. Několik měsíců po statu se může rozvinout farmakorezistentní epilepsie [8].

Podskupinou NORSE je tzv. epileptický syndrom asociovaný s febrilním onemocněním (febrile infection-related epilepsy syndrome; FIRES). Jedná se o zřídkavý, akutní, potenciálně fatální epileptický syndrom, kterému předchází febrilní infekt. Latence mezi febrilním infektem a manifestaci RSE je uváděna v rozmezí 24 h až 2 týdnů [2]. Postihuje děti ve věku 3–15 let s predominancí chlapců [2]. Obdobně jako NORSE se vyskytuje u pacientů bez předchozí anamnézy epilepsie a prezentuje se jako progresivní nástup záchvatů s přechodem do prolongovaného RSE. Incidence je extrémně nízká – např. dle prospektivní multicentrické studie v Německu 1:1 000 000 [9]. Rozvoji RSE v rámci FIRES předchází banální febrilní infekt (nejčastěji infekt horních dýchacích cest, gastroenteritida) u původně zdravých dětí. Záchvaty nereagují na běžnou antiepileptickou medikaci. Jsou přechodně přerušeny v barbiturátovém kómatu, ale při vyvádění z kómatu dochází velice často k relapsu záchvatů.

Průběh je dvoufázový. Pro první akutní fázi (1–12 týdnů) je typický náhlý rozvoj záchvatové aktivity, která rychle přechází do refrakterního status epilepticus. Typické jsou záchvaty fokální přecházející do bilaterálního tonicko-klonického záchvatu [9]. Následuje druhá chronická fáze, pro niž je charakteristická farmakorezistentní epilepsie, nezřídka s periodickým výskytem záchvatů v kumulacích [10]. Nemoc ovlivňuje kognitivní funkce a způsobuje také poruchy paměti a řeči, a/nebo dysfunkce frontální laloku.

Patofyziologie

Toho času není znám jasný mechanizmus, který by mohl vysvětlit podstatu rozvoje kryptogenního NORSE a FIRES. U FIRES byla prokázána intratékální nadprodukce prozánětlivých cytokinů a chemokinů. Některé z nich mají prokonvulzivní efekt. Není však jasné, zda intratékální zánět je příčinou nebo důsledkem RSE. Dosud nebyly provedeny srovnávací testy FIRES a refrakterního statu bez zánětu v úvodu. Svoji roli může v patofyziologii onemocnění hrát také individuální predispozice jedince daná variací v podtypech humánního leukocytárního antigenu, jako je tomu u jiných, postinfekčních neurologických onemocnění [1].

Klinické charakteristiky NORSE

Podle práce Gasparda et al jsou prodromální symptomy pozorovány u 60 % pacientů. Jejich počátek je zaznamenán 1–14 dnů před rozvojem onemocnění. Většinou se jedná o zmatenost (45 %), zvýšenou tělesnou teplotu (34 %). Bolesti hlavy a únava se objevují přibližně u 20 % pacientů. Změny chování, gastrointestinální symptomy a infekce horních cest dýchacích se vyskytují přibližně u 15 % pacientů. Halucinace se vyskytují asi u 25 % pacientů [3].

Nejčastějším typem záchvatů jsou generalizované tonicko-klonické paroxysmy (přibližně u 60–70 % pacientů). V menším procentu pak záchvaty fokální s poruchou vědomí nebo bez ní. V úvodu onemocnění jsou záchvaty většinou intermitentní, v dalším průběhu se zvyšující se frekvencí a tendencí ke kombinaci jednotlivých typů záchvatů. Status absencí nebyl dosud popsán [3].

Doporučený diagnostický manuál podle NORSE Institute

V roce 2017 byl organizací pod názvem NORSE Institute (kolokvium lékařů z 8 zemí světa) vypracován doporučený extenzivní diagnostický manuál pro pacienty s RSE. Podrobnější seznam vyšetření, který bude společností pravidelně aktualizován, je dostupný na internetové adrese: www.norseinstitute.org [8].

- Anamnéza – s důrazem na imunosupresi, medikaci, epidemiologickou anamnézu, kontakt se zvířaty, drogy, toxiny;
- MR mozku s kontrastní látkou, MRA a venografie;
- kontinuální EEG monitorace [8].

Další doporučená vyšetření podle možné etiologie onemocnění [8]

1. **Infekční etiologie** – krevní obraz, diferenciální krevní obraz, biochemie vč. C-reaktivního proteinu (CRP) a prokalcitoninu, hemokultura. Ze séra a likvoru – imunoglobuliny G a M, *Chlamydia pneumoniae, Bartonella henselae, Mycoplasma pneumonia, Coxiella burnetii, Shigella* species a *Chlamydia psittaci*. Výtěr z nosu a krku – respirační virové patogeny (polymerázová řetězová reakce [polymerase chain reaction; PCR]). Likvor – cytologie, protein, glukóza, příp. přítomnost infekčního patogenu – PCR HSV1, HSV2, VZV, EBV, HIV, CMV, lidský herpes virus 6, enteroviry, virus chřipky A/B, parvovirus. Další testy dle geografické polohy a epidemiologické anamnézy.
2. **Autoimunitní/paraneoplastická etiologie** – sérum a likvor – protilátky proti leucin-rich glioma inactivated proteinu 1, protilátky proti contactin-associated proteinu 2, protilátky proti glutamát dekarboxyláze, protilátkami proti glutamátovým N-metyl-D-aspartátovým receptorům, protilátky proti glutamátovému receptoru α-amino-3-hydroxy-5-metyl 4-izoxazole-proprionát, receptor pro kyselinu γ-aminomáselnou typu B/A (γ-amino-butyrát; GABA-B, GABA-A), glycínový receptor, amfifyzin, colapsin response mediator protein 5, neurexin-3alpha, adenylat kináza, protilátky anti-Hu, protilátky anti-Yo a protilátky anti-Ri. Sérum – antinukleární pro-

proLékaře.cz | 9.5.2024

Tab. 1. Diagnostický postup Kliniky dětské neurologie FN Brno.

Infekční etiologie	krevní obraz, diferenciální krevní obraz, biochemie, hemokultura; výtěr z nosu a krku
	likvor – kvantitativní a kvalitativní cytologie, biochemické vyšetření – celkové proteiny, glukóza, příp. laktát, stanovení albuminu a imunoglobulinů s vyšetřením funkce hematolikvorové bariéry a určení intratékální syntézy imunoglobulinů; přítomnost infekce – PCR, HSV1, HSV2, VZV, EBV, HIV, CMV, HHV6, Enteroviry, kultivace livkoru + párové sérum, flow cytometrie likvoru
Autoimunitní/ paraneoplastická etiologie	sérum a likvor – protilátky proti LGI-1, CASPR2, GAD65, NMDAR, AMPAR, GABA-B, GABA-A, glycínový receptor, amphiphysin, anti-Hu, anti-Yo a anti-Ri; sérum – ANA, ANCA, protilátky proti štítné žláze, anti-dsDNA, CRP, ENA, anti-TG, protilátky proti endomysiu, chladové a tepelné aglutiníny
	MR a MRA mozku, CT resp. MR hrudníku/břicha/pánve, UZ varlat
Metabolická etiologie	hodnota LDH, jaterní funkce, elektrolyty, amoniak; hladina vitaminu B_{12}, foláty, laktát, vyšetření DPM na úrovni metabolitů
Genetická etiologie	MELAS, POLG – asociované onemocnění, skríning VLCFA, geny asociované s epileptickými encefalopatiemi

AMPAR – protilátky proti glutamátovému α-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-izoxazoleproprionát receptoru; ANA – antinukleární protilátky; ANCA – protilátky proti cytoplazmě neurofilů; anti-dsDNA – protilátky proti DNA; anti-TG – antityreoglobulín; CASPR2 – protilátky proti contactin-associated proteinu 2; CMV – cytomegalovirus; CRP – C-reaktivní protein; DPM – dědičné poruchy metabolismu; EBV – Epstein-Barr virus; ENA – protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům; GABA-B/GABA-A – receptor pro kyselinu γ–aminomáselnou typu B/A; GAD65 – protilátky proti glutamát dekarboxyláze; HSV1/HSV2 herpes virus 1/2; HHV6 – human herpes virus 6; LDH – laktatdehydrogenáza; LGI-1 – protilátky proti leucin-rich glioma inactivated proteinu 1; MELAS – syndrom mitochondriální encefalomyopatie, laktátové acidosy a „stroke-like" epizod; NMDAR – protilátky proti glutamátovým N-metyl-D-aspartátovým receptorům; POLG – mitochondriální DNK polymeráza gama; PCR – polymerázová řetezová reakce; VLCFA – skríning kyselin s velmi douhým řetězcem; VZV – varicella zoster virus

tilátky, protilátky proti cytoplazmě neurofilů, protilátky proti štítné žláze, protilátky proti DNA (anti-dsDNA), CRP, protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům, antityreoglobulin, protilátky proti endomysiu, chladové a tepelné aglutiníny.

3. **Neoplazie** – CT resp. MR hrudníku/břicha/pánve, UZ varlat, mamogram, cytologie likvoru, flow cytometrie likvoru.
4. **Metabolická etiologie** – hodnota laktátdehydrogenázy, jaterní funkce, elektrolyty, amoniak, skríning porfýrie. Hladiny vitaminů B_1, B_{12}, foláty, laktát, pyruvát, troponin; testy pro případné mitochondriální onemocnění – svalová biopsie a MR spektroskopie.
5. **Toxikologická etiologie** – benzodiazepiny, amfetaminy, kokain, fentanyl, alkohol, těžké kovy, extáze, syntetické kanabinoidy.
6. **Genetická etiologie** – spolupráce s genetikem. Zvážit – myoklonická epilepsie s potrhanými červenými svalovými vlákny, syndrom mitochondriální encefalomyopatie, laktátové acidózy a „stroke-like" epizod, mitochondriální DNK polymeráza gama, skríning kyselin s velmi douhým řetězcem. Zvážit také 24h sběr moči na hodnotu mědi a vyšetření ceruloplazminu.

Návod není dogmatický a dle našich klinických zkušeností jsou některá z doporučených testů NORSE Institutem v akutní fázi onemocnění diskutabilní a není možné je v podmínkách menších nemocnic provést. Také jejich interpretace v akutní fázi nemusí být vždy jednoznačná a pro diagnostickoterapeutický proces přínosná.

Přikládáme diagnostický manuál osvědčený na našem pracovišti. Máme za to, že cílem diagnostického postupu je nejen pokus o objasnění etiologie, ale především odhalení případné kontraindikace včasné imunoterapie. Základem je podrobná anamnéza, neurologické vyšetření, EEG/video EEG monitorace, MR mozku s kontrastní látkou, MRA a venografie. Další vyšetření jsou vypsána v tab. 1.

Tab. 2. Skóre Kryptogenní NORSE.

1.	NORSE vysoce rezistentní ke konvenční antiepileptické medikaci
2.	v předchorobí zdravý jedinec
3.	přítomnost zvýšené tělesné teploty nejasného původu
4.	absence psycho-behaviorálních prodromů a poruch paměti
5.	absence orofaciálních a končetinových dyskinéz
6.	symetrické DWI a nebo T2/FLAIR hyperintenzity
7.	absence dobře charakterizovaných neuronálních protilátek v séru a likvoru
8.	vyloučení jiných možných příčin nemoci

DWI – difuzí vážený obraz; FLAIR – fluid attenuated inversion recovery; NORSE – nově vzniklý refrakterní status epilepticus

Jako pomocný diagnostický nástroj k odlišení kryptogenního NORSE může sloužit tzv. kryptogenní-NORSE (cryptogenic-NORSE; C-NORSE) skóre (0–6 bodů), které je založeno na klinických charakteristikách – tab. 2. První dva body jsou podmínkou diagnózy. Etiologie NORSE je pravděpodobně kryptogenní, když pacient splňuje nejméně 5 z prvních 6 bodů [5].

Terapie NORSE

V léčbě NORSE je standardní antiepileptická medikace většinou neúspěšná. Také použití

proLékaře.cz | 9.5.2024

Tab. 3. Přehled používané imunoterapie a dávkování.

	Doporučovaná dávka	Kryptogénní FIRES (n = 225)		Kryptogénní NORSE (n = 101)	
		Počet léčených	Pozitivní efekt (pouze přechodný) (%)	Počet léčených	Pozitivní efekt (pouze přechodný) (%)
Léčba 1. linie					
kortikosteroidy	metylprednizolon i.v. 30 mg/kg/den (max 1 g/den) po 5 dní, následná konverze na prednizon p.o. 1 mg/kg/den na 6 týdnů	63	11 (17)	40	15 (38)
intravenózní imunoglobuliny	0,4 g/kg/den po 5 dní	94	5 (5)	17	5 (30)
plazmaferéza	5–10 cyklů dle tolerance a závažnosti klinického stavu	18	2 (11)	15	6 (40)
Léčba 2. linie					
cyklofosfamid	750 mg/m^2 1 x měsíčně, celkem 4–6 cyklů	1	0 (0)	0	
rituximab	4 x 375 mg/m^2 v týdenních intervalech nebo 2 × 750 mg/m^2 po 14 dnech	3	1 (33)	0	

FIRES – epileptický syndrom asociovaný s febrilním onemocněním; n – počet pacientů; NORSE – nově vzniklý refrakterní status epilepticus

celkových anestetik, vč. barbiturátů nepřináší ve většině případů (po jejich vysazení či snížení dávkování) terapeutický úspěch. Jako další terapeutická možnost se používá imunoterapie. Podmínky jejího nasazení, resp. načasování, délka terapie a dávkování však nejsou standardizovány. Obecně se autoři shodují, že nejdůležitější je její včasné zahájení (doporučováno do 10. dne od vzniku statu). To vede ke snížení nemocniční mortality a morbidity a také k příznivější dlouhodobé prognóze [3,4,12].

Jako imunoterapie první volby se doporučuje použití steroidů (pulzní dávkování metylprednizolonu), intravenózních imunoglobulinů nebo plazmaferéza. V imunoterapii druhé linie pak takrolimus, rituximab, cyklofosfamid. O efektivitě a bezpečnosti terapie 2. linie je nedostatek dostupných informací. Proto oficiální doporučení dávkování neexistuje. V tab. 3 přikládáme léčebné schéma používané na našem pracovišti. Dávkování prvoliniové imunoterapie je identické s oficiálním doporučením NORSE Institute. V tab. 3 uvádíme také používané dávkování u druholiniové terapie. Součástí tabulky jsou též údaje o efektivitě jednotlivých imunoterapeutických možností podle NORSE Institute. Slibnou terapeutickou možností je anakinra (neglykolyzovaný lidský antagonista receptoru pro IL-1; IL-1Ra). Její použití bylo publikováno v několika kazuistických sděleních, a zkušenosti jsou tudíž omezené [1,8].

V rámci nefarmakologické léčby v efektivitě dominuje jednoznačně ketogenní dieta. U FIRES je efektivní v 50 % a u NORSE asi u 60 % [1,2,12]. Ve srovnání s jinými nefarmakologickými možnostmi léčby je ketogenní dieta v akutní fázi onemocnění také nejdostupnější možnost. Její použití na základě našich klinických zkušeností u RSE jednoznačně doporučujeme. Z dalších nefarmakologických terapeutických strategií byly použity řízená hypotermie, hluboká mozková stimulace, implantace vagového stimulátoru a operační řešení (např. kalosotomie). Ve všech pracích se ale jedná o pozorování na malém počtu pacientů [1,4].

Komplikace a dlouhodobý outcome pacientů s NORSE

Dlouhodobý zdravotní stav po překonání NORSE je variabilní. Ve většině případů je u pacientů přítomno kognitivní postižení společně s epilepsií. Chronická encefalopatie se vyskytuje u 29–83 % pacientů. Mortalita se u NORSE pohybuje kolem 30 %. Rizikovými faktory pro horší průběh nemoci jsou nižší věk pacienta a potřebná délka terapeutického komatu s burst-suppression vzorcem v EEG (medián délky umělé plicní ventilace je podle práce Kantanena et al u RSE 6–11 dní, u pacientů s horší prognózou je časové rozmezí větší než u pacientů s příznivým outcomem) [10,13]. Prognóza FIRES je nepříznivá s těžkými neurologickými následky. Mortalita je přítomna u 1/5 pacientů [2].

Závěr

Etiologie epileptického statu se ve většině případů diagnostikuje standardizovaným protokolem (podrobná anamnéza, hematologické a biochemické testy krve, toxikologické vyšetření, strukturální zobrazení mozku a EEG). Přibližně u 20 % statů se příčina tímto základním diagnostickým protokolem neobjasní. Časné nalezení kauzality má dopad na terapeutický postup a prognózu pacienta [1].

Přesný diagnostický a terapeutický manuál v případě NORSE a FIRES prozatím neexistuje. NORSE Institute definuje extenzivní vyšetření, která mají sloužit jako doporučení [1,8].

V terapii selhávají standardní postupy léčby statu konvenčními antiepileptiky. Proto se přistupuje k časnému zahájení imunoterapie (prvoliniová – steroidy, intravenózní imunoglobuliny a plazmaferéza; a druholioniová – cyklofosfamid, rituximab), resp. nefarmakologické léčby – ketogenní dieta (především v případě FIRES), hypotermie, epileptochirurgie. Slibnou léčebnou možností je anakinra [1,5]. FIRES i NORSE jsou

proLékaře.cz | 9.5.2024

jednotky asociované s vysokou morbiditou a mortalitou.

Literatura

1. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): state of the art and perspectives. Epilepsia 2018; 59(4): 1–8. doi: 10.1111/epi.14022.

2. Marashly A, Lew S, Koop J. Successful surgical management of new onset refractory status epilepticus (NORSE) presenting with gelastic seizure in a 3 year old girl. Epilepsy Behav Case Rep 2017; 8: 18–26. doi: 10.1016/j.ebcr.2017.05.002.

3. Gaspard N, Brandon PF, Alvarez V et al. New-onset refractory status epilepticus. Etiology, clinical features, and outcome. Neurology 2015; 85(18): 1604–1613. doi: 10.1212/WNL.0000000000001940.

4. Gal CRE, Jumma O, Mohanraj R. Five cases of new onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome: Outcome with early immunotherapy. Seizure 2013; 22(3): 217–220. doi: 10.1016/j.seizure.2012.12.016.

5. Marečková I, Vojtěch Z, Procházka T et al. Případ de novo vzniklého super-refrakterního epileptického statu. Neurol Praxi 2015; 16(6): 366–369.

6. Lizuka T, Kanazawa N, Kaneko J et al. Cryptogenic NORSE. Its distinctive clinical features and response to immunotherapy. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2017; 4(6): e396. doi: 10.1212/NXI.0000000000000396.

7. Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. Ann Acad Med Singapore 2005; 34(7): 417–420.

8. NORSE Institute. Norse diagnostic checklist. [online]. Available from URL: https://static1.squarespace.com/static/56433eade4b0b66656c0301c/t/58b5dfa36b8f5b9a42283592/1488314276155/Annotated+NORSE+Diagnostic+Checklist+pdf.pdf .

9. van Baalen A, Hausler M, Plecko-Startinig B et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome without derectable autoantibodies and response to immunotherapy: a case series and discussion of epileptogenesis in FIRES. Neuropediatrics 2012; 43(4): 209–216. doi: 10.1055/s-0032-1323848.

10. Fox K, Wells ME, Tennison M et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a literature review and case study. Neuroradiogn J 2017; 57(3): 224–233. doi: 10.1080/21646821.2017.1355181.

11. Aulická Š, Aulický P, Česká K et al. Management konvulzivního status epilepticus v dětském věku. Aneste-ziol Intenziv Med. In press 2018.

12. Li J, Saldivar Ch, Maganti RK. Plasma exchange in cryptogenic new onset refractory status epilepticus. Seizure 2013; 22(1): 70–73. doi: 10.1016/j.seizure.2012.09.011.

13. Kantanen AM, Reinikainen M, Parvianen I et al. Long-term outcome of refractory status epilepticus in adults: a retrospectice population – based study. Epilepsy Research 2017; 133: 13–21. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.03.009.

Česká neurologická společnost ČLS JEP

Česká neurologická společnost (ČNS) je součástí České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (www.cls.cz).
Členem společnosti může stát lékař, farmaceut, případně jiný pracovník ve zdravotnictví a příbuzném oboru, který souhlasí s posláním a cíli ČLS JEP a zaváže se přispívat k jejich plnění. Každý může být členem více odborných společností.

Jak se stát členem ČNS?

- vyplňte přihlášku na webových stránkách ČNS www.czech-neuro.cz, registrovat se zároveň můžete také do jednotlivých sekcí ČNS
- po odeslání registrace získáte na e-mail potvrzení o úspěšném odeslání Vaší přihlášky
- schvalování žádostí o členství probíhá vždy na nejbližší výborové schůzi ČNS, o přijetí Vás bude informovat sekretariát ČNS (sekretariat@czech-neuro.cz)

Co vám členství v ČNS přinese?

- předplatné časopisu Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie
- pravidelný elektronický zpravodaj s novinkami
- zvýhodněné podmínky účastí na pravidelném neurologickém sjezdu a jiných akcích
- možnost zúčastnit se soutěže o nejlepší neurologické publikace

Změny údajů

V případě změny Vašich údajů (jména, adresy, telefonu, e-mailu apod.) ji, prosím, nahlaste členské evidenci sekretariátu ČNS sekretariat@czech-neuro.cz.
Změna bude nahlášena automaticky také vydavateli časopisu Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie a Centrální evidenci členů ČLS JEP.

proLékaře.cz | 9.5.2024

33. ČESKÝ A SLOVENSKÝ NEUROLOGICKÝ SJEZD

PRAHA, 27.–30. 11. 2019

POŘÁDAJÍCÍ SPOLEČNOSTI:
Česká neurologická společnost ČLS JEP
Slovenská neurologická společnost SLS

www.csns2019.cz

ORGANIZAČNÍ SEKRETARIÁT SJEZDU:
GUARANT International, spol. s r.o.
Na Pankráci 17, 140 21 Praha 4
Tel.: 284 001 444
Fax: 284 001 448
E-mail: csns2019@guarant.cz

proLékaře.cz | 9.5.2024

doi: 10.14735/amcsnn2018664

Efektivita jednostranné kochleární implantace u dospělých pacientů s těžkou poruchou sluchu

The efficacy of cochlear implantation in adult patients with profound hearing loss

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

B. Gál[1], J. Rottenberg[1], T. Talach[1], M. Veselý[1], Z. Kadaňka Jr.[2], E. Kadaňková[2], I. Horová[3], M. Budíková[3], R. Kostřica[1], J. Hložek[1]

[1] Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF MU a FN u sv. Anny v Brně
[2] Neurologická klinika LF MU a FN Brno
[3] Ústav matematiky a fyziky, PřF MU Brno

MUDr. Zdeněk Kadaňka Jr.
Neurologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: kadanka.zdenek2@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 24. 9. 2018
Přijato do tisku: 5. 11. 2018

Souhrn

Cíl: Cílem studie bylo vyhodnocení efektu jednostranné kochleární implantace s přímou stimulací VIII. hlavového nervu u dospělých jedinců s těžkou percepční poruchou sluchu, se zaměřením na parametry tónové audiometrie a percepce řeči pomocí slovní audiometrie. *Soubor a metodika:* Retrospektivní analýza souboru pacientů, u kterých byla provedena jednostranná kochleární implantace na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ve FN u svaté Anny v Brně v období 1/2012–12/2017. Počet pacientů n = 68, mužů 29 (43 %), průměrný věk 44 (18–87) let. *Výsledky:* Tónová audiometrie – předoperační průměrná tónová ztráta (pure tone average; PTA) 101,1 ± 10,8 dB HL, pooperační PTA 40,1 ± 8,4 dB HL, průměrný rozdíl PTA před operací a po ní 60,9 ± 14,4 dB HL (p < 0,01). Slovní audiometrie (SA) – předoperační průměrná hodnota maximální srozumitelnosti řeči 8,4 ± 14,4 %; průměrná pooperační hodnota SA 56,5 ± 19,4 %, průměrná hodnota zlepšení SA předoperačně a pooperačně 48,1 ± 22,1 % (p < 0,01). Pooperační Nottinghamská škála schopnosti komunikace – 15 (22,1 %) pacientů dosáhlo stupně 7; 25 (36,8 %) pacientů dosáhlo stupně 6; 16 (23,5 %) pacientů dosáhlo stupně 5; 9 (13,2 %) pacientů dosáhlo stupně 4; 2 (2,9 %) pacienti dosáhli stupně 3; 1 (1,5 %) pacient dosáhl stupně 2. Hodnocení efektu kochleární implantace pro pacienty rozdělené dle věku v době operace (≤ 50 let, 51–65 let, > 65 let) – neprokázán signifikantní rozdíl PTA a srozumitelnosti řeči při SA pro tři skupiny dle věku (p > 0,05). *Závěr:* U postlingválně ohluchlých pacientů, u nichž již není přínosná kompenzace sluchadlem, představuje kochleární implantace s přímou stimulací sluchového nervu vysoce efektivní možnost korekce sluchové funkce. Jednostranná kochleární implantace vede k signifikantnímu zlepšení diskriminace řeči a verbální komunikace bez odezírání, což představuje významný benefit pro kvalitu života implantovaných pacientů. Současně nebylo prokázáno zhoršení efektivity implantace v závislosti na věku v době operace.

Abstract

Aim: The study objective was to evaluate the effect of unilateral cochlear implantation with direct stimulation of the VIIIth cranial nerve in adult patients, with profound perceptive hearing loss, with an emphasis on parameters of pure tone audiometry and speech intelligibility using speech audiometry. *Materials and methods:* A retrospective analysis of patients with unilateral cochlear implantation at the Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery during the period 1/2012–12/2017. The number of patients n = 68, men = 29 (43%), and mean age 44 (18–87) years. *Results:* Pure tone audiometry – preoperative mean pure tone average (PTA) 101.1 ± 10.8 dB HL, postoperative mean PTA 40.1 ± 8.4 dB HL, mean PTA difference before and after surgery 60.9 ± 14.4 dB HL (p < 0.01). Speech audiometry (SA) – preoperative mean value of maximum speech intelligibility 8.4 ± 14.4%; postoperative mean SA 56.5 ± 19.4%, mean SA improvement before and after surgery 48.1 ± 22.1%; (p < 0.01). Postoperative Nottingham scale – 15 (22.1%) patients achieved grade 7, 25 (36.8%) patients achieved grade 6, 16 (23.5%) patients achieved grade 5, 9 (13.2%) patients achieved grade 4, 2 (2.9%) patients achieved grade 3, and 1 (1.5%) patient achieved grade 2. The age factor did not reveal any significant difference for functional outcome of surgery (the patient groups ≤ 50 years, 51–65 years, > 65 years) – no significant differences in PTA and speech intelligibility for SA among all age groups (p > 0.05) was observed. *Conclusion:* In post-lingual deaf patients who no longer benefit from hearing aid fitting, the cochlear implantation with direct stimulation of the auditory nerve is a highly effective method of correcting hearing function. A significant improvement in speech discrimination and verbal communication without latency, representing a substantial benefit for the quality of life of implanted patients, is achieved by unilateral cochlear implantation. Concurrently, no evidence of dependence was found between age at the time of surgery and postoperative outcome.

Klíčová slova

nedoslýchavost – průměrná tónová ztráta – hladina srozumitelnosti řeči – jednostranná kochleární implantace

Key words

hearing loss – pure tone average – speech recognition threshold – unilateral cochlear implantation

proLékaře.cz | 9.5.2024

Úvod

Těžká nedoslýchavost je závažný symptom, který bez adekvátní korekce vážně narušuje mezilidskou komunikaci a nezřídka vede k nežádoucí psychosociální izolaci. Kochleární implantace (KI) představuje v současné době jedinou efektivní možnost řešení těžké poruchy sluchu, u níž již není účinná korekce sluchadly. Kochleární implantát je elektronický systém, který umožňuje přímou stimulaci nervových buněk sluchového nervu a nahrazuje tak funkci postiženého ucha. Princip přímé elektrické stimulace sluchového nervu odlišuje KI od běžných sluchadel, která přijímaný zvukový podnět pouze zesilují. První KI byla v ČR provedena v roce 1987 v Praze a pražské centrum bylo po dlouhou dobu jediné implantační pracoviště [1]. V roce 2012 zahájilo činnost druhé implantační centrum v Brně na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku (KOCHHK) FN u sv. Anny. Cílem studie bylo vyhodnocení efektu jednostranné KI u dospělých pacientů se zaměřením na parametry tónové audiometrie, srozumitelnosti řeči při slovní audiometrii (SA) a další faktory spojené s efektivitou implantace.

Soubor a metodika

Retrospektivní analýza souboru pacientů, u kterých byla provedena jednostranná KI na KOCHHK v období 1/2012-12/2017.

Celkový počet pacientů 68, 29 (43 %) mužů, 39 (57 %) žen, průměrný věk 44 (18–87) let.

Sledované parametry – věk, pohlaví, typ kochleárního implantátu, hodnoty předoperační a pooperační tónové a SA, pooperační hodnocení Nottinghamské škály.

Audiometrické hodnocení

Průměrná tónová ztráta (pure tone average; PTA) – průměrná hodnota hladiny sluchu při tónové audiometrii na 500, 1 000, 2 000 a 4 000 Hz. Předoperační údaje byly získány klasickou tónovou audiometrií, pouze v případě její neproveditelnosti byla využita data z objektivní audiometrie. Pooperační měření PTA probíhalo v audiometrické komoře ve volném poli ze vzdálenosti 1 m (úhel 0°) s aktivním systémem kochleárního implantátu 6 měsíců po operaci.

Slovní audiometrie byla vyšetřena ve volném poli se stanovením procentuální hodnoty maximální dosažené srozumitelnosti řeči z volného pole bez ohledu na intenzitu stimulů. K vyšetření bylo použito standardizované sestavy slov vypracované Seemanem v roce 1960 [2]. Pooperační vyšetření SA s aktivním systémem kochleárního implantátu bylo hodnoceno 6 měsíců po operaci.

Stupeň komunikačních schopností byl zaznamenán pooperačně dle Nottinghamské škály. Hodnocení: 0 – nevnímá žádné zvuky, 1 – reaguje na zvuky, 2 – reaguje na zvuky řeči, 3 – rozlišuje okolní zvuky, 4 – rozlišuje některé zvuky řeči; u stupně 5, 6 a 7 jde o schopnost komunikace bez odezírání, 5 – rozumí běžným frázím bez odezírání, 6 – rozumí běžné konverzaci bez odezírání, 7 – komunikace po telefonu.

Indikace kochleární implantace

Výběr kandidátů KI byl prováděn v souladu s platnými indikačními kritérii pro implantovatelné sluchové pomůcky České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP [3]. Při posuzování indikace KI byly brány do úvahy i doporučení výrobců implantátů i registrujících autorit (Food and Drug Administration, European Medicines Agency) [4,5]. Jednostranná KI byla indikována u dospělých pacientů ≥ 18 let s oboustrannou postlingvální percepční ztrátou sluchu oboustranně, průměrnou hodnotou PTA nad 85 dB HL a diskriminací z otevřeného souboru při SA s optimálně nastaveným sluchadlem do 40 %. Postlingvální sluchovou poruchou se rozumí náhlá nebo postupně vznikající sluchová ztráta po dokončení vývoje řeči. Při splnění audiologických kritérií kandidát KI absolvoval baterii standardizovaných multidisciplinárních vyšetření: logopedii, psychologii, neurologii, CT/vysoké rozlišení CT spánkové kosti.

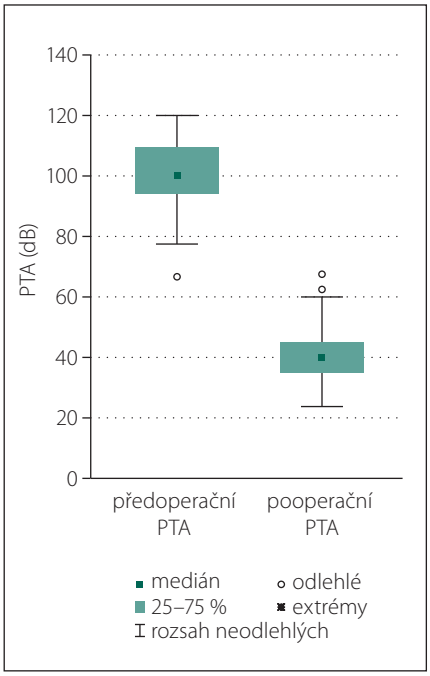
Kochleární implantace

Kochleární implantace byly provedeny v celkové anestezii standardizovanou technikou – retroaurikulární přístup, antromastoidektomie, zadní tympanotomie, kochleostomie, umístění těla implantátu do podkožní kapsy ve spánkové oblasti, intrakochleární inzerce elektrod implantátu, peroperační měření neutral response telemetry, sutura rány. Typ implantačního systému – Med-El Concerto, Synchrony (Med-El, Innsbruck, Rakousko) u 66 (97 %) pacientů, Cochlear Nucleus 6 (Cohlear AG, Macquarie University, NSW, Austrálie) u 2 (3 %) pacientů. Délka hospitalizace byla při nekomplikovaném průběhu 7–10 dnů. První zapojení implantátu proběhlo 4–6 týdnů po operaci. Následovalo pravidelné programování a nastavování implantátu ve spolupráci klinického inženýra, foniatra a logopeda. Šest měsíců po operaci a následně min. 1× ročně se provádělo v implantačním centru hodnocení stavu sluchu, srozumitelnosti řeči a komunikačních schopností (PTA, SA, Nottinghamská škála).

Tab. 1. Číselné charakteristiky PTA.

Sledovaná veličina	n	x̄	95% CI	medián	SD	rozpětí
předoperační PTA (dB)	68	101,1	98,34; 103,7	100,0	10,8	53,3
pooperační PTA (dB)	68	40,1	38,1; 42,2	40,0	8,4	43,8
rozdíl PTA (dB)	68	60,9	57,5; 64,4	61,9	14,4	83,3

CI – interval spolehlivosti; PTA – průměrná tónová ztráta; SD – standardní odchylka; x̄ – průměr



Obr. 1. Krabicové diagramy před- a pooperačního PTA.
PTA – průměrná tónová ztráta
Fig. 1. Boxplots of PTA pre- and postoperatively.
PTA – pure tone average

proLékaře.cz | 9.5.2024

Tab. 2. Číselné charakteristiky pro SA.

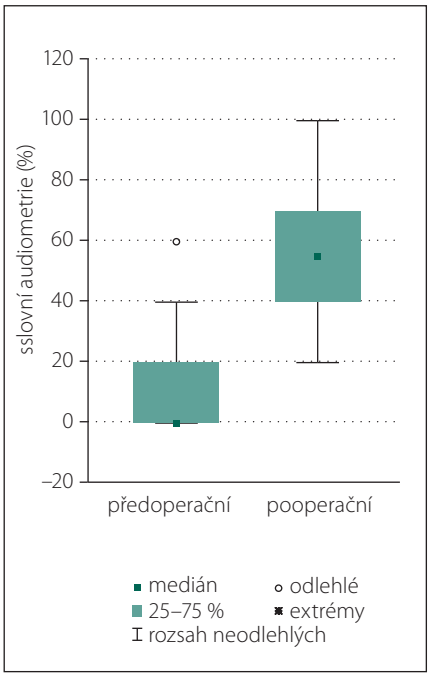
Sledovaná veličina	n	x̄	95% CI	medián	SD	rozpětí
předoperační SA (%)	68	8,4	4,9; 11,9	0,0	14,4	60,0
pooperační SA (%)	68	56,5	51,8; 61,2	55,0	19,4	80,0
rozdíl SA (%)	68	–48,1	–53,4; –42,9	–50,0	22,1	120,0

CI – interval spolehlivosti; SA – slovní audiometrie; SD – standardní odchylka; x̄ – průměr

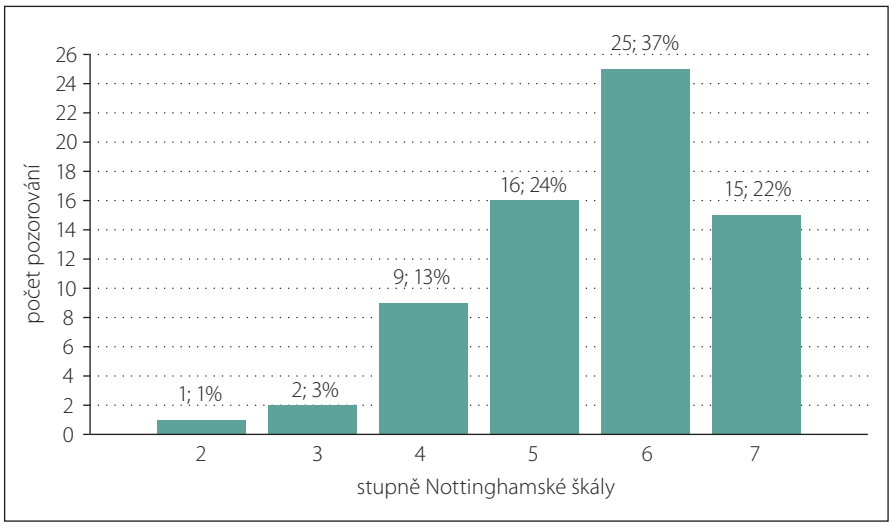
Tab. 3. Tabulka četností kategorií NŠ.

Stupně NŠ	Četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost (%)	Kumulativní relativní četnost (%)
2	1	1	1,5	1,5
3	2	3	2,9	4,4
4	9	12	13,2	17,6
5	16	28	23,5	41,2
6	25	53	36,8	77,9
7	15	68	22,1	100,0

NŠ – Nottinghamská škála



Obr. 2. Krabicové diagramy před- a pooperační slovní audiometrie.
Fig. 2. Boxplots of speech audiometry pre- and postoperatively.



Obr. 3. Sloupkový diagram absolutních a relativních četností stupňů Nottinghamské škály.
Fig. 3. Bar chart of absolute and relative frequency of degrees of Nottingham scale.

Statistická metodika

Statistické zpracování bylo provedeno ve spolupráci s Ústavem matematiky a statistiky PřF MU v Brně. Srovnání předoperační a pooperační PTA a SA bylo realizováno pomocí jednovýběrového t-testu. Analýza vztahu věku a výsledků KI byla provedena s použitím jednofaktorové analýzy rozptylu. Analýza anamnestických dat délky poruchy sluchu a její předoperační korekce sluchadly byla hodnocena pomocí dvouvýběrového t-testu se samostatnými odhady rozptylů. Stupeň komunikačních schopností po KI na základě Nottinghamské škály je znázorněn pomocí tabulky rozložení četností a pomocí sloupkového diagramu.

Výsledky

Srovnání předoperační a pooperační tónové audiometrie

Nulová hypotéza – střední hodnota rozdílu PTA před operací a po operaci se nemění. Pravostranná alternativní hypotéza – střední hodnota rozdílu PTA před operací a po operaci je kladná. Jednovýběrový t-test poskytl p hodnotu blízkou 0, tedy s rizikem omylu nejvýše 5 % se prokázalo, že střední hodnota pooperační PTA je nižší než střední hodnota předoperační PTA.

Předoperační průměrná PTA 101,1 ± 10,8 dB HL, pooperační průměrná PTA 40,1 ± 8,4 dB HL, průměrný rozdíl PTA před operací a po ní 60,9 dB HL ± 14,4 dB HL ($p < 0,01$) (tab. 1, obr. 1).

Srovnání předoperační a pooperační slovní audiometrie

Nulová hypotéza – střední hodnota rozdílu SA před operací a po operaci je nulová. Levostranná alternativní hypotéza – střední hodnota rozdílu SA před operací a po operaci je záporná. Jednovýběrový t-test poskytl p hodnotu blízkou 0, tedy s rizikem omylu nejvýše 5 % se prokázalo, že střední hodnota pooperační SA je vyšší než střední hodnota předoperační SA. U naprosté většiny pacientů došlo k signifikantnímu zlepšení maximální srozumitelnosti při SA z volného pole.

Průměrná předoperační hodnota SA 8,4 ± 14,4 %, průměrná pooperační hodnota SA 56,5 ± 19,4 %, průměrná hodnota zlepšení předoperačně a pooperačně 48,1 ± 22,1 % ($p < 0,01$). U jednoho pacienta nedošlo k zaznamenatelné změně

proLékaře.cz | 9.5.2024

Tab. 4. Číselné charakteristiky tónové (PTA) a slovní (SA) pooperační audiometrie pro pacienty rozdělené dle věku.

Sledovaná veličina	n	x̄	95% CI	medián	SD	rozpětí
pooperační PTA, věk věk ≤ 50 (dB)	26	38,7	35,0; 42,3	36,3	9,0	43,8
pooperační PTA, věk (51–65) (dB)	25	41,7	38,6; 44,8	42,5	7,5	35,0
pooperační PTA, věk > 65 (dB)	17	40,1	35,6; 44,5	41,3	8,6	36,3
pooperační SA, věk ≤ 50 (%)	26	61,5	53,3; 69,8	60,0	20,3	70,0
pooperační SA, věk (51–65) (%)	25	55,6	47,9; 63,3	60,0	18,7	80,0
pooperační SA, věk > 65 (%)	17	50,0	4,9; 59,1	50,0	17,7	60,0

CI – interval spolehlivosti; PTA – průměrná tónová ztráta; SA – slovní audiometrie; SD – standardní odchylka; x̄ – průměr

SA a u jednoho pacienta došlo po operaci ke zhoršení maximální srozumitelnosti při SA o 20 % (tab. 2, obr. 2).

Hodnocení stupně komunikačních schopností dle Nottinghamské škály

Stupně 5–7 Nottinghamské škály, tedy schopnosti komunikace bez odezírání, bylo dosaženo u 56 (82,4 %) pacientů, stupně 7 (komunikuje po telefonu) u 15 (22,1 %) pacientů, stupně 6 (rozumí běžné konverzaci bez odezírání) u 25 (36,8 %) pacientů, stupně 5 (rozumí běžným frázím bez odezírání) u 16 (23,5 %) pacientů, stupně 4 (diskriminuje zvuky řeči bez odezírání) u 9 pacientů (13,2 %), stupně 3 (identifikuje zvuky řeči) u 2 (2,9 %) pacientů a stupně 2 u 1 (1,5 %) pacienta (tab. 3, obr. 3).

Hodnocení výsledku kochleární implantace pro pacienty rozdělené dle věku v době operace

Hodnocené skupiny: 1. skupina – pacienti ≤ 50 let; 2. skupina – pacienti 51–65 let; 3. skupina – pacienti ve věku > 65 let.

Hodnocení tónové audiometrie

Nulová hypotéza – pro dané tři skupiny pacientů jsou střední hodnoty pooperační PTA stejné. Alternativní hypotéza – pro dané tři skupiny pacientů jsou střední hodnoty pooperační PTA různé. U 1. skupiny pacientů (≤ 50 let) pooperační průměrná hodnota PTA 38,7 ± 9,0 dB HL, u 2. skupiny (51–65 let): PTA 41,7 ± 7,5 dB HL, u 3. skupiny (> 65 let) PTA 40,1 ± 8,6 dB HL. Jednofaktorová analýza rozptylu poskytla p hodnotu rovnu 0,4366, tedy na hladině významnosti 0,05 nezamítáme nulovou hypotézu. Nepodařilo se prokázat, že by se lišily střední hodnoty pooperační tónové audiometrie pro tři skupiny pacientů rozlišených dle věku (tab. 4).

Hodnocení slovní audiometrie

Nulová hypotéza – pro dané tři skupiny pacientů jsou střední hodnoty pooperační SA stejné. Alternativní hypotéza – pro dané tři skupiny pacientů jsou střední hodnoty pooperační SA různé. U 1. skupiny pacientů (≤ 50 let) pooperační průměrná hodnota SA 61,5 ± 20,3 %, u 2. skupiny (51–65 let) SA 55,6 ± 18,7 %, u 3. skupiny (> 65 let) SA 50,0 ± 17,7 %. Jednofaktorová analýza rozptylu poskytla p hodnotu rovnu 0,1838, tedy na hladině významnosti 0,05 nezamítáme nulovou hypotézu. Nepodařilo se prokázat, že by se lišily střední hodnoty pooperační SA pro tři skupiny pacientů rozlišených dle věku (tab. 4).

Diskuze

Nedoslýchavost je symptom výrazně omezující kvalitu života nemocného. Dle WHO celosvětově trpí nedoslýchavostí 538 milionů lidí [6]. Prevalence nedoslýchavosti se výrazně zvyšuje s věkem. Ve věkových kategoriích 35–44 let nedoslýchá 6 % populace, v kategorii 45–54 let 11 % populace, v kategorii 55–64 let 25 % populace a v kategorii 65–84 let 43 % populace [7]. Náš sledovaný soubor je zaměřen na skupinu dospělých pacientů s těžkým stupněm sluchového postižení s průměrným prahem sluchu nad 85 dB, u kterých již nebyla možná korekce sluchu sluchadlem. Jediná účinná terapeutická možnost je KI. Léčba nejzávažnějších sluchových poruch touto metodou představuje ve vyspělých zemích standardní a efektivní léčebnou modalitu, která má při správné indikaci a provedení zásadní přínos pro zlepšení sluchové funkce pacientů a kvality života [3]. V ČR byly do roku 2011 prováděny KI v pražském implantačním centru ve FN Motol [1,8]. Z důvodu potřeby zajistit pro pacienty z moravského regionu místně dostupnou péči bylo v roce 2012 otevřeno centrum KI na KOCHHK ve FN u svaté Anny v Brně, které brzy spojilo své síly s Klinikou dětské ORL FN Brno. Tím vznikl společný projekt obou brněnských fakultních nemocnic zajišťující péči jak o dospělé, tak o dětské pacienty. Na KOCHHK byla do konce roku 2017 provedena implantace u 70 dospělých pacientů, přičemž výrazně převažují jednostranné KI (68 pacientů). Tento fakt je dán striktními pravidly úhrad ze strany zdravotních pojišťoven v ČR. Dle doposud platných kritérií je pro dospělého pacienta s postlingvální oboustrannou percepční ztrátou sluchu a průměrnou hodnotou PTA nad 85 dB HL hrazena z veřejného zdravotního pojištění jednostranná implantace [5]. Ve vyspělých zemích je v současné době jednoznačný trend k bilaterální stimulaci a provedení oboustranné implantace. Bilaterální KI vede ke zlepšení schopnosti směrové lokalizace zvuku, lepšího porozumění řeči v hlučném prostředí a signifikantnímu zvýšení kvality života [9,10]. V ČR je oboustranná KI hrazena u dětí do 5 let věku. V tomto ohledu jsou vedena jednání odborné společnosti s plátci zdravotního pojištění o prosazení rozšíření úhrady bilaterální KI i u dospělých pacientů.

V našem souboru pacientů výrazně převažují implantační systémy Med-EL. Tato skutečnost je dána nejpříznivější situací z pohledu nákladové rentability. Jednalo se v naprosté většině o systémy Concerto a od r. 2015 systém Synchrony s multikanálovými elektrodami. V ČR jsou mimo implantáty firmy Med-El schváleny implantační systémy dalších dvou společností – Cochlear a Advanced Bionic.

V audiologické analýze hodnocení efektivity jednostranně implantovaných dospělých pacientů jsme použili standardizovanou metodiku komparace předoperační i pooperační PTA a procentuální hodnoty maximální dosažené srozumitelnosti řeči při SA z volného pole [2]. V obou sledovaných parametrech byl prokázán signifikantní benefit, zlepšení průměrné PTA před operací a po ní 101,1 ± 10,8 vs. 40,1 ± 8,4 dB HL ($p < 0,01$) a zlepšení srozumitelnosti při SA před a pooperačně 8,4 ± 14,4 % vs. 56,5 ± 19,4 % ($p < 0,01$). Explicitní srovnání audiometrické efektivity je ztěžováno rozdílnými indikačními kritérii KI ve vyspělých ze-

proLékaře.cz | 9.5.2024

mích, různě definovanými metodikami audiometrického hodnocení a v neposlední řadě využitím odlišných testů SA. Naše výsledky jsou ve shodě s většinou dosud publikovaných studií a prokazují jednoznačnou efektivitu implantace. Ve studii z Minnesoty (33 pacientů) 14 vs. 54 % při použití CID sentence test [11], ve studii z Tennessee (27 pacientů) 5,4 vs. 66 % při využití Hearing In Noise Test [12], ve studii z Antverp 5–7 vs. 47–68 % v závislosti na různých věkových skupinách (při využití NVA phoneme score) [13]. Z domácích literárních zdrojů byla prezentována pooperační PTA 44,4 dB a průměrná maximální hodnota srozumitelnosti při SA 63,3 % v souboru implantovaných dospělých pacientů v pražském centru FN Motol v letech 2000–2004 [8]. Z výsledků hodnocení komunikačních schopností dle Nottinghamské škály je patrné, že pooperačně bylo dosaženo schopnosti komunikace bez nutnosti odezírání u 56 pacientů (82,4 %). I tento parametr dokládá, že KI umožňuje u pacientů s těžkým postižením sluchu a ztrátou porozumění řeči návrat do verbálního způsobu komunikace, zlepšuje úroveň komunikace, a tím i kvalitu života.

Vliv věku na úspěšnost implantace je v literatuře stále diskutovaná otázka. Naše studie je v souladu s většinou prací, které se zaměřily na korelaci věku a pooperační úrovně srozumitelnosti při SA a jednoznačně neprokázaly hypotézu, že se stoupajícím věkem klesá efektivita KI [14,15]. Určitou hranicí je seniorský věk nad 65 let, který je považován za potenciální rizikový faktor. Vysvětlením může být, že v seniorském věku klesá schopnost kognitivních funkcí potřebných pro sluchové zpracování a dekódování signálů z kochleárního implantátu [16,17]. V našem souboru nebyl tento vztah prokázán, nicméně dle výsledků srozumitelnosti při SA je patrný nižší medián maximální srozumitelnosti u pacientů do 65 let (50 %) než u skupin pacientů nižších věkových kategorií (60 %).

Závěr

Prezentované výsledky brněnského centra KI dokazují, že u pacientů s postlingválně vzniklou poruchou sluchu, u kterých již není přínosná kompenzace sluchadlem, představuje KI s přímou stimulací sluchového nervu vysoce efektivní možnost zlepšení sluchové funkce, zlepšení diskriminace řeči a verbální komunikace bez odezírání, což představuje významný benefit pro kvalitu života postižených pacientů. Současně nebylo prokázáno zhoršení efektivity implantace v závislosti na věku v době operace.

Literatura

1. Betka J, Valvoda M, Hruby J et al. Surgical procedure and results of implantation of the Czech cochlear neuroprosthesis. Czech Med 1990; 13(2–3): 124–130.

2. Dlouhá O, Novák A, Vokřál J. Česká slovní audiometrie – vývoj nových testů. Otorinolaryng a Foniat 2008; 57(4): 195–200.

3. Výbor ČSORLCHHK ČLS JEP. Indikační kritéria pro implantovatelné sluchové pomůcky [online]. Dostupné z URL: http://www.otorinolaryngologie.cz/dokumenty/indikace.pdf

4. Raman G, Lee J, Chung M et al. Effectiveness of cochlear implants in adults with sensorineural hearing loss. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality 2011.

5. European Consensus Statement on cochlear implant failures and explantations. Otol Neurotol 2005; 26(6): 1097–1099.

6. Stevens G, Flaxman S, Brunskill E et al. Global and regional hearing impairment prevalence: an analysis of 42 studies in 29 countries. Eur J Public Health 2013; 23(1): 146–152. doi: 10.1093/eurpub/ckr176.

7. Nash SD, Cruickshanks KJ, Klein R et al. The prevalence of hearing impairment and associated risk factors: the Beaver Dam Offspring Study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 137(5): 432–439. doi: 10.1001/archoto.2011.15.

8. Černý L, Skřivan J. Kochleární a kmenová implantace u dospělých – výsledky. Otorinolaryng a Foniat 2007; 56(4): 191–194.

9. Smulders YE, van Zon A, Stegeman I et al. Comparison of bilateral and unilateral cochlear implantation in adults: a randomized clinical trial. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2016; 142(3): 249–256. doi: 10.1001/jamaoto.2015.3305.

10. Bichey BG, Miyamoto RT. Outcomes in bilateral cochlear implantation. Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 138(5): 655–661. doi: 10.1016/j.otohns.2007.12.020.

11. Djalilian HR, King TA, Smith SL et al. Cochlear implantation in the elderly: results and quality-of-life assessment. Ann Otol Rhinol Laryngol 2002; 111(10): 890–895. doi: 10.1177/000348940211101005.

12. Cohen SM, Labadie RF, Dietrich MS et al. Quality of life in hearing-impaired adults: the role of cochlear implants and hearing aids. Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 131(4): 413–422. doi: 10.1016/j.otohns.2004.03.026.

13. Vermeire K, Brokx PL, Wuyts FL et al. Quality of life benefit from cochlear implantation in the elderly. Otol Neurotol 2005; 26(2): 88–95.

14. Hawthorne G, Hogan A, Giles E et al. Evaluating the health-related quality of life effects of cochlear implants: a prospective study of an adult cochlear implant program. Int J Audiol 2004; 43(4): 183–192.

15. Francis HW, Yeagle JD, Brightwell T et al. Central effects of residual hearing: Implications for choice of ear for cochlear implantation. Laryngoscope 2004; 114(10): 1747–1752. doi: 10.1097/00005537-200410000-00013.

16. Tun PA, McCoy S, Wingfield A. Aging, hearing acuity, and the attentional costs of effortful listening. Psychol Aging 2009; 24(3): 761–766. doi: 10.1037/a0014802.

17. Salthouse TA. Aging and measures of processing speed. Biol Psychol 2000; 54(1–3): 35–54.

proLékaře.cz | 9.5.2024

doi: 10.14735/amcsnn2018669

Klinické výsledky krčnej diskektómie a fúzie ukotvenou klietkou – prospektívna štúdia so sledovaním 24 mesiacov

Clinical results of cervical discectomy and fusion with anchored cage – prospective study with a 24-month follow-up

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

R. Opšenák, B. Kolarovszki, M. Benčo, R. Richterová, P. Snopko, M. Hanko, K. Varga

Neurochirurgická klinika
JLF UK a UN Martin

✉
MUDr. René Opšenák, PhD.
Neurochirurgická klinika
JLF UK a UN Martin
Kollárova 2
036 59 Martin
Slovensko
e-mail: opsenak@gmail.com

Přijato k recenzi: 19. 6. 2018
Přijato do tisku: 14. 9. 2018

Súhrn

Úvod: Predná krčná diskektómia a fúzia (anterior cervical discectomy and fusion; ACDF) s použitím ukotvenej medzistavcovej klietky predstavuje alternatívu k použitiu klietky istenej konvenčnou dlahou. *Súbor a metodika:* Prospektívna monocentrická štúdia so sledovaním 24 mesiacov. Do štúdie bolo zaradených 61 pacientov, ktorí podstúpili 1- alebo 2-úrovňovú prednú krčnú diskektómiu a implantáciu ukotvenej klietky Zero Profile Variable Angle® (DePuy Synthes, Oberdorf, Švajčiarsko) v období od mája 2013 do apríla 2015. Efekt chirurgickej liečby bol hodnotený pomocou vizuálnej analógovej škály, Odomovými kritériami a indexom postihnutia krku. Pooperačne bola sledovaná incidencia intersomatickej fúzie a komplikácie vo vzťahu k operačnému prístupu a k implantátu. *Výsledky:* Po ACDF nastali pokles intenzity bolestí šije a horných končatín a zlepšenie kvality života pacientov. Rizikovými faktormi pre nedostatočný efekt operačnej liečby boli ženské pohlavie a vek do 55 rokov. Incidencia intersomatickej fúzie v období 12 mesiacov bola na úrovni 93 %. Incidencia komplikácií vo vzťahu k operačnému prístupu sa nelíšila od iných štúdií. Nulový profil implantátu nepredstavoval preventívny faktor pre incidenciu dysfágie. Rizikovým faktorom pre incidenciu pooperačnej dysfágie bola preexistujúca dysfágia. Dislokácia alebo zlomenie implantátu neboli zaznamenané. Preventívny efekt stabilizácie klietky dvoma fixačnými skrutkami na zanorenie implantátu sa nepotvrdil. Osteoporóza bola rizikovým faktorom pre zanorenie klietky. Zanorenie klietky nemalo významný vplyv na efekt operačnej liečby a incidenciu intersomatickej fúzie. *Záver:* Ukotvená klietka Zero Profile Variable Angle® je bezpečný implantát s dobrými výsledkami operačnej liečby. Nulový profil implantátu nepodmieňuje nižšiu incidenciu pooperačnej dysfágie. Stabilizácia klietky v intervertebrálnom priestore nemá preventívny vplyv na jej zanorenie, ktoré však nemá vplyv na efekt operačnej liečby.

Kľúčové slová
predná krčná diskektómia – komplikácie – dysfágia – intersomatická fúzia – zanorenie klietky

Key words
anterior cervical discectomy – complications – dysphagia – intersomatic fusion – cage subsidence

Úvod

Predná krčná diskektómia a fúzia (anterior cervical discectomy and fusion; ACDF) patrí medzi najčastejšie operačné výkony indikované pre degeneratívne ochorenie krčnej chrbtice. Výsledky operačnej liečby sa u jednotlivých pacientov líšia a môžu závisieť od mnohých faktorov. Novými implantátmi určenými pre indukciu artrodézy sú klietky s integrovanou dlahou. Nespornou výhodou uvedeného dizajnu klietky je zachovanie nulového profilu implantátu (vlastný implantát neprominuje pred úroveň predných plôch tiel priľahlých stavcov) pri zachovanej bezpečnej stabilite implantátu v medzi-

proLékaře.cz | 9.5.2024

Abstract

Introduction: Anterior cervical discectomy and fusion (ACDF) using an anchored intervertebral cage represents an alternative to the use of a cage fixed by a conventional plate. *Patients and methods:* Prospective single-center study with a 24-month follow-up. Sixty-one patients who underwent a 1- or 2-level anterior cervical discectomy with implantation of an anchored cage Zero Profile Variable Angle® (DePuy Synthes, Oberdorf, Switzerland) from May 2013 to April 2015 were included in this study. The results of the surgical treatment were evaluated using a visual analogue scale, Odom's criteria and neck disability index. Incidence of the intersomatic fusion and complications related to the surgical approach and implant type were assessed postoperatively. *Results:* After the ACDF, there was a decrease in neck and upper-limb pain intensity and an improvement of the patients' life quality. Female gender and age below 55 years were identified as risk factors for inadequate effect of the operative treatment. The incidence of intersomatic fusion after 12 months was at 93%. The incidence of complications related to the surgical approach did not differ from other studies. The implant's zero profile did not act as a preventive factor against postoperative dysphagia. A presence of preexisting dysphagia was a risk factor for incidence of postoperative dysphagia. Neither dislocation nor breakdown of the impant was recorded. The preventive effect against cage subsidence using its stabilisation by two fixating screws was not confirmed. Osteoporosis posed a risk factor for subsidence of the cage. The cage subsidence did not have a significant influence on the efficiency of the surgical treatment or on the incidence of intersomatic fusion. *Conclusion:* The Zero Profile Variable Angle® anchored cage is a safe implant providing favourable results of surgical treatment. The implant's zero profile does not reduce the incidence of postoperative dysphagia. Stabilisation of the cage in the intervertebral space has no preventive influence against its subsidence which, however, has no influence on the efficiency of the surgical treatment.

stavcovom priestore. Dizajn klietky predpokladá elimináciu nevýhod konvenčnej krčnej dlahy a zachováva jej prednosti. Medzi udávané výhody ukotvených klietok patrí zníženie výskytu a závažnosti pooperačnej dysfágie, zníženie traumatizácie mäkkých tkanív v dôsledku redukcie operačného prístupu, redukcia pooperačných adhézií a tiež prevencia osifikácie priľahlých segmentov (indukcia tvorby ventrálneho osteofytu priľahlého segmentu v dôsledku iritácie dlahou). Výhodné je ich použitie pri ošetrení degeneratívnych zmien segmentu priľahlého k primárne prevedenej ACDF pomocou konvenčnej dlahy, pretože nie je nutné jej odstránenie. Rovnako je vhodné ich použitie pri hybridných implantáciach v kombinácii s totálnou artroplastikou.

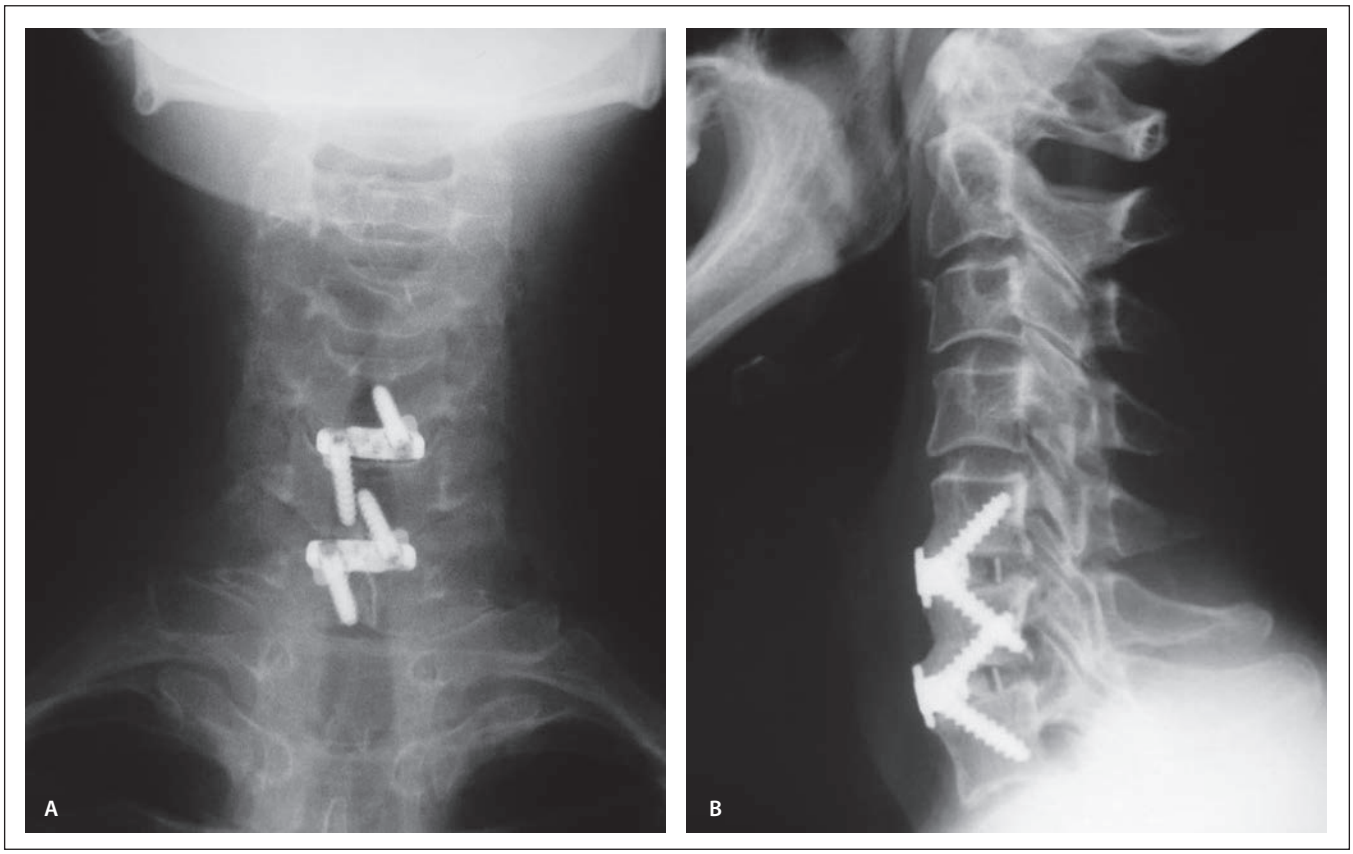
Súbor a metodika

Do prospektívnej štúdie bolo zaradených v období od mája 2013 do apríla 2015 celkovo 61 pacientov s degeneratívnym ochorením krčnej chrbtice, u ktorých bola vykonaná ACDF v jednom alebo dvoch pohybových segmentoch prístupom podľa Smitha a Robinsona [1]. Do štúdie boli zaradení pacienti s cervikobrachiálnym syndrómom bez klinických alebo grafických známok cervikálnej myelopatie. U všetkých ošetrených pohybových segmentov v súbore bola pri predoperačnom vyšetrení MR verifikovaná osteochondróza. Všetky operačné výkony boli realizované pod mikroskopickou kontrolou, u všetkých pacientov bola vykonaná discízia zadného pozdĺžneho väzu a resekcia osteofytov. Indikácia ku ACDF bola stanovená pri korelujúcom klinickom a grafickom náleze až po vyčerpaní konzervatívnych terapeutických modalít. Všetci pacienti boli predoperačne neúspešne konzervatívne liečení minimálne počas obdobia 6 týždňov. Za účelom zvýšenia homogenity súboru bol použitý jediný typ implantátu – klietka s integrovanou dlahou Zero Profile Variable Angle® (DePuy Synthes, Oberdorf, Švajčiarsko) (obr. 1). Rovnako ako pri klietke predchádzajúcej generácie Zero Profile® (DePuy Synthes, Oberdorf, Švajčiarsko) sa vyrába v troch tvarových vyhotoveniach (konvexné, lordotické a paralelné). Ku fixácii klietky však slúžia len dve skrutky, ktoré sa dajú zaviesť pod variabilným uhlom. Medzi vylepšenia patrí aj zmena dizajnu integrovanej titánovej dlahy, ktorej tvar determinuje presnú ventrodorzálnu inzerciu klietky a eliminuje možnosť dorzálnej dislokácie. Všetky duté klietky boli pred implantáciou vyplnené osteokonduktívnym materiálom (ChronOS® Putty [DePuy Synthes, Oberdorf, Švajčiarsko] alebo Mastergraft® Putty [Medtronic Sofamor Danek, Memphis, USA]) za účelom indukcie fúzie.

Definované exklúzne kritériá pri zaraďovaní pacientov do súboru boli okrem myelopatie gravidita, zápalové a nádorové ochorenia krčnej chrbtice, úrazy krčnej chrbtice a kontraindikácia elektívneho operačného výkonu. Každému pacientovi bol po operačnom výkone aplikovaný Schanzov golier a pacienti boli vertikalizovaní prvý pooperačný deň. Vo včasnom pooperačnom období boli pacienti sledovaní v rámci hospitalizácie a následne po prepustení formou ambulantných kontrôl v období 6 týždňov, 3 mesiacov, 6 mesiacov, 12 mesiacov a 24 mesiacov po operačnom výkone. Podľa pohlavia bol súbor rozdelený na mužov a ženy. Vzhľadom na vek bol súbor pacientov rozdelený na skupinu pacientov vo veku do 55 rokov a skupinu pacientov vo veku 55 rokov a viac. Podľa počtu ošetrených pohybových segmentov bol súbor pacientov rozdelený na skupinu pacientov po monosegmentovej ACDF a skupinu pacientov po bisegmentovej ACDF. Vzhľadom na trvanie operačného výkonu bol súbor rozdelený na skupinu pacientov po operačnom výkone v trvaní do 90 min vrátane a skupinu pacientov po operačnom výkone v trvaní viac ako 90 min. Podobne bol sledovaný súbor pacientov rozdelený podľa anamnézy fajčenia, denzitometricky verifikovanej osteopénie alebo osteoporózy, refluxnej choroby pažeráka a periférnych úžinových syndrómov.

Medzi prospektívne sledované klinické kritériá patrili subjektívne hodnotenie kvality života formou dotazníku index postihnutia krku (neck disability index; NDI) v slovenskej mutácii a hodnotenie intenzity bolestí, osobitne šije a horných končatín, pomocou vizuálnej analógovej škály (visual analogue scale; VAS) predoperačne a v termínoch 6 týždňov, 3 mesiace, 6 mesiacov, 12 mesiacov a 24 mesiacov po operačnom výkone. Slovenská verzia dotazníku NDI pre hodnotenie kvality života nie je k dispozícii, preto slovenská mutácia dotazníku bola vytvorená prekladom z anglickej verzie dotazníka autorov Vernona a Miora z roku 1991 [2]. V priebehu našej štúdie v roku 2014 publikovali autori Bednaříková a Opavský českú verziu dotazníku NDI [3]. Dotazník NDI bol vyplnený samostatne pacientom tak, že označil v rámci jednotlivých oddielov vždy len jednu možnosť, ktorá najviac zodpovedala

proLékaře.cz | 9.5.2024



Obr. 1. Skiagram krčnej chrbtice v predozadnej a laterálnej projekcii po implantácii klietok Zero Profile Variable Angle® (archív autora).
Fig. 1. X-ray images of the cervical spine after implantation of Zero Profile Variable Angle® cages in the antero-posterior and lateral projection (author's archive).

jeho aktuálnej kondícii. V prípade, že pacient neriadil osobné motorové vozidlo, nevyplnil oddiel dotazníka „Riadenie vozidla". Vyplnenie ostatných oddielov bolo povinné. Výsledok v percentách bol vypočítaný ako podiel súčtu bodov z jednotlivých oddielov a súčtu max. počtu bodov (50 bodov pri vyplnení všetkých oddielov, 45 bodov pri vynechaní oddielu „Riadenie vozidla"). Pri subjektívnom hodnotení intenzity bolesti pacient predoperačne a pooperačne v stanovených termínoch označil číslo vyjadrujúce intenzitu bolesti na stupnici VAS v rozsahu 0–10 počas ambulantného vyšetrenia. Ďalším sledovaným klinickým kritériom bolo objektívne hodnotenie výsledku liečby pacienta lekárom pomocou Odomových kritérií (tab. 1) v termínoch 6 týždňov, 3 mesiace, 6 mesiacov, 12 mesiacov a 24 mesiacov po operácii [4]. Následne bol zhodnotený vplyv faktorov ako vek, pohlavie, počet operovaných segmentov, fajčenie, osteoporóza a trvanie operačného výkonu na klinické výsledky operačnej liečby. Vzťahy medzi kvalitou života (NDI), intenzitou bolesti (VAS šije [VAS C], VAS horných končatín [VAS HK]), hodnotením výsledku liečby (Odomové kritériá) a uvedenými faktormi boli štatisticky zhodnotené pomocou Studentovho nepárového t-testu.

U všetkých pacientov boli podklady pre hodnotenie grafických parametrov získané skiagrafickým vyšetrením v predozadnej a laterálnej projekcii predoperačne, vo včasnom pooperačnom období a v termínoch 6 týždňov, 3 mesiace, 6 mesiacov, 12 mesiacov a 24 mesiacov po ACDF. Tieto vyšetrenia boli doplnené dynamickými snímkami v sagitálnej rovine (anteflexia, retroflexia) predoperačne, 6 mesiacov, 12 mesiacov a 24 mesiacov po ACDF.

Medzi sledované grafické parametre patrila výška operovaného pohybového segmentu meraná predoperačne, vo včasnom pooperačnom období a pooperačne v termínoch 6 týždňov, 3 mesiace, 6 mesiacov, 12 mesiacov a 24 mesiacov. Vzhľadom, k tomu, že

Tab. 1. Hodnotenie výsledku operačnej liečby podľa Odomových kritérií. Upravené podľa [4].

Odomové kritériá	Hodnotenie klinického výsledku operačnej liečby
1. výborný	všetky predoperačné príznaky v regresii, abnormálne nálezy zlepšené
2. dobrý	minimálne pretrvávanie predoperačných symptómov, abnormálne nálezy bez zmien alebo zlepšené
3. priemerný	definitívna úľava od niektorých predoperačných príznakov, ostatné symptómy nezmenené alebo mierne zlepšené
4. zlý	symptómy nezmenené alebo zhoršené

proLékaře.cz | 9.5.2024

Tab. 2. Bazaz-Yoo dysfagické skóre. Upravené podľa [6].

Bazaz-Yoo dysfagické skóre	Subjektívne hodnotenie poruchy prehĺtania pacientom
žiadna	bez problémov s prehĺtaním
mierna	sporadické problémy s prehĺtaním
stredne ťažká	problémy s prehĺtaním v súvislosti s určitou stravou
ťažká	časté problémy s prehĺtaním pri väčšine druhov stravy

Tab. 4. Rozdelenie súboru podľa sledovaných rizikových faktorov.

vek	< 55 rokov 35	≥ 55 rokov 26
pohlavie	muži 18	ženy 43
počet operovaných segmentov	1 segment 28	2 segmenty 33
fajčenie	fajčiari 25	nefajčiari 36
osteoporóza	potvrdená 11	nepotvrdená 50
trvanie operačného výkonu	≤ 90 min 27	> 90 min 34
refluxná choroba pažeráka	prítomná 7	neprítomná 54
úžinové syndrómy periférnych nervov	prítomné 12	neprítomné 49

skiagrafické vyšetrenia neboli štandardizované, bola meraná relatívna výška ako pomer medzi absolútnou výškou pohybového segmentu v sagitálnej rovine meranej paralelne s prednou hranou tiel stavcov a ventrodorzálnym rozmerom hornej krycej plochy tela proximálneho stavca. Rozsah segmentového pohybu v sagitálnej rovine bol hodnotený predoperačne, 6 mesiacov, 12 mesiacov a 24 mesiacov pooperačne ako rozdiel medzi hodnotami segmentového Cobbovho uhla nameranými v anteflexii a retroflexii.

Pooperačný vznik medzitelovej fúzie sme sledovali skiagraficky v termínoch 6 týždňov, 3 mesiace, 6 mesiacov, 12 mesiacov a 24 mesiacov. Pre hodnotenie intersomatickej fúzie sme použili modifikovanú Brantigenovú klasifikáciu [5]. Nálezy sme rozdelili do dvoch skupín – rádiologicky priekazná fúzia a rádiologicky nepriekazná fúzia. Do skupiny rádiologicky priekaznej medzitelovej fúzie boli zaradení pacienti so súčasne splnenými nasledovnými kritériami:

1. prítomnosť minimálne jedného kostného trámca premosťujúceho operovaný segment;
2. neprítomnosť zóny prejasnenia okolo náhrady;
3. stabilita segmentu na dynamických RTG snímkach v sagitálnej rovine – maximálny tolerovaný rozdiel v anteflexii a retroflexii bol 3°.

Následne bol sledovaný vplyv faktorov ako vek, počet operovaných segmentov, fajčenie, osteoporóza a zanorenie klietky na incidenciu intersomatickej fúzie. Významnosť vplyvu uvedených faktorov bola hodnotená pomocou Fischerovho exaktného testu. Neprítomnosť medzitelovej fúzie v období 12 mesiacov po operačnom výkone bola hodnotená ako pseudoartróza.

Počas celého obdobia sledovania bol zaznamenaný výskyt peroperačných a pooperačných komplikácií v súvislosti s vlastným operačným výkonom vrátane iatrogénnych (pooperačný hematóm, poranenie hypofaryngu a ezofágu, poranenie trachey, zápalové komplikácie, poranenie miechy a nervových koreňov, poranenie veľkých ciev, poranenie n. laryngeus reccurens a n. laryngeus superior).

Tab. 3. Zastúpenie ošetrených pohybových segmentov v štúdii.

Segment	Absolútny počet	Percentuálne zastúpenie
C2/3	0	0 %
C3/4	1	1,1 %
C4/5	6	6,4 %
C5/6	52	55,2 %
C6/7	34	36,2 %
C7/T1	1	1,1 %

Závažnosť pooperačnej dysfágie bola hodnotená subjektívne pacientami pomocou Bazaz-Yoo dysfagického skóre (tab. 2) pred operačným výkonom a pooperačne v termínoch 6 týždňov, 3 mesiace, 6 mesiacov, 12 mesiacov a 24 mesiacov [6]. V rovnakých termínoch bola sledovaná incidencia dysfágie. Následne bol zhodnotený vplyv faktorov ako vek, pohlavie, počet operovaných segmentov, preexistujúca dysfágia, fajčenie, trvanie operačného výkonu, refluxná choroba pažeráka a osteoporóza na incidenciu pooperačnej dysfágie. Významnosť vplyvu uvedených faktorov bola štatisticky hodnotená pomocou Fischerovho exaktného testu. Vzťah medzi závažnosťou pooperačnej dysfágie a faktormi ako preexistujúca dysfágia, vek, pohlavie, fajčenie, refluxná choroba pažeráka, osteoporóza, počet operovaných segmentov a trvanie operačného výkonu bol hodnotený pomocou Studentovho nepárového t-testu.

Rovnako počas celého obdobia sledovania bol zaznamenaný výskyt komplikácií v súvislosti s implantáciou klietky (dislokácia a kolaps náhrady, vycestovanie alebo zlomenie fixačných skrutiek, technické problémy pri implantácii klietky, zanorenie klietky).

Zanorenie klietky bolo definované ako pokles relatívnej výšky pohybového segmentu o 10 % a viac v porovnaní s nálezom vo včasnom pooperačnom období (do 48 h). Významnosť vplyvu faktorov ako pohlavie, vek, počet operovaných segmentov, fajčenie a osteoporóza na incidenciu zanorenia klietky bola štatisticky zhodnotená pomocou Fisherovho exaktného testu. Osobitne bol sledovaný vplyv zanorenia klietky na efekt operačnej liečby (VAS, NDI, Odomové kritériá) v období 12 mesiacov a 24 mesiacov po ACDF a následne bol zhodnotený pomocou Studentovho nepárového t-testu.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Tab. 5. Vývoj intenzity bolesti šije, bolestí horných končatín a kvality života po ACDF.

	Pred ACDF	6 t po ACDF	3 m po ACDF	6 m po ACDF	12 m po ACDF	24 m po ACDF
VAS C	5,39	3,85/–28,6 %	3,84/–28,8 %	3,69/–31,5 %	3,77/–30,1 %	3,72/–31 %
VAS HK	5,82	3,08/–47,1 %	3,54/–39,2 %	3,36/–42,3 %	3,41/–41,4 %	3,57/–38,7 %
NDI	48,4	40,1/–17,1 %	39,3/–18,8 %	38,5/–20,5 %	37,8/–21,9 %	36,9/–23,8 %

ACDF – predná krčná diskektómia a fúzia; VAS C – vizuálna analógová škála šije; VAS HK – vizuálna analógová škála horných končatín; m – mesiace; NDI – index postihnutia krku; t – týždne

Tab. 6. Komplikácie vo vzťahu k operačnému prístupu.

Komplikácie	Počet
hematóm v operačnej rane	2
infekčné komplikácie	0
poranenie hypofaryngu a ezofágu	0
poranenie trachey	0
poranenie durálneho vaku, likvorová fistula	0
poranenie miechy	0
poranenie miechových koreňov	1
poranenie veľkých ciev	0
dysfónia	3

Výsledky

Celkovo bolo ošetrených 94 intervertebrálnych priestorov u 61 pacientov zaradených do sledovaného súboru. Zastúpenie jednotlivých pohybových segmentov vyjadruje tab. 3. Najčastejšie boli ošetrené pohybové segmenty C5/6 a C6/7.

Rozdelenie súboru pacientov podľa pohlavia, veku, počtu operovaných segmentov, anamnézy fajčenia, refluxnej choroby pažeráka, úžinových syndrómov periférnych nervov, denzitometricky verifikovanej osteoporózy a trvania operačného výkonu vyjadruje tab. 4.

Priemerné hodnoty VAS C, VAS HK a NDI v celom sledovanom súbore pacientov v predoperačnom období a ich vývoj v pooperačnom období vrátane ich zmeny v percentách sú uvedené v tab. 5. V pooperačnom období nastali pokles intenzity bolestí šije a horných končatín a zlepšenie kvality života a tento trend pretrvával v celom období sledovania. Najvýznamnejší pokles intenzity bolesti šije bol zaznamenaný v období 6 mesiacov po ACDF, pričom v ďalšom pooperačnom období nastala parciálna korekcia uvedeného efektu. V celom pooperačnom období bol pokles intenzity bolesti šije vysoko signifikantný ($p < 0,002$). Najvýznamnejšia redukcia bolestí horných končatín bola prítomná 6 týždňov po ACDF, v ďalšom období sledovania došlo ku čiastočnej redukcii uvedeného efektu operačného výkonu. Najvýznamnejšie zlepšenie kvality života a samostatnosti pacienta bolo dosiahnuté v období 24 mesiacov po ACDF. V celom období sledovania bol výsledok ACDF podľa Odomových kritérií hodnotený ako „dobrý" (minimálne pretrvávanie predoperačných symptómov).

V predoperačnom období mali pacienti s osteoporózou alebo osteopéniou signifikantne väčšie bolesti šije v porovnaní s pacientami bez uvedenej komorbidity ($p < 0,05$). Muži mali signifikantne menšie bolesti šije v predoperačnom období v porovnaní so ženami ($p < 0,05$). V období 3 mesiacov po ACDF mali pacienti vo veku 55 rokov a viac signifikantne menšiu intenzitu bolesti šije v porovnaní s mladšími pacientami ($p = 0,0158$). V ostatných obdobiach sledovania neboli rozdiely významné. Pohlavie, počet operovaných segmentov, fajčenie, osteoporóza a trvanie operačného výkonu nemali signifikantný vplyv na VAS C v pooperačnom období.

Pohlavie nemalo významný vplyv na intenzitu bolestí horných končatín v predoperačnom období. V celom období pooperačného sledovania mali muži signifikantne menšie VAS HK v porovnaní so ženami (vo všetkých termínoch $p < 0,05$). Pacienti vo veku 55 rokov a viac mali signifikantne menšie VAS HK v termíne 6 týždňov po ACDF ($p = 0,0417$) v porovnaní s pacientami vo veku do 55 rokov, v termínoch 3 mesiace a 6 mesiacov boli tieto rozdiely hranične signifikantné ($p < 0,1$). Predoperačne, 12 mesiacov a 24 mesiacov po ACDF nemal vek signifikantný vplyv na intenzitu bolestí horných končatín. Pacienti s osteoporózou alebo osteopéniou udávali predoperačne signifikantne väčšie bolesti horných končatín ($p = 0,0455$), v pooperačnom období nebol zaznamenaný významný vplyv uvedenej komorbidity na VAS HK. Faktory ako počet operovaných segmentov, fajčenie a trvanie operačného výkonu nemali významný vplyv na VAS HK.

Faktory ako vek, pohlavie, počet operovaných segmentov, fajčenie, osteoporóza a trvanie operačného výkonu nemali významný vplyv na kvalitu života a samostatnosť pacienta, hodnotených pomocou dotazníku NDI.

Pacienti vo veku 55 rokov a viac mali hranične signifikantne lepšie výsledky operačnej liečby podľa Odomových kritérií v období 12 mesiacov po ACDF v porovnaní s mladšími pacientami ($p = 0,0666$), v ostatnom sledovanom období nebol významný vplyv veku zaznamenaný. Fajčiari mali signifikantne lepšie výsledky operačnej liečby podľa Odomových kritérií v období 6 týždňov po ACDF ($p = 0,0233$), v ostatnom sledovanom období nebol tento vplyv významný. Nebol verifikovaný významný vplyv faktorov ako pohlavie, počet operovaných segmentov, osteoporóza a trvanie operačného výkonu na výsledky operačnej liečby podľa Odomových kritérií.

Priemerný rozsah pohybu degenerovaného segmentu v sagitálnej rovine bol pred operačným výkonom 9,43°. V období 6 mesiacov po ACDF bol priemerný rozsah segmentového pohybu 3,68°. Tento nález koreluje s incidenciou intersomatickej fúzie v uvedenom období u 67,2 % pacientov. V období 12 mesiacov po ACDF bol priemerný rozsah segmentového pohybu 2,82° a incidencia medzitelovej fúzie bola na úrovni 93,4 %. V období 24 mesiacov bol priemerný rozsah segmentového pohybu 1,93°. Muži a nefajčiari mali v celom období sledovania nižší priemerný segmentový rozsah pohybu, rozdiely však neboli štatisticky významné. Faktory ako vek a osteoporóza nemali významný vplyv na segmentový rozsah pohybu v predoperačnom a pooperačnom období. Pokiaľ v období 12 mesiacov po ACDF neboli prítomné grafické kritériá kostnej fúzie, bol nález hodnotený ako pseudoartróza (6,6 %). Všetky prípady s nálezom pseudoartrózy sa klinicky nemanifestovali. V celom období sledovania bola u mužov a pacientov vo veku 55 rokov a viac inciden-

proLékaře.cz | 9.5.2024

Tab. 7. Incidencia a závažnosť dysfágie v celom období sledovania súboru.

Dysfágia	Pred operáciou	6 t po operácii	3 m po operácii	6 m po operácii	12 m po operácii	24 m po operácii
celkovo	14,8 %	57,4 %	37,7 %	21,3 %	26,3 %	18,2 %
mierneho stupňa	8,2 %	49,2 %	32,8 %	19,7 %	23,0 %	16,8 %
stredne ťažkého stupňa	6,6 %	8,2 %	4,9 %	1,6 %	3,3 %	1,4 %
ťažkého stupňa	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %

m – mesiace; t – týždne

cia kostnej fúzie vyššia ako u žien a mladších pacientov, rozdiely však neboli signifikantné. Faktory ako počet operovaných segmentov, fajčenie, osteoporóza a zanorenie klietky nemali významný vplyv na incidenciu kostnej fúzie.

Peroperačné a pooperačné komplikácie vo vzťahu k operačnému prístupu boli zaznamenávané počas celého sledovaného obdobia, ich výskyt prezentuje tab. 6. Pooperačný hematóm sa vyskytol u dvoch pacientov (3,3 %), v oboch prípadoch nebola aplikovaná drenáž operačnej rany ku koncu operačného výkonu. Manifestovali sa ťažkou dysfágiou, diskomfortom a napätím operačnej rany, v jednom prípade aj dyspnoickými potiažami. Oba prípady vyžadovali urgentnú operačnú revíziu. U jedného pacienta sa v pooperačnom období vyskytla novovzniknutá radikulárna iritácia v dôsledku poranenia miechového koreňa pri excesívnej koagulácii vnútorných vertebrálnych venóznych plexov. Radikulárna iritácia regredovala do 3 mesiacov po operačnom výkone. Dysfónia sa vyskytla v pooperačnom období u troch pacientov (4,9 %), vo všetkých prípadoch regredovala do 6 mesiacov a bola podmienená unilaterálnou parézou hlasivky v dôsledku poranenia n. laryngeus reccurens.

Incidenciu a závažnosť dysfágie v predoperačnom a pooperačnom období znázorňuje tab. 7. Predoperačne bola v celom sledovanom súbore prítomná dysfágia u 14,8 % pacientov, v období 6 týždňov po ACDF bol výskyt porúch prehĺtania u 57,4 % pacientov. Prevažovala dysfágia mierneho stupňa. V období 24 mesiacov po ACDF pretrvávali poruchy prehĺtania u 18,2 % pacientov prevažne mierneho stupňa. V celom období sledovania nebola zaznamenaná dysfágia ťažkého stupňa podľa Bazaz-Yoo dysfagického skóre.

Faktory ako vek, pohlavie, refluxná choroba pažeráka nemali významný vplyv na incidenciu dysfágie po ACDF. Fajčiari mali nižší výskyt dysfágie v celom období sledovania v porovnaní s nefajčiarmi, rozdiely však neboli signifikantné. Dysfágia sa vyskytovala častejšie u pacientov s osteoporózou a osteopéniou v období 3 mesiacov (hranične signifikantný rozdiel; $p = 0{,}0835$), 6 mesiacov (signifikantný rozdiel; $p = 0{,}0457$) a 12 mesiacov (vysoko signifikantný rozdiel; $p = 0{,}0045$). Faktory ako počet operovaných segmentov a dĺžka operačného výkonu nemali významný vplyv na incidenciu pooperačnej dysfágie. Pacienti s preexistujúcou dysfágiou mali vyššiu incidenciu dysfágie po ACDF v celom pooperačnom období, štatisticky významný rozdiel bol len v období 6 mesiacov po ACDF.

V celom pooperačnom období mali pacienti s osteoporózou a osteopéniou závažnejší stupeň dysfágie v porovnaní s pacientami bez uvedenej komorbidity, rozdiely boli štatisticky významné ($p < 0{,}05$). Faktory ako vek, pohlavie, fajčenie, refluxná choroba pažeráka, dĺžka operačného výkonu, počet operovaných segmentov a preexistujúca dysfágia nemali významný vplyv na závažnosť pooperačnej dysfágie.

V celom sledovanom súbore sa nevyskytli komplikácie ako ventrálna alebo dorzálna dislokácia klietky, kolaps alebo zlomenie náhrady, prípadne vycestovanie fixačných skrutiek. U jedného pacienta malpozícia fixačnej skrutky spôsobovala iritáciu radixu vo foramine. Pri revízii sa odstránili obe fixačné skrutky a dokonca bolo možné odstrániť integrovanú dlahu s ponechaním vlastnej dutej klietky, ktorá už bola fixovaná v priestore prebehnutou kostnou fúziou. Po uvedenej revízii nastala postupná regresia radikulárnej iritácie v priebehu 3 mesiacov. V období 12 mesiacov po ACDF neboli prítomné rádiologické známky fúzie u 6,6 % pacientov. V žiadnom prípade sa pseudoartróza klinicky nemanifestovala, preto v uvedenom pooperačnom období nebola indikovaná operačná revízia ani v jednom prípade. V období 24 mesiacov po ACDF boli prítomné známky fúzie u 100 % pacientov v súbore. Komplikácie v súvislosti s odberom štepu boli eliminované použitím syntetických dutých klietok a osteokonduktívnych materiálov. Počas implantácie klietky sa vyskytli niektoré technické problémy. V jednom prípade nebolo možné po diskektómii v segmente C3/4 implantovať fixačnú skrutku do tela C4, vzhľadom ku konfliktu medzi trajektóriou implantácie skrutky a mandibulou pacienta. V dvoch prípadoch po nedostatočnom ošetrení krycích plôch bola obtiažna implantácia fixačných skrutiek do tiel priľahlých stavcov, pretože v úvode fixácie skrutky neprenikli cez krycie plochy tiel stavcov, ale spôsobovali len distrakciu intervertebrálneho priestoru. Nakoniec však boli skrutky do priľahlých tiel stavcov implantované. V troch prípadoch bola problematická implantácia fixačnej skrutky do tela C6 po diskektómii v segmente C6/7, v dôsledku konfliktu trajektórie implantácie skrutky a manubria sterna. Tento technický problém sa vyskytoval u pacientov s veľkým obvodom hrudníka, vo všetkých prípadoch však bola fixačná skrutka nakoniec implantovaná.

Zanorenie (subsidence) klietky sa v období 6 týždňov po ACDF vyskytovalo u 18 % pacientov, v období 3 mesiacov bolo prítomné u 32,8 % pacientov a v období 6 mesiacov bola incidencia zanorenia 39,2 %. V období 12 mesiacov po ACDF bola incidencia zanorenia náhrady 56 %, v období 24 mesiacov po ACDF 58 %. V celom pooperačnom období nemalo zanorenie významný vplyv na klinické výsledky operačnej liečby (VAS C, VAS HK, NDI a Odomové kritériá) a na incidenciu intersomatickej fúzie. U pacientov s osteoporózou alebo osteopéniou sa častejšie vyskytovalo zanorenie klietky, rozdiely boli hranične signifikantné v období 6 týždňov a 3 mesiacov po operačnom výkone ($p < 0{,}1$), v ďalšom období sledovania neboli rozdiely signifikantné. Faktory ako vek, pohlavie a fajčenie nemali významný vplyv na incidenciu zanorenia klietky v celom pooperačnom období. U pacientov po jednosegmentovom výkone v období 6 týždňov po ACDF bol nižší výskyt zanorenia klietky v prepočte na pohybový segment v porovnaní s pacientami po dvojsegmentovom výkone, rozdiel bol hranične signifikantný ($p = 0{,}0513$). V ďalšom pooperačnom období nemal počet operovaných segmentov významný vplyv na incidenciu zanorenia klietky.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Tab. 8. Klinické štúdie skúmajúce incidenciu dysfágie po prednej krčnej diskektómii.

Autori	Štúdia	Počet pacientov	1 m	6 t	3 m	6 m	12 m	24 m	> 24 m
Stewart et al [28]	RŠ	73	45 %	–	–	12 %	–	–	–
Frempong-Boadu et al [29]	PŠ	23	67 %	–	–	–	–	–	–
Bazaz et al [6]	PŠ	249	50 %	32 %	–	18 %	13 %	–	–
Riley et al [30]	RŠ	454	–	–	30 %	22 %	–	21 %	–
Yue et al [31]	RŠ	74	–	–	–	–	–	–	35 %
Scholz et al [9]	PŠ	30	–	8 %	–	3 %	–	–	–
Kalb et al [32]	PŠ	249	–	89 %	30 %	7 %	0 %	–	–
Min et al [33]	PŠ	47	60 %	–	–	–	–	–	–

m – mesiac; PŠ – prospektívna štúdia; RŠ – retrospektívna štúdia; t – týždeň

Diskusia

Pohybové segmenty C5/6 a C6/7 predstavovali v našej štúdii 91 % ošetrených intervertebrálnych priestorov. Uvedené zistenie zodpovedá súčasným znalostiam o najčastejšej lokalizácii degeneratívneho postihnutia krčnej chrbtice [7].

Po prednej krčnej diskektómii nastali v našej štúdii pokles intenzity bolesti šije a bolestí horných končatín, zlepšenie kvality života a samostatnosti pacienta. Najväčšia redukcia bolesti šije bola v období 6 mesiacov po ACDF, kým v období 12 a 24 mesiacov po výkone nastala parciálna korekcia uvedeného efektu. Najväčšia redukcia bolestí horných končatín bola v období 6 týždňov po ACDF, v ďalšom období došlo ku parciálnej korekcii uvedeného efektu výkonu. Najlepšie hodnotili pacienti kvalitu života na konci sledovaného obdobia a výsledok operačnej liečby bol podľa Odomových kritérií v celom pooperačnom období hodnotený ako minimálne pretrvávanie predoperačných symptómov. Rizikovými faktormi pre efekt operačnej liečby boli ženské pohlavie a vek do 55 rokov. Žiadny zo sledovaných faktorov nemal signifikantný vplyv na kvalitu života hodnotenej pomocou NDI. Häckel et al udávajú významne horšie klinické výsledky hodnotené pomocou NDI v období 6 a 12 mesiacov po výkonoch v dvoch pohybových segmentoch [8]. Použitie ukotvenej klietky Zero Profile®, ktorá má podobný dizajn ako klietka použitá v našom súbore pacientov, podmieňuje rovnaké klinické výsledky ako použitie klietky istenej konvenčnou dlahou [9–14]. V metaanalýze referujú Yin et al dokonca lepšie klinické výsledky podľa JOA skóre (Japanese Orthopedic Association Score) po implantácii klietky Zero Profile® v porovnaní s klietkou istenou konvenčnou krčnou dlahou [15].

Priemerný rozsah pohybu degenerovaného krčného segmentu v predoperačnom období bol v našej štúdii 9°. V pooperačnom období bol jednou z podmienok pre zaradenie pacienta do skupiny s intersomatickou fúziou rozsah segmentového pohybu do 3°. Rovnaké kritérium vo svojej štúdii po implantácii klietky Zero Profile® použili Vaněk et al [16]. V období 12 mesiacov ACDF bol priemerný rozsah segmentového pohybu v našom súbore 2,8°. Signifikantne menší rozsah segmentového pohybu je pri použití klietky istenej konvenčnou dlahou v porovnaní s implantáciou klietky s integrovanou dlahou [14,17]. Práve menšia flekčno-extenčná stabilita klietky s integrovanou dlahou je pravdepodobne príčinou rýchlejšieho nástupu kostnej fúzie v porovnaní s implantáciou klietky istenej konvenčnou krčnou dlahou [16,18]. Klinické štúdie udávajú úspešnosť fúzie 90–100 % po jednosegmentových výkonoch a 70–100 % po dvojsegmentových výkonoch [7,19,20]. Lee et al referujú nižšiu incidenciu fúzie po implantácii klietky s integrovanou dlahou v porovnaní s klietkou istenou konvenčnou krčnou dlahou [21]. Scholz et al udávajú po použití klietky s integrovanou dlahou a nulovým profilom incidenciu fúzie v období 12 mesiacov po operačnom výkone 97 % [22]. V našej štúdii bola incidencia fúzie v uvedenom období po ACDF podobná, na úrovni 93 %. V našej štúdii nebol dokázaný významný vplyv faktorov ako vek, pohlavie, počet operovaných segmentov, fajčenie, osteoporóza a zanorenie klietky na incidenciu medzitelovej fúzie. Niektoré štúdie referujú nižšiu incidenciu fúzie po viacsegmentových výkonoch [19,23].

V našom súbore pacientov sa vyskytli tieto komplikácie v súvislosti s operačným prístupom: dysfágia, hematóm v operačnej rane, dysfónia a poranenie miechového koreňa. Najčastejšími udávanými komplikáciami po prednej krčnej diskektómii sú hematóm a dysfágia [24]. Khanna et al udávajú vo svojej retrospektívnej multicentrickej kohortnej štúdii u 6 940 pacientov po jednosegmentovej prednej krčnej diskektómii a fúzii 30-dňovú incidenciu komplikácií 4,2 % [25]. Fountas et al udávajú celkovú incidenciu komplikácií 19,3 %. Okrem dysfágie boli najčastejšími komplikáciami v ich súbore pooperačný hematóm s incidenciou 5,6 % a poranenie laryngeálnych nervov s výskytom 3,1 % [26]. Dysfónia sa vyskytla u 5 % pacientov nášho súboru a vo všetkých prípadoch bola prechodná. Klinicky manifestné úplné prerušenie n. laryngeus reccurens alebo n. laryngeus superior nebolo v našej štúdii zaznamenané, vyskytuje sa zriedkavo [27]. Incidencia pooperačného hematómu bola v našej štúdii 3,3 %. Incidencia a zastúpenie komplikácií v našom súbore sa významne nelíšili od výsledkov iných štúdií.

Publikovaná incidencia dysfágie po ACDF kolíše v širokom rozmedzí 0–89 % a klesá s narastajúcim odstupom od operačného výkonu (tab. 8). Uvedené štúdie udávajú výskyt dysfágie po predných prístupoch ku krčnej chrbtici vo včasnom pooperačnom období v priemere okolo 55 %, u väčšiny pacientov dochádza do 3 mesiacov pooperačne k úprave. V období 12 mesiacov po operačnom výkone je udávaná incidencia dysfágie už len okolo 13 % [6,9,28–33]. V našej štúdii bola v celom súbore pacientov použitá klietka s nulovým profilom, ktorý je predpokladom redukcie pooperačnej dys-

proLékaře.cz | 9.5.2024

fágie v porovnaní s implantáciou klietky istenej konvenčnou krčnou dlahou. Dizajn krčnej dlahy významne ovplyvňuje incidenciu pooperačnej dysfágie [34]. Podobne odstránenie konvenčnej krčnej dlahy vedie k regresii pooperačnej dysfágie [35]. V súbore pacientov našej štúdie bola incidencia dysfágie v období 6 týždňov po prednej krčnej diskektómii a fúzii 57 % a 12 mesiacov po operácii klesla na úroveň 26 %. V období 24 mesiacov po ACDF bol výskyt dysfágie na úrovni 18 %. Incidencia pooperačnej dysfágie v našej štúdii v období 6 týždňov, 3 mesiacov a 6 mesiacov bola porovnateľná s výsledkami ostatných štúdií. Incidencia v období 12 mesiacov po operačnom výkone však bola napriek použitiu klietky s nulovým profilom dvojnásobná v porovnaní s výsledkami iných štúdií. Je nutné si však uvedomiť, že incidencia preexistujúcej dysfágie v našom súbore bola takmer 15 %. Preventívny vplyv dizajnu klietky s nulovým profilom na výskyt dysfágie sa v našej štúdii nepotvrdil. Bazaz et al referujú incidenciu dysfágie ťažkého stupňa na úrovni 5,6 % [6]. Počas celého obdobia sledovania nebola v našej štúdii zaznamenaná dysfágia ťažkého stupňa a jediným rizikovým faktorom pre závažnosť dysfágie bola osteoporóza. V našom súbore preexistujúca dysfágia predstavovala rizikový faktor pre výskyt pooperačnej dysfágie. Frempong-Boadu et al referujú rovnaký vzťah medzi preexistujúcou a pooperačnou dysfágiou u pacientov s myelopatiou [29]. V našej štúdii patrila myelopatia medzi exklúzne kritériá. Fajčiari mali nižší výskyt preexistujúcej dysfágie ako nefajčiari. Medzi faktory, ktoré sú väčšinou spájané s rizikom pooperačnej dysfágie, patria počet operovaných segmentov, ženské pohlavie, dlhý operačný čas a vek nad 60 rokov [36]. V našej štúdii na výskyt pooperačnej dysfágie nemali uvedené faktory významný vplyv.

V našom súbore sa z komplikácií špecificky súvisiacimi s implantovanou klietkou vyskytla malpozícia fixačnej skrutky s iritáciou nervového koreňa. Táto komplikácia bola eliminovaná extrakciou integrovanej dlahy a fixačných skrutiek. Dizajn klietky Zero Profile Variable Angle® podmieňoval pri ošetrení segmentov C3/4 a C6/7 u niektorých pacientov technické problémy pre konflikt trajektórie zavádzanej fixačnej skrutky s mandibulou alebo manubriom sterna. Dislokácia či zlomenie náhrady neboli zaznamenané. Komplikácie v súvislosti s týmto typom implantátu nie sú publikované. Klietka s podobným dizajnom Zero Profile® je bezpečný implantát. Scholz et al neudávajú po použití klietky Zero Profile® žiadne komplikácie v zmysle zlyhania implantátu alebo pseudoartrózy [9]. Podobný záver referujú aj iné štúdie [11,37]. Trvanie operačného výkonu, peroperačná strata krvi a incidencia medzitelovej fúzie sú po implantácii klietky Zero Profile® podobné ako po použití klietky istenej konvenčnou krčnou dlahou [15]. Wang et al dospeli k záverom, že použitie klietky Zero Profile® umožňuje kratší a jednoduchší operačný výkon, redukuje krvné straty a minimalizuje výskyt komplikácii v porovnaní s implantáciou klietky a konvenčnej krčnej dlahy [38]. Mattei et al popisujú v kazuistike fraktúru tela stavca medzi implantovanými klietkami Zero Profile® do dvoch priľahlých segmentov [39].

Incidencia zanorenia klietky po ACDF sa udáva v širokom rozpätí 0–62 % [7,40–42]. V našej štúdii bola v období 6 týždňov incidencia zanorenia ukotvenej klietky na úrovni 18 %, na konci sledovaného obdobia bol výskyt zanorenia u 56 % pacientov. Dhir et al referujú zanorenie klietky Zero Profile® vo všetkých prípadoch implantácie, signifikantné zanorenie do priľahlého tela stavca viac ako 3 mm malo incidenciu 2 % [37]. Lee et al udávajú vyššiu incidenciu zanorenia klietky Zero Profile® v porovnaní s klietkou istenou konvenčnou krčnou dlahou [43]. Chen et al udávajú vyššiu incidenciu zanorenia titánovej klietky v porovnaní s klietkou z polyéteréterketónu [44]. V našej štúdii bola incidencia zanorenia vysoká napriek tomu, že prevažná časť implantátu Zero Profile Variable Angle® je vyrobená z polyéteréterketónu. Vysoká incidencia zanorenia klietky použitej v našej štúdii bola prítomná napriek tomu, že istenie klietky v intervertebrálnom priestore predstavuje preventívny faktor pre zanorenie [45]. Zanorenie klietky v našej štúdii nemalo významný vplyv na klinické výsledky operačnej liečby. Podobné závery referujú aj iné publikované štúdie [41,46,47]. Zanorenie klietky v našej štúdii nemalo vplyv na incidenciu intersomatickej fúzie, rovnaký záver referujú aj iné štúdie [40,41]. Osteoporóza a osteopénia boli v našej štúdii rizikovými faktormi zanorenia klietky. Potvrdený bol teda predpoklad, že oslabenie mechanickej odolnosti kosti významne vplýva na výskyt zanorenia [48]. Rovnako rozsiahle peroperačné opracovanie krycej plochy priľahlých tiel stavcov patrí medzi rizikové faktory zanorenia implantátu [46].

Záver

Po prednej krčnej diskektómii a implantácii ukotvenej klietky Zero Profile Variable Angle® nastali dlhodobý pokles intenzity bolesti šije, bolestí horných končatín a zlepšenie kvality života pacientov. Medzi rizikové faktory efektu operačnej liečby patrili ženské pohlavie a vek do 55 rokov. Incidencia intersomatickej fúzie bola porovnateľná s klietkami istenými konvenčnou krčnou dlahou a nebol dokázaný žiadny rizikový faktor ovplyvňujúci úspešnosť fúzie.

Výskyt a charakter pooperačných komplikácií v súvislosti s operačným prístupom bol podobný ako u iných implantátov. Nepotvrdil sa preventívny efekt nulového profilu implantátu na incidenciu pooperačnej dysfágie. Jediným rizikovým faktorom pre incidenciu pooperačnej dysfágie bola preexistujúca dysfágia. Dislokácia klietky alebo fixačných skrutiek a zlomenie implantátu neboli zaznamenané. Nepotvrdil sa preventívny efekt stabilizácie klietky v intervertebrálnom priestore pomocou fixačných skrutiek na zanorenie implantátu. Zanorenie klietky nemalo významný vplyv na efekt operačnej liečby a incidenciu intersomatickej fúzie. Rizikovým faktorom pre zanorenie klietky bola denzitometricky verifikovaná osteoporóza alebo osteopénia.

Literatúra

1. Robinson RA, Smith RW. Anterolateral cervical disc removal and interbody fusion for cervical disc syndrome. Bull Johns Hopkins Hosp 1955; 96(5): 223–224.

2. Vernon H, Mior S. The neck disability index: a study of reliability and validity. J Manipulative Physiol Ther 1991; 14(7): 409–415.

3. Bednaříková M, Opavský J. Česká verze dotazníku Neck disability index a její použití u pacientů s bolestmi krčního úseku páteře. Rehabil Fyz Lék 2014; 4: 180–186.

4. Odom GL, Finney W, Woodhall B. Cervical disc lesions. JAMA 1958; 166(1): 23–28.

5. Vavruch L, Hedlund R, Javid D et al. Aprospective randomized comparison between the Cloward procedure and a carbon fiber cage in the cervical spine: a clinical and radiologic study. Spine (Phila Pa 1976) 2002; 27(16): 1694–1701.

6. Bazaz R, Lee MJ, Yoo JU. Incidence of dysphagia after anterior cervical spine surgery: a prospective study. Spine (Phila Pa 1976) 2002; 27(22): 2453–2458.

7. Rudinský B, Barsa P, Buchvald P et al. Spinálna chirurgia. Bratislava: Slovak Academic Press 2006: 36–147.

8. Häckel M, Štětkářová J, Chrobok D et al. Efekt 1- a 2segmentové krční diskektomie s mezitělovou náhradou: prospektivní 1roční studie. Cesk Slov Neurol N 2007; 70/103(3): 253–258.

9. Scholz M, Schnake KJ, Pingel A et al. A new Zero-profile implant for stan-alone anterior cervical interbody fusion. Clin Orthop Relat Res 2011; 469(3): 666–673. doi: 10.1007/s11999-010-1597-9.

10. Shao HY, Zhang J, Yang D et al. Case-control study on Zero-profile implant for anterior cervical discectomy and fusion and conventional cage plate internal fixation for the treatment of single segmental cervical intervertebral disc herniation. Zhonqquo Gu Shang 2016; 29(6): 530–537.

11. Azab W, Abdel-Razek M, Ali A et al. Outcome evaluation of a Zero-profile implant for anterior cervical discec-

proLékaře.cz | 9.5.2024

tomy with fusion. Turk Neurosurg 2012; 22(5): 611–617. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.5646-11.2.

12. Shin JS, Oh SH, Cho PG. Surgical outcome of a Zero--profile device comparing with stand-alone cage and anterior cervical plate with iliac bone graft in the anterior cervical discectomy and fusion. Korean J Spine 2014; 11(3): 169–177. doi: 10.14245/kjs.2014.11.3.169.

13. Vanek P, Bradac O, Delacy P et al. Anterior interbody fusion of the cervical spine with Zero-P spacer: prospective comparative study-clinical and radiological results at a minimum 2 years after surgery. Spine (Phila Pa 1976) 2013; 38(13): E792–E797. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182913400.

14. Li Y, Hao D, He B et al The efficiency of Zero-profile implant in anterior cervical discectomy fusion: a prospective controlled long-term follow-up study. J Spinal Disord Tech 2015; 28(10): 398–403. doi: 10.1097/BSD.0000000000000032.

15. Yin M, Ma J, Huang Q et al. The new Zero-P implant can effectively reduce the risk of postoperative dysphagia and complications compared with the traditional anterior cage and plate: a systematic review and meta--analysis. BMC Musculoskelet Disord 2016; 17(1): 430. doi: 10.1186/s12891-016-1274-6.

16. Vaněk P, Bradáč O, Saur K. Přední mezitělová spondylodéza krční páteře klecí Zero-P (prospektivní studie – radiologické výsledky s minimálně ročním sledováním). Acta Chir Orthop Traumatol Czech 2011; 78(6): 562–567.

17. Scholz M, Schleicher P, Pabst S et al. A zero-profile anchored spacer in multilevel cervical anterior interbody fusion: biomechanical comparison to established fixation techniques. Spine (Phila Pa 1976) 2015; 40(7): E375–E380. doi: 10.1097/BRS.0000000000000768.

18. Scholz M, Reyes PM, Schleier P et al. A new standalone cervical anterior interbody fusion device: Biomechanical comparison with established anterior cervical fixation devices. Spine (Phila Pa 1976) 2009; 34(2): 156–160. doi: 10.1097/BRS.0b013e31818ff9c4.

19. Martin GJ, Haid RW, MacMillan M et al. Anterior cervical discectomy with freeze-dried fibula allograft. Overview of 317 cases and literature review. Spine (Phila Pa 1976) 1999; 24(9): 852–858.

20. Thalgott JS, Fritts K, Giuffre JM. Anterior interbody fusion of the cervical spine with corraline hydroxypaptite. Spine (Phila Pa 1976) 1999; 24(13): 1295–1299.

21. Lee YS, Kim YB, Park SW. Does a zero-profile anchored cage offer additional stabilization as anterior cervical plate? Spine (Phila Pa 1976) 2015; 40(10): E563–E570. doi: 10.1097/BRS.0000000000000864.

22. Scholz M, Schelfaut S, Pingel A et al. A cervical „zero-profile" cage with integrated angle-stable fixation: 24-months results. Acta Orthop Belg 2014; 80(4): 558–566.

23. Robinson RA, Walker AE, Ferlic DC et al. The results of anterior interbody fusion of the cervical spine. J Bone Joint Surg Am 1962; 44-A: 1569–1587.

24. Ban D, Liu Y, Cao T et al. Safety of outpatient anterior cervical discectomy and fusion: a systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res 2016; 21(1): 34. doi: 10.1186/s40001-016-0229-6.

25. Khanna R, Kim RB, Lam SK et al. Comparing short--term complications of inpatient versus outpatient single-level anterior cervical discectomy and fusion: an analysis of 6940 patients using the ACS--NSQIP database. Clin Spine Surg 2018; 31(1): 43–47. doi: 10.1097/BSD.0000000000000499.

26. Fountas KN, Kapsalaki EZ, Nikolakakos LG et al. Anterior cervical discectomy and fusion associated complications. Spine (Phila Pa 1976) 2007; 32(21): 2310–2317. doi: 10.1097/BRS.0b013e318154c57e.

27. McCulloch JA, Young HP. Microsurgery for cervical disc disease. In: McCulloch JA, Young HP. Essential of spinal microsurgery. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1998: 99–185.

28. Stewart M, Johnston RA, Stewart I et al. Swallowing performance following anterior cervical spine surgery. J Neurosurg 1995; 9(5): 605–609.

29. Frempong-Boadu A, Houten JK, Osborn B et al. Swallowing and speech dysfunction in patients undergoing anterior cervical discectomy and fusion: a prospective, objective preoperative and postperative assesment. J Spinal Disord Tech 2002; 15(5): 362–368.

30. Riley LH 3rd, Skolasky RL, Albert TJ et al. Dysphagia after anterior cervical decompression and fusion: prevalence and risk factors from a longitudinal cohort study. Spine (Phila Pa 1976) 2005; 30(22): 2564–2569.

31. Yue WM, Brodner W, Highland TR. Persistent swallowing and voice problems after anterior cervical discectomy anf fusion with allograft and plating: a 5- to 11-year follow-up study. Eur Spine J 2005; 14(7): 677–682. doi: 10.1007/s00586-004-0849-3.

32. Kalb S, Reis MT, Cowperthwaite MC et al. Dysphagia after cervical spine surgery: incidence and risk factors. World Neurosurg 2012; 77(1): 183–187. doi: 10.1016/j.wneu.2011.07.004.

33. Min Y, Kim WS, Kang SS et al. Incidence of dysphagia and serial videofluoroscopic swallow study findings after anterior cervical discectomy and fusion: a prospective study. Clin Spine Surg 2016; 29(4): E177–E181. doi: 10.1097/BSD.0000000000000060.

34. Lee M, Bazaz R, Furey C et al. The incidence of dysphagia in anterior cervical surgery as a function of plate design: a prospective study. CSRS 32nd annual meeting. Boston, MA, USA 2004.

35. Fogel GR, McDonnell MF. Surgical treatment of dysphagia after anterior cervical interbody fusion. Spine J 2005; 5(2): 140–144. doi: 10.1016/j.spinee.2004.06.022.

36. Anderson KK, Arnold PM. Oropharyngeal dysphagia after anterior cervical spine surgery: a review. Global Spine J 2013; 3(4): 273–286. doi: 10.1055/s-0033-1354253.

37. Dhir J, Carpenter C, Pamde R et al. Radiological outcome of use of Zero P cage in cervical stabilization – short term study. Bone Joint J 2012; 94-B (Supp_X): 142.

38. Wang Z, Zhu R, Yang H et al. Zero-profile implant (Zero-p) versus plate cage benezech implant (PCB) in the treatment of single-level cervical spondylotic myelopathy. BMC Musculoskelet Disord 2015; 16: 290. doi: 10.1186/s12891-015-0746-4.

39. Mattei TA, Teles AR, Dinh DH. Vertebral body fracture after anterior cervical discectomy and fusion with zero--profile anchored cages in adjacent levels: a cautionary tale. Eur Spine J 2016. In press. doi: 10.1007/s00586-015-4358-3.

40. Bartels RH, Donk RD, Feuth T. Subsidence of stand alone cervical carbon fibers cages. Neurosurgery 2006; 58(3): 502–508. doi: 10.1227/01.NEU.0000197258.30821.50.

41. Wu WJ, Jiang LS, Liang Y et al. Cage subsidence does not, but cervical lordosis improvement does affect the long-term results of anterior cervical fusion with stand--alone cage for degenerative cervical disc disease: a retrospektive study. Eur Spine J 2012; 21(7): 1374–1382. doi: 10.1007/s00586-011-2131-9.

42. Filip M, Linzer P, Šámal F et al. Bioactive titan cage Implaspin in treatment of degenerative disease of the cervical spine-the results from 2007 till 2008. Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol 2010; 75(1): 69–73.

43. Lee YS, Kim YB, Park SW. Does a zero-profile anchored cage offer additional stabilization as anterior cervical plate? Spine (Phila Pa 1976) 2015; 40(10): E563–E570. doi: 10.1097/BRS.0000000000000864.

44. Chen Y, Wang X, Lu X et al. Comparison of titanium and polyetheretherketone (PEEK) cages in the surgical treatment of multilevel cervical spondylotic myelopathy: a prospective, randomized, control study with over 7-year follow-up. Eur Spine J 2013; 22(7): 1539–1546. doi: 10.1007/s00586-013-2772-y.

45. Cho HJ, Hur JW, Lee JB et al. Cervical Stand-alone polyetheretherketone cage versus zero-profile anchored spacer in single-level anterior cervical discectomy and fusion: minimum 2-year assessment of radiographic and clinical outcome. J Korean Neurosurg Soc 2015; 58(2): 119–124. doi: 10.3340/jkns.2015.58.2.119.

46. Suchomel P, Barsa P. Náhrada krční medziobratlové ploténky vložkou Cespace bez použití kosti či její náhrady. Prospektivní studie. Acta Spondylologica 2004; 1: 5–9.

47. Barsa P, Suchomel P. Factors affecting sagittal malalignment due to cage subsidence in standalone cage assisted anterior cervical fusion. Eur Spine J 2007; 16(9): 1395–1400.

48. Lim TH, Kwon H, Jeon CH et al. Effect of endplate conditions an bone mineral density on the compressive strengt of the graft-endplate interface in anterior cervical spine fusion. Spine (Phila Pa 1976) 2001; 26(8): 951–956.

proLékaře.cz | 9.5.2024

doi: 10.14735/amcsnn2018678

Srovnání miniinvazivní perkutánní a klasické otevřené stabilizační operace u zlomenin Th-L páteře – retrospektivní analýza

A comparison of mini-invasive percutaneous versus classic open pedicle screw fixation of thoracolumbar fractures – retrospective analysis

Souhrn

Cíl: Zhodnocení přesnosti uložení šroubů, Cobbova úhlu, angulace obratle (vertebral body angulation; VBA), poměru komprese obratle (vertebral body index; VBI), délky operace a expozice RTG záření při klasické otevřené a miniinvazivní perkutánní stabilizační operaci traumatických zlomenin střední a dolní hrudní a bederní páteře. *Soubor a metodika:* Retrospektivní analýza pacientů s traumatickou zlomeninou jednoho nebo více obratlů střední a dolní hrudní a bederní páteře. Pacienti byli operováni klasickou otevřenou metodou zadní stabilizace (skupina OPEN) nebo miniinvazivně perkutánní metodou stabilizační operace zavedením pedikulárních šroubů (skupina MIS). Do retrospektivní studie byli zařazeni pacienti se zlomeninou obratle v oblasti Th8–L5 a přítomností pooperačního vyšetření CT v období 1. 1. 2015–1. 1. 2018. Zhodnocení výsledného uložení šroubů bylo provedeno analýzou pooperační CT se zaměřením na operovanou oblast a klasifikováno modifikovanou škálou dle Gertzbeina. Dále byly standardní metodou vypočítány parametry charakterizující kyfotizaci regionu kolem zlomeného obratle s porovnáním stavu před operací a po operaci – Cobbův úhel, VBA a VBI. Dle operační dokumentace byly porovnány délka operace, expoziční časy a produkty kermy a plochy RTG záření. *Výsledky:* Za uvedené období podstoupilo operační stabilizaci za splněných vstupních a vyřazovacích kritérií celkem 147 pacientů. Skupina MIS čítala 47 pacientů, skupina OPEN pak 100 pacientů. Správného uložení šroubu dle zvolených kritérií bylo dosaženo v 93,1 % ve skupině MIS a v 94,4 % ve skupině OPEN. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi jednotlivými obratlovými parametry (Cobbův úhel, VBI, VBA). Operační čas byl signifikantně kratší ve skupině MIS – 91 vs. 103 min. Délka expozice radiačnímu záření byla signifikantně delší ve skupině MIS – 45 vs. 33 s. Ranné infekční komplikace byly ve skupině OPEN ve 2 %, ve skupině MIS jsme infekční komplikace v ráně nezaznamenali. *Závěr:* Celkový počet malpozic pedikulárních šroubů v našem souboru se signifikantně neliší. V našem souboru byl vyšší počet malpozic 3A (mediální prolomení pediklu > 4 mm) dle modifikované škály dle Gertzbeina a z toho plynoucí větší procento reoperací ve skupině MIS, které však lze vysvětlit zaváděním nové metody. Operační čas byl signifikantně delší ve skupině OPEN, čas expozice RTG záření byl naproti tomu signifikantně kratší. Ve skupině MIS nebyla zjištěna žádná ranná infekční komplikace.

Autoři prohlašují, že studie na lidských subjektech popsaná v manuskriptu byla provedena v souladu s etickými standardy příslušné komise (institucionální a národní) odpovědné za provádění klinických studií a Helsinskou deklarací z roku 1975, revidovanou v roce 2000.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

P. Krůpa, M. Bartoš, T. Česák, V. Málek, T. Hosszú

Neurochirurgická klinika
LF UK a FN Hradec Králové

✉
MUDr. Petr Krůpa
Neurochirurgická klinika
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 571
500 05 Hradec Králové
e-mail: petr.krupa@fnhk.cz

Přijato k recenzi: 17. 3. 2018
Přijato do tisku: 10. 10. 2018

Klíčová slova
otevřená stabilizace – miniinvazivní perkutánní stabilizace – traumatická zlomenina obratle – pedikulární šroub – RTG expozice

Key words
open stabilisation – mini-invasive percutaneous stabilisation – traumatic vertebral fractures – pedicular screw – X-ray exposure time

proLékaře.cz | 9.5.2024

Abstract

Aims: Evaluation of pedicular screw insertion precision, Cobb's angle, vertebral body angulation (VBA), vertebral body index (VBI), duration of surgery and X-ray exposure time in classic open and mini-invasive percutaneous stabilisation of traumatic vertebral fractures of the middle and lower thoracic and lumbar spine. *Patients and methods:* Retrospective analysis of patients who suffered from traumatic vertebral fractures of the middle and lower thoracic and lumbar spine. Patients were operated on by classic open posterior stabilisation (OPEN group) or by mini-invasive percutaneous posterior stabilisation (MIS group) with insertion of pedicular screws. In this study, patients with traumatic T8–L5 vertebral fracture(s) who had postoperative CT scans during January 1 2015–January 1 2018 were included. Pedicular screw position was evaluated on axial planes of the postoperative CT scan and classified using the modified Gertzbein's grading scale. Furthermore, parameters of the kyphosis (Cobb's angle, VBA and VBI) of the involved region were calculated and compared pre- and postoperatively. Finally, using patients' charts the duration of surgery and X-ray exposure time and Kerma-Area Product were compared. *Results:* During 2015–2018, a total of 147 patients were included in the study. The MIS group had 47 patients, and the OPEN group had 100 patients. Correct pedicular screw position was achieved in 93.1% in the MIS group and in 94.4% in the OPEN group. We found no significant difference in Cobb's angle, VBI and VBA between the groups. Duration of surgery was significantly shorter in the MIS group – 91 vs. 103 min. X-ray exposure time was significantly longer in the MIS group – 45 vs. 33 s. We had a 2% infection rate in the OPEN group, but we did not record any such complications in the MIS group. *Conclusions:* The total number of pedicular screw malpositions in our study did not differ significantly between the groups. We registered a higher number of grade 3A pedicular screw malpositions (medial pedicle breach > 4 mm) according to the modified Gertzbein's grading scale leading to a higher number of reoperations in the MIS group. However, this was likely due to learning curve issues. In the OPEN group, the duration of surgery was significantly longer in the OPEN group; on the other hand, X-ray exposure time was significantly shorter. There were no infectious complications in the MIS group.

Úvod

Úrazové zlomeniny páteře jsou jedním z nejčastějších traumat v neurochirurgii, potažmo spondylochirurgii. Incidence je asi 64/100 000 obyvatel [1]. Oblast střední, dolní hrudní a bederní páteře je nejčastějším místem zlomeniny obratle a zahrnuje více než 80 % všech úrazů kostěných částí páteře [2,3]. Tyto vážné úrazy jsou způsobeny vysokoenergetickým traumatem, jako jsou automobilové nehody nebo pády z výše, a mnohdy vedou k deformitě páteře, ztrátě opěrné funkce, neurologickému postižení a v neposlední řadě poměrně intenzivní bolesti. Nečastější oblastí traumatické fraktury pak bývá tzv. thorakolumbální junkce Th10–L2, kde dochází k přenesení energie z mobilní lumbální části na rigidní thorakální část [4]. Pro klasifikaci fraktur byla donedávna široce užívána klasifikace dle Magerla vycházející z klasického Denisova třísloupcového konceptu [5]. Ta byla odbornou společností kritizována pro svou přílišnou podrobnost a složitost [6]. Zjednodušenou verzi přinesl rok 2013, kdy byla publikována nová klasifikace dle Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen Spine (AOS), která rozděluje fraktury do tří typů – A, B a C a pouze několika subtypů [7,8]. Rozdíly v léčbě jednotlivých typů zlomenin jsou dány jednak geograficky, jednak zvyklostmi jednotlivých neurochirurgických, spondylochirurgických, popřípadě ortopedických pracovišť. Přestože je incidence traumatu této oblasti poměrně vysoká, metoda léčby zůstává kontroverzním tématem [9,10]. Dle typu zlomeniny se zvažuje operační stabilizace či konzervativní léčba pomocí externího fixačního korzetu.

Konzervativní léčba stabilních zlomenin obratlů je stále uznávaná a publikovaná metoda [11–13]. Léčba spočívá v klidu na lůžku s následnou vertikalizací s bederním pásem či externím plastovým korzetem a opatrnou rehabilitací často za pomoci berlí. Tento postup vyžaduje úzkou spolupráci pacienta v dodržování režimových opatření a pravidelné radiologické kontroly k odhalení případného selhání terapie s následnou kyfotizací páteře. Relativní klid na lůžku však s sebou nese zejména u starších pacientů zvýšené riziko některých komplikací. Hluboká žilní trombóza může postihnout až 30 % pacientů. Chronická obstrukční plicní nemoc, obezita, ischemická choroba srdeční, protrombotický stav či psychiatrická diagnóza jsou téměř absolutními kontraindikacemi konzervativního postupu léčby.

Transpedikulární otevřená metoda ze zadního přístupu je nejčastější chirurgická metoda léčby thorakolumbálních zlomenin. Přístup k páteři, potažmo k místu inzerce šroubů, je možný dvojí. Užívanější klasický přístup je skrze mediánně vedenou incizi nad spinózními výběžky s bilaterálním protnutím dorzální fascie a separací paravertebrálního svalstva. Vzhledem k širokému přístupu a separaci paravertebrálních svalů však může docházet k denervaci a ischemické nekróze svalstva, která vede k blokovému postavení až tzv. flat back postavení s jen těžko ovlivnitelnou bolestí zad [14]. Alternativní a o něco šetrnější způsob je pak přístup dle Wiltseho skrze transmuskulární septum, které běží mezi m. longissimus a m. multifidus [15,16]. V obou případech však dochází při použití retraktorů během operace k těžkému poškození zejména m. multifidus [17]. Poškození svalu lze měřit pomocí sérových hodnot kreatinkinázy, kdy byly publikovány vyšší hladiny při otevřené technice v porovnání s miniinvazivní technikou v experimentální studii [18]. Další nevýhodou otevřeného přístupu je větší krevní ztráta, která se většinou pohybuje v průměru 500–1 200 ml [19]. K výhodám patří lepší možnost repozice zlomeného obratlového těla.

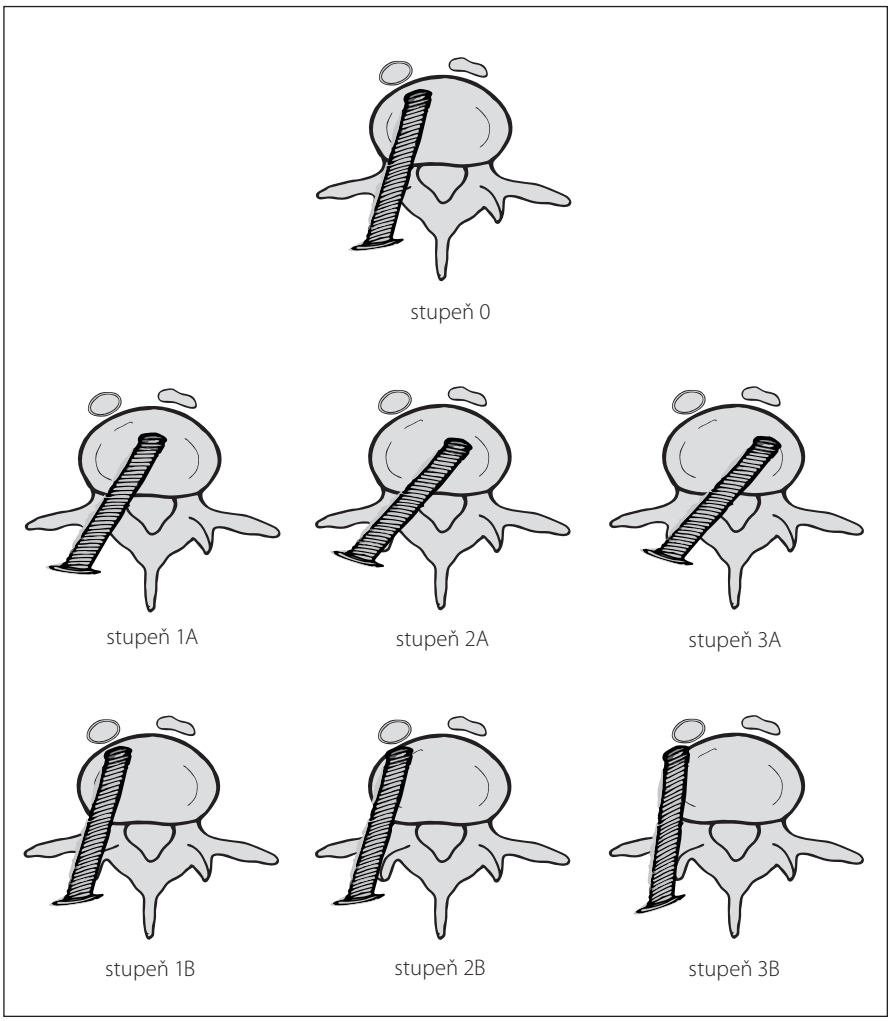
Technika miniinvazivního perkutánního zavádění pedikulárních šroubů byla poprvé popsána Magerlem v roce 1984, kdy byla použita k externí fixaci zlomeniny [20]. Postup perkutánní vnitřní fixace zlomeniny obratlů pomocí pedikulárních šroubů, její indikace a techniku pak poprvé publikoval Assaker v roce 2004 [21]. Při této technice nedochází k separaci paravertebrálního svalstva a inzerce pedikulárního šroubu se děje pomocí speciálního instrumentaria skrze krátký řez kůží, podkožím a fascií za kontroly RTG paprsků. K významnějšímu rozvoji perkutánních miniinvazivních technik dochází v poslední dekádě hlavně díky vývoji nových instrumentárií, která se dostávají s odstupem i na český trh. Výhodou miniinvazivního perkutánního přístupu je nižší intraoperační i postoperační krevní ztráta a z toho plynoucí nižší riziko ranné infekce [22]. Dalším neméně důležitým cílem miniinvazivní techniky je co nejméně iatrogeně poškodit muskuloligamentózní aparát, což v případě poškození nezřídka vede k dlouhodobým pooperačním bolestem, nespokojenosti pacienta a nutnosti delší rehabilitační a psychosociální léčby.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Při této operační technice je nezbytná peroperační fluoroskopie v různých projekcích k dosažení bezpečného umístění šroubu. K nevýhodám těchto metod patří delší čas nutný ke zvládnutí operační techniky než při klasické otevřené stabilizaci a také možný větší počet malpozic šroubů při nemožnosti inserce pod přímou kontrolou zraku. V naší retrospektivní studii jsme se zaměřili na přesnost zavedení transpedikulárních šroubů, délku operace a expozici RTG záření.

Soubor a metodika

Retrospektivně jsme hodnotili soubor pacientů, kteří podstoupili operační stabilizaci traumatické fraktury střední či dolní hrudní a bederní páteře na Neurochirurgické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové v období od ledna 2015 do ledna 2018. V uvedeném období bylo na klinice operováno celkem 184 pacientů. Inkluzním kritériem pro zařazení do retrospektivního souboru byla jedno- nebo dvousegmentová stabilizace traumatické fraktury obratle oblasti Th8–L5. Do studie nebyli zařazeni pacienti s absencí postoperační CT (celkem 30 pacientů, kteří byli pooperačně kontrolováni pouze prostou skiaskopií) a pacienti trpící m. Bechtěrev vzhledem ke změněným anatomickým poměrům (7 pacientů s mnohaetážovou stabilizací). Pacienti byli operováni buďto klasickou otevřenou zadní transpedikulární stabilizací nebo miniinvazivní perkutánní transpedikulární stabilizací. Volba operačního postupu závisela na preferenci operatéra. K miniinvazivní perkutánní metodě nebyli indikováni pacienti s těžším typem zlomeniny než B1 dle klasifikace AOS a s přítomností neurologického deficitu. Miniinvazivní perkutánní technika byla na našem pracovišti zavedena v průběhu roku 2014. Studovaný soubor obsahuje celkem 147 pacientů. První skupinu pacientů operovaných klasickou otevřenou technikou (skupina OPEN) tvoří celkem 100 pacientů – 55 mužů a 45 žen s průměrným věkem 48 (19–88) let. K otevřené stabilizaci bylo nejvíce využito instrumentárium s rigidními Schanzovými šrouby (98 pacientů), pouze v minimu případů pak instrumentárium s polyaxiálními šrouby (2 pacienti). Druhá skupina pacientů operovaných miniinvazivní perkutánní technikou (skupina MIS) čítá 47 pacientů – 34 mužů a 13 žen s průměrným věkem 44 (17–72) let. K operaci bylo využito standardní instrumentárium s polyaxiálními šrouby. V předoperačním období byli všichni pacienti vyšetřeni pomocí CT, někteří z nich pak také pomocí MR k odhalení nitrodřeňových zlomenin a poranění měkkotkáňových ligamentózních struktur.

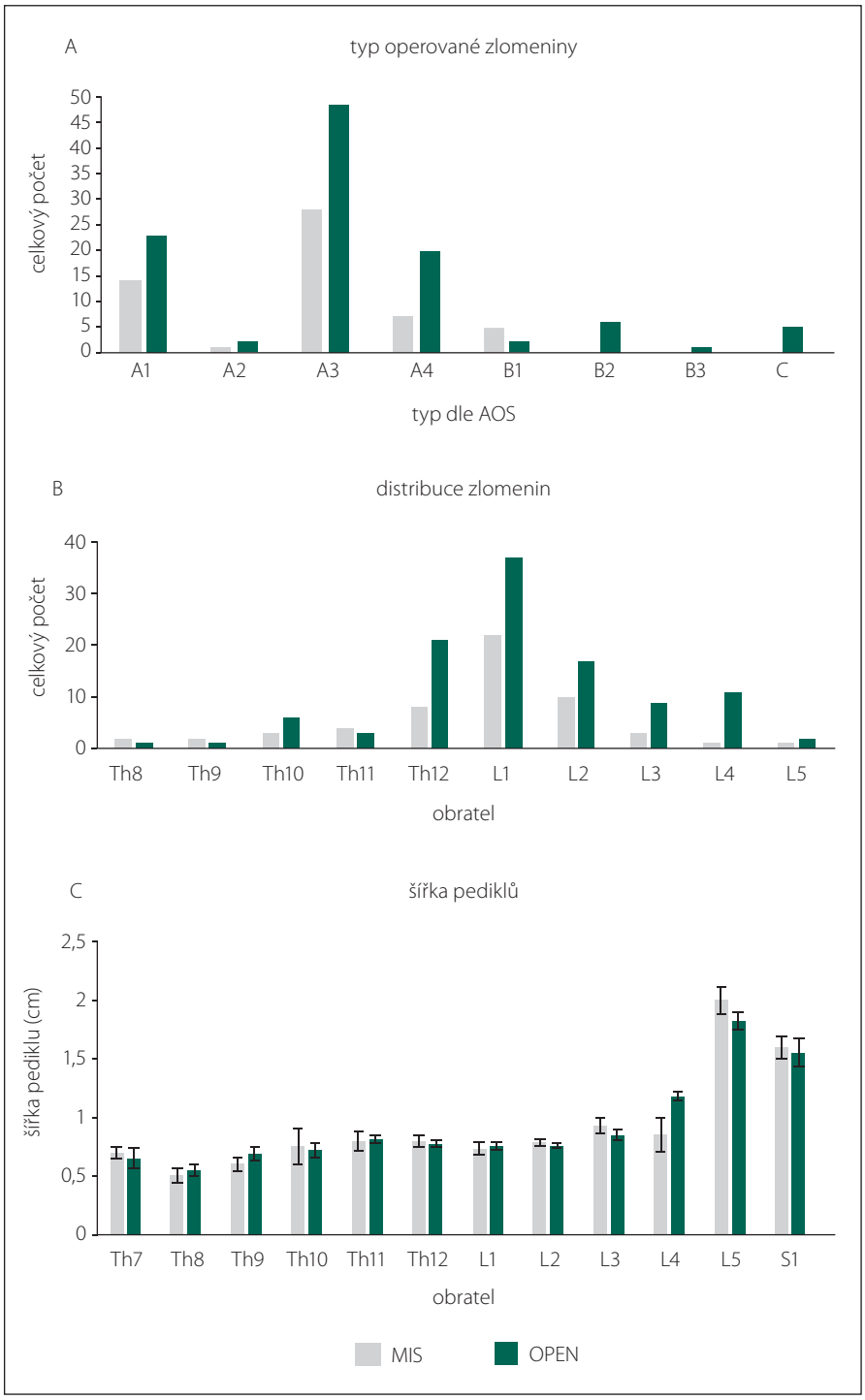


Obr. 1. Modifikovaná klasifikace uložení pedikulárních šroubů dle Gertzbeina.
Fig. 1. Modified Gertzbein´s grading scale of pedicular screw position.

Přesnost zavedení transpedikulárních šroubů byla hodnocena na postoperačních CT rekonstrukčních transverzálních řezech. CT byla provedena druhý pooperační den. Ke zhodnocení byla použita modifikovaná 4stupňová klasifikace dle Gertzbeina hodnotící pozici šroubu ve vztahu k zevnímu kortikálnímu okraji pediklu (stupeň 0: bez prolomení l. corticalis, stupeň 1: prolomení < 2 mm, stupeň 2: prolomení mezi 2 a 4 mm; stupeň 3: prolomení > 4 mm). Vzhledem k odlišné klinické významnosti jsme dále rozlišili prolomení pediklu směrem mediálním – A a směrem laterálním – B (obr. 1). Následně byly změřeny Cobbův úhel, angulace obratle (vertebral body angulation; VBA) a poměr komprese obratle (vertebral body index; VBI) s porovnáním údajů před operační stabilizací a po ní. Na předoperační CT byly také změřeny šířky pediklů obratlů se zaváděnými šrouby. Délka operace byla extrahována z našeho nemocničního systému, kde je uváděna standardně u každé operace. Expoziční čas a celkový produkt kermy a plochy RTG přístroje byly vyhledány v denících radiologických asistentů, kam je zapisováno každé použití RTG přístroje. Ke skiaskopii byly využívány přístroje Ziehm Vision RFD (Ziehm Imaging GmbH, Norimberk, Německo) a Philips Veradius (Royal Philips, Amsterdam, Nizozemí).

Výsledky a prezentované grafy byly zprůměrovány a jsou prezentovány se směrodatnou odchylkou. Statistická signifikance mezi skupinami MIS a OPEN byla posouzena pomocí testu „one-way ANOVA“, v případě nutnosti další analýzou „post hoc pair-to-pair“ (vše pomocí Sigmastat 3.1 [Sistat Software Inc., San Jose, CA, USA]). Rozdíly ve výsledcích byly považovány za signifikantní při $p < 0,05$.

proLékaře.cz | 9.5.2024



Obr. 2. Typy operovaných zlomenin dle AOS (A), absolutní počty zlomených obratlů (B) a šířka pediklů obratlů, do kterých byly zaváděny pedikulární šrouby (C).

AOS – Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen Spine; MIS – skupina pacientů, kteří byli operováni miniinvazivně perkutánní metodou stabilizační operace zavedením pedikulárních šroubů; OPEN – skupina pacientů, kteří byli operováni klasickou otevřenou metodou zadní stabilizace

Fig. 2. Types of vertebral body fractures according to AOS (A), absolute numbers of fractured vertebrae (B) and pedicle width before insertion of pedicular screws (C).

AOS – Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen Spine; MIS – group of patients who were operated on by mini-invasive percutaneous posterior stabilisation; OPEN – group of patients who were operated on by classic open posterior stabilisation

Výsledky

Celkově bylo zavedeno 632 pedikulárních šroubů. Z tohoto počtu pak 430 otevřenou technikou a 202 pomocí miniinvazivní perkutánní techniky. V obou skupinách byla nejčastější indikací ke stabilizaci fraktura typu A3 (obr. 2A) a nejčastěji postižený obratel L1. (obr. 2B) Nejčastějším typem ošetření byla klasická stabilizace pomocí 4 pedikulárních šroubů (podrobnosti v tab. 1). Tloušťka pediklů, do kterých byly zaváděny pedikulární šrouby, se v jednotlivých skupinách od sebe signifikantně nelišila (obr. 2C).

Ve skupině OPEN bylo dosaženo zcela bezchybného umístění pedikulárního šroubu – stupeň 0 v 80,2 % případů. Nejčastějším typem malpozice byl stupeň 1B a 2B (shodně 5,1 %), dalšími typy malpozice byly stupeň 1A (3,9 %), stupeň 3B (2,5 %), stupeň 2A (1,8 %) a stupeň 3A (1,1 %).

Skupina MIS zahrnovala celkem 84,2 % šroubů zavedených bezchybně – tedy hodnocených jako stupeň 0. Malpozičně zavedených šroubů bylo celkem 32 (15,8 %). Stejně jako v přechozí skupině byl nejčastějším typem malpozice stupeň 1B (4,0 %), z dalších typů pak stupeň 3A (3,5 %), stupně 1A, 2B, 3B (shodně 2,5 %) a stupeň 2A (1,0 %) (obr. 3A). Rozdíl v uložení pedikulárních šroubů v jednotlivých skupinách nebyl signifikantní ($p = 0{,}319$).

Cobbův úhel před operací byl ve skupině MIS v průměru 11°, ve skupině OPEN 14,7°. Rozdíl nebyl hodnocen jako signifikantní ($p = 0{,}134$). V ostatních parametrech kyfotizace se jednotlivé skupiny od sebe taktéž signifikantně nelišily (obr. 3B, C).

Celková doba operace byla ve skupině OPEN 103 min a byla signifikantně delší než ve skupině MIS, kde operace trvala v průměru 91 min ($p = 0{,}036$; $H = 4{,}416$) (obr. 4A).

Expoziční časy RTG záření byly signifikantně delší ve skupině MIS – 45 s než ve skupině OPEN – 33 s ($p = 0{,}018$, $q = 3{,}428$) (obr. 4B). Radiační kerma na plochu byla ve skupině OPEN 670 mGy.cm^2, ve skupině MIS 917 mGy.cm^2. Rozdíl nebyl hodnocen jako signifikantní ($p = 0{,}215$) (obr. 4C).

Ve skupině OPEN byla z celkového počtu 100 operací celkem v 5 případech indikována reoperace a to pro klinický obraz radikulárního syndromu stranově korelujícího s malpozicí šroubu typu 3A (3×), 3B (1×) a 2A (1×). Další dva pacienti s CT verifikovanou malpozicí typu 3A nebyli revidováni z důvodu negativního klinického nálezu.

Ve skupině MIS bylo z celkem 47 operací nutné přistoupit k revizní operaci

proLékaře.cz | 9.5.2024

Tab. 1. Charakteristika jednotlivých operovaných skupin.

		OPEN	MIS
celkem pacientů		100	47
poměr muži : ženy		55 : 45	34 : 13
průměrný věk		48	44
celkem zavedených šroubů		430	202
typ operace	klasická stabilizace obratle (4 šrouby)	93	41
	jiný typ stabilizace (6–8 šroubů)	7	6

MIS – skupina pacientů, kteří byli operováni miniinvazivně perkutánní metodou stabilizační operace zavedením pedikulárních šroubů; OPEN – skupina pacientů, kteří byli operováni klasickou otevřenou metodou zadní stabilizace

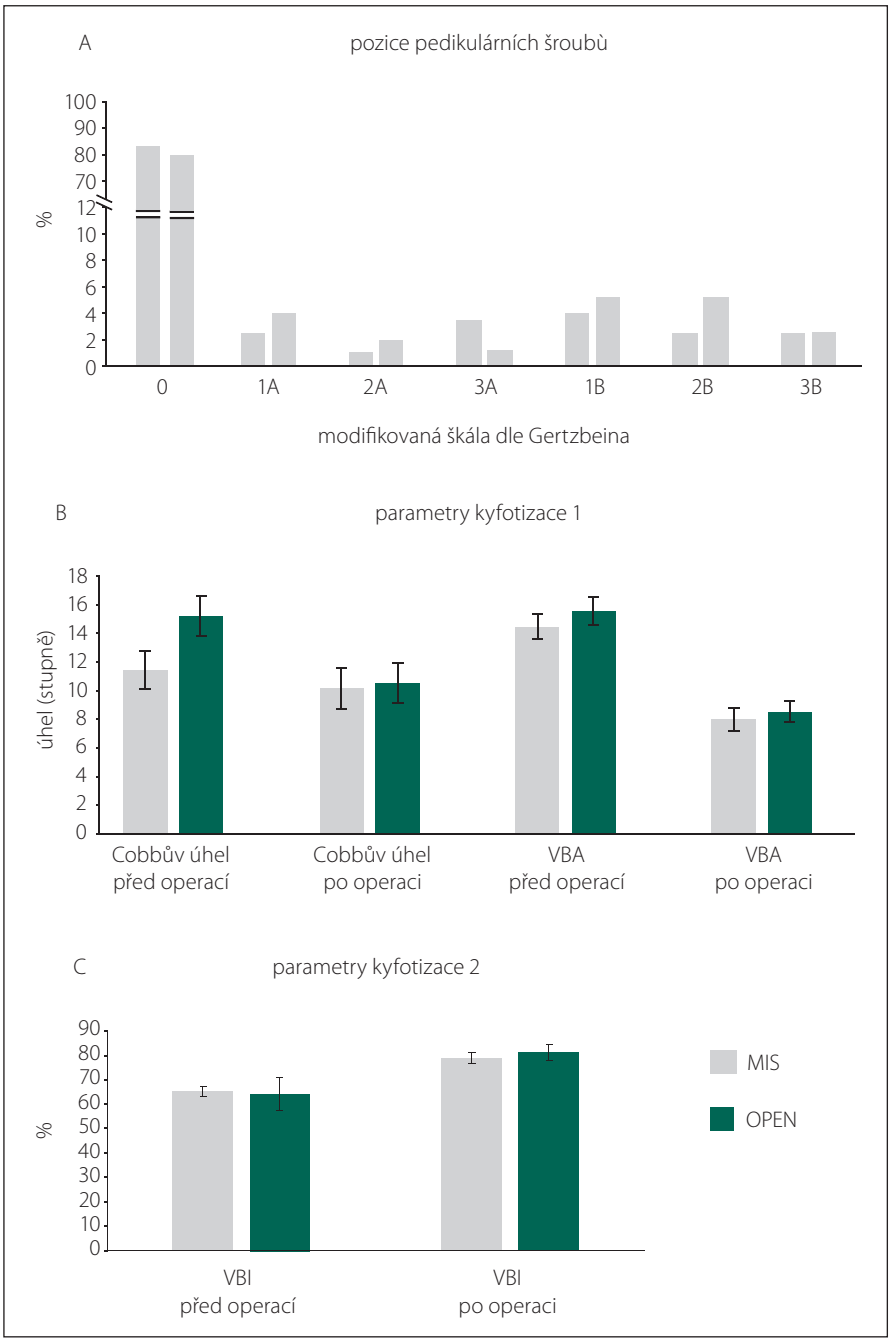
u 6 pacientů, a to vždy pro malpozici typu 3A s odpovídající radikulární symptomatikou. Zatímco ve skupině OPEN zůstával počet reoperací v jednotlivých letech velmi podobný, ve skupině MIS byl zaznamenán větší rozdíl mezi prvním rokem zavedení této techniky a lety následujícími (obr. 5).

Ve skupině OPEN byly zaznamenány celkem dvě infekce rány, které však nevyžadovaly chirurgickou revizi. Ve skupině MIS nebyl problém s hojením rány zaznamenán.

Diskuze

Strategie léčby zlomenin obratlů hrudní a bederní páteře záleží na mnoha faktorech – typ zlomeniny, přítomnost neurologického deficitu, komorbidity pacienta, věk pacienta, celkový stav pacienta atd.

V naší retrospektivní studii jsme se zaměřili na porovnání přesnosti zavedení šroubů při transpedikulární stabilizaci otevřenou nebo miniinvazivní perkutánní metodou. Miniinvazivní perkutánní technika je nejčastěji zvažována u pacientů s frakturami typu A1, A2 a A3 dle AOS a těch, kteří mají vypočítané skóre Thoracolumbar Injury Classification and Severity (TLICS) < 5 [19]. Vzhledem k omezenému palpačnímu kontaktu a orientaci při zavádění perkutánního pedikulárního šroubu je metoda vysoce závislá na RTG zobrazení, jako je fluoroskopie, k potvrzení správného vpádu fixačního materiálu (šroubu) [23]. Pacienti s rotačními deformitami, morbidní obezitou či osteopenií mohou být vzhledem ke změněné anatomii či nemožností korektního zobrazení v klasických zobrazovacích rovinách nevhodnými kandidáty k miniinvazivním technikám.



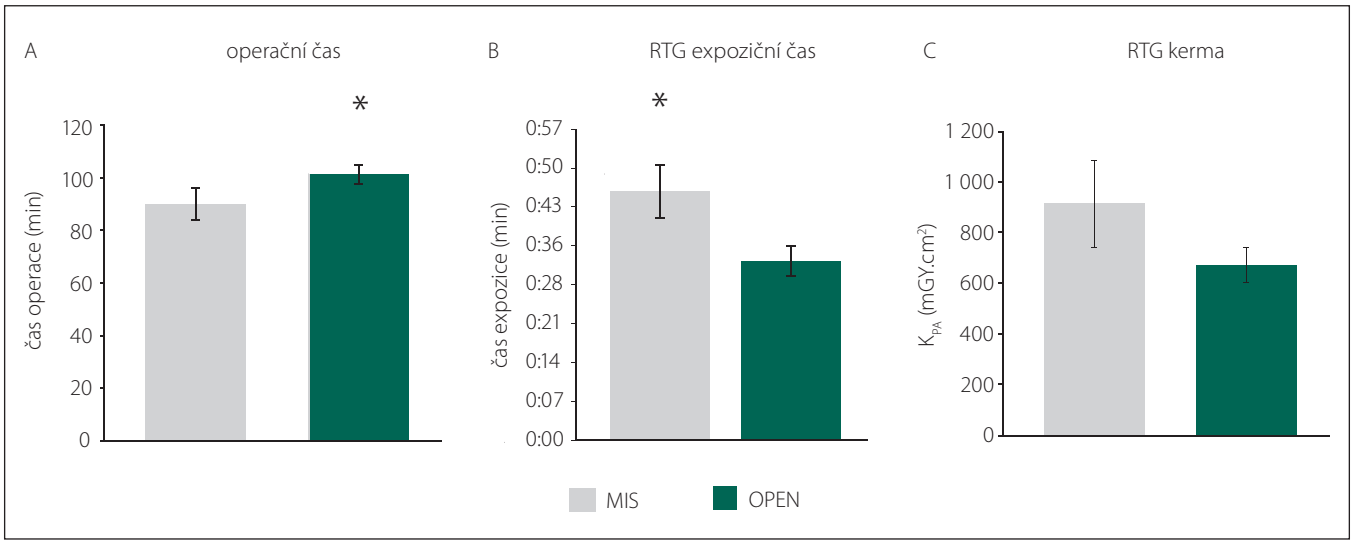
Obr. 3. Uložení transpedikulárních šroubů při hodnocení na postoperační CT (A), radiologické parametry kyfotizace (B, C).

MIS – skupina pacientů, kteří byli operováni miniinvazivně perkutánní metodou stabilizační operace zavedením pedikulárních šroubů; OPEN – skupina pacientů, kteří byli operováni klasickou otevřenou metodou zadní stabilizace; VBA – angulace obratle; VBI – poměr komprese obratle

Fig. 3. Pedicular screw position on postoperative CT scan (A), radiological parameters of kyphotisation (B, C).

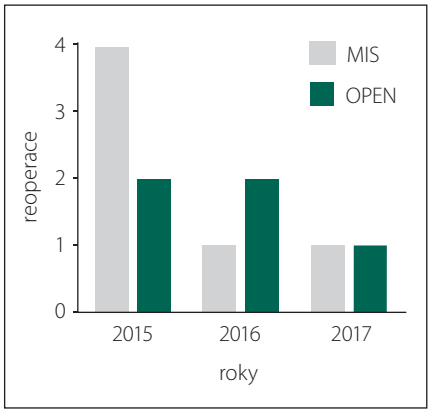
MIS – group of patients who were operated on by mini-invasive percutaneous posterior stabilisation; OPEN – group of patients who were operated on by classic open posterior stabilisation; VBA – vertebral body angulation; VBI – vertebral body index

proLékaře.cz | 9.5.2024



Obr. 4. Srovnání operačních časů (A) a radiačního expozičního času (B) a celkové kermy (C).
MIS – skupina pacientů, kteří byli operováni miniinvazivně perkutánní metodou stabilizační operace zavedením pedikulárních šroubů; OPEN – skupina pacientů, kteří byli operováni klasickou otevřenou metodou zadní stabilizace

Fig. 4. Comparison of duration of surgery (A), X-ray exposure time (B) and X-ray Kerma-Area Product (C).
MIS – group of patients who were operated on by mini-invasive percutaneous posterior stabilisation; OPEN – group of patients who were operated on by classic open posterior stabilisation



Obr. 5. Počet reoperovaných pacientů.
MIS – skupina pacientů, kteří byli operováni miniinvazivně perkutánní metodou stabilizační operace zavedením pedikulárních šroubů; OPEN – skupina pacientů, kteří byli operováni klasickou otevřenou metodou zadní stabilizace

Fig. 5. Number of patients who underwent reoperation.
MIS – group of patients who were operated on by mini-invasive percutaneous posterior stabilisation; OPEN – group of patients who were operated on by classic open posterior stabilisation

K detailní analýze postavení pedikulárního šroubu byla zvolena modifikovaná škála dle Gertzbeina [24]. Za vyhovující postavení bylo považováno postavení stupně 0, 1A, 1B a 2B. Tohoto umístění pedikulárních šroubů bylo dosaženo v 93 % případů ve skupině MIS a v 94,4 % případů ve skupině OPEN. V literatuře se procento excelentně zavedených šroubů udává značně variabilně. Laudato et al udávají ve skupině OPEN 70 % správně zavedených šroubů [25], Gertzbein a Robbins publikovali studii s 85 % dobře zavedených šroubů [24]. Naproti tomu metaanalýzy publikované v roce 2015 a 2016 australskými a americkými autory přiznávají pouhé 3 %, resp. 4,2 % malpozičně zavedených šroubů [26,27]. V těchto studiích však můžeme vypozorovat několik viditelných slabých míst. Ne všechny studie jsou jednotné v označení malpozičního šroubu – za malpozici bývá někdy považováno pouze umístění typu stupeň 3. Vaněk et al ve své publikaci z roku 2014 udávají 2,8 % malpozic ve skupině MIS a 7,4 % ve skupině OPEN. Nicméně opět není specifikováno, o jaký typ malpozice jde. Sledováno bylo pouze prolomení mediální hrany pediklu [28]. Většina studií také není zaměřena vyloženě na traumatickou páteř. Ve skupinách často dominantně figurují stabilizace pro degenerativní, event. skoliotickou páteř. Naprostá většina operací traumatické páteře přichází neplánovaně a je (alespoň v podmínkách pracoviště autora) provedena mimo standardní pracovní dobu, což ovlivňuje zejména předoperační přípravu, která je značně zkrácena. V recentně publikované metaanalýze autorů Sun et al zaměřené čistě na srovnání stabilizací traumatických fraktur autoři nenachází rozdíl mezi přesností zavedených šroubů, což souhlasí s daty naší studie [29]. Přestože byl v našem souboru vyšší podíl excelentně zavedených šroubů hodnocených jako stupeň 0 ve skupině MIS, negativem zůstává vyšší procento malpozičně zavedených šroubů hodnocených jako stupeň 3A – 3,5 % ve skupině MIS oproti 1,1 % ve skupině OPEN. Z toho vyplývá i vyšší procento reoperací – 12,7 % ve skupině MIS oproti 5 % ve skupině OPEN, které jistě není zanedbatelné. Pishnamaz et al udávají reoperace ve skupině OPEN 9,3, resp. 3,4 % ve skupině MIS [30], Ringel et al udávají 8,7 % ve skupině MIS [31], Dahdaleh et al přiznávají 3,3 % reoperací ve skupině MIS [32]. Řada studií naopak nepřiznává žádné reoperované pacienty pro malpozici fixačního materiálu [28,33,34]. Vyšší riziko reoperací v naší skupině je ovlivněno jednak nezařazením pacientů, kteří nebyli kontrolováni pomocí pooperační CT a revidováni samozřejmě nebyli. Dále se na tomto rozdílném čísle významně podílel první rok zavedení miniinvazivní perkutánní techniky, ve kterém byli revidováni celkem 4 pacienti ze 17. V dalších letech se reoperace vyskytly vždy pouze u jednoho pacienta ročně (cca 5–6 %) (obr. 5).

Trvání operace je častým argumentem pro využívání miniinvazivních technik obecně. Phan et al ve své metaanalýze od-

proLékaře.cz | 9.5.2024

halili zkrácení doby operace ve prospěch miniinvazivní metody o 18 min [27]. Toto zjištění je v souladu s našimi daty, kdy byla průměrná doba operace o 12 min kratší ve skupině MIS než ve skupině OPEN. Avšak zcela určitě bude docházet k další redukci operačního času s většími zkušenostmi operatérů [35].

Při analýze používání RTG přístrojů („C ramen") byly zjištěny signifikantně delší časy expozice ve skupině MIS než ve skupině OPEN, a to o 12 s, stejně tak byla vyšší dávka celkové kermy na plochu, která však nebyla hodnocena jako signifikantní. Vzhledem k retrospektivnímu charakteru studie nebyl bohužel proces snímkování standardizován. Obecně je však ve skupině MIS mnohem více využívána anteroposteriorní projekce vzhledem k nemožnosti přesné korekce dle okolních anatomických struktur (processus transversus, processus articularis)

V roce 2013 Wanek et al publikovali práci, ve které prospektivně srovnávali expozici radiačnímu záření při otevřené a miniinvazivní perkutánní stabilizaci páteře. Ve skupině OPEN byl expoziční čas v rozmezí 23–57 s, ve skupině MIS 42–89 s, což odpovídá našim i dalším publikovaným výsledkům [19,36–38].

Pooperační ranné infekce jsme zaznamenali pouze ve skupině OPEN, a to ve 2 % případů. Naše výsledky opět souhlasí s ostatními autory, kteří rovněž zaznamenali nižší procento ranných komplikací ve skupině MIS [39,40].

Stejně jako v publikaci od autorů Vaňka et al se parametry kyfotizace (Cobbův úhel, VBA, VBI) od sebe v jednotlivých skupinách signifikantně nelišily [28].

V literatuře bývá při volbě otevřeného způsobu operace často zmiňována možnost založení posterolaterální fúze jako augmentace pedikulární fixace. Tuto fúzní techniku na našem pracovišti u traumatických fraktur obratlů nepoužíváme a při nutnosti doplnění fixace u vybraných vysoce nestabilních zlomenin využíváme výhradně metodu přední náhrady těla obratle pomocí intervertebrálního expandéru (v našem souboru 31 % pacientů ve skupině OPEN a 15 % ve skupině MIS). Nutnost rutinního provedení artrodézy je zpochybňována v nedávno publikované metaanalýze autorů Dinize et al, kteří konstatovali, že rutinní doplnění posterolaterální fúze nejen zvyšuje čas operace a krevní ztrátu, ale pacienti ve skupině s provedenou fúzí následně trpí větší pooperační bolestí a horší mobilitou [41,42]. Selhání instrumentace se v jednotlivých skupinách signifikantně nelišilo i přes zachování vyšší pohyblivosti v operovaném segmentu [42]. V parametrech kyfotizace taktéž nebyl nalezen žádný signifikantní rozdíl [42]. Domníváme se tedy, že rutinní provádění fúzí u „jednoduchých" traumatických zlomenin páteře není indikováno a je vyhrazeno pro vysoce nestabilní případy.

Další často diskutovanou otázkou je odstranění konstrukce fixačního materiálu u nonfúzní techniky fixace, popřípadě jeho načasování [43]. Vzhledem k rychlosti hojení obratle se za adekvátní dobu odstranění fixačního materiálu považuje perioda 8–18 měsíců po operaci [44,45]. Odstranění fixace však s sebou nese zvýšené riziko morbidity s podstoupením dalšího chirurgického výkonu v celkové anestezii. Na našem pracovišti proto rutinně odstraňujeme fixační materiál pouze u pacientů bez závažných komorbidit a mladších 40 let (bez rozdílu, zda jde o fixační materiál zavedený otevřenou, nebo miniinvazivní perkutánní cestou). U starších pacientů postupujeme přísně individuálně s ohledem na klinické obtíže související s přítomností cizího materiálu. Z dlouhodobého hlediska při ponechání instrumentaria *in situ* vzniká otázka rizika uvolnění konstrukce či vzniku pseudoartrózy. V našem souboru jsme ani v jedné skupině tuto komplikaci nezaznamenali, avšak podobně jako v ostatních publikacích je „follow-up" příliš krátký k objasnění této problematiky [41,44,46,47]. Naše pacienty v tomto ohledu budeme jistě sledovat i v budoucnosti.

Za limitace naší studie je nutné uvést její retrospektivní charakter, větší počet operatérů, absenci standardizovaného protokolu snímkování pacienta i absenci klinických škál hodnotících bolest, návrat do zaměstnání apod. Cílem studie však bylo zhodnocení reálného potenciálního operačního rizika malpozice šroubu v běžných podmínkách chodu kliniky při dvou vedle sebe probíhajících metodách operační stabilizace traumatické páteře.

Závěr

V naší retrospektivní analýze jsme prokázali, že metoda miniinvazivní perkutánní stabilizace traumatických fraktur Th-L páteře se signifikantně neliší v celkovém počtu malpozic zavedených šroubů a parametrech kyfotizace obratle. Naopak v nižší míře ranných infekčních komplikací a nižším celkovým operačním časem je tato metoda superiorní ve srovnání s klasickou otevřenou metodou. Vyšší riziko reoperace ve skupině MIS bylo dáno nezkušeností se zaváděním nové operační metody. Nevýhodou metody zůstává vyšší celkový čas expozice RTG záření. Výběr operačního postupu tak závisí především na preferenci operatéra, jeho zkušenostech s jednotlivou operační technikou a zcela neodmyslitelně i na typu zlomeniny.

Literatura

1. Hu R, Mustard CA, Burns C. Epidemiology of incident spinal fracture in a complete population. Spine (Phila Pa 1976) 1996; 21(4): 492–499.

2. Gertzbein SD. Spine update. Classification of thoracic and lumbar fractures. Spine (Phila Pa 1976) 1994; 19(5): 626–628.

3. Magerl F, Aebi M, Gertzbein SD et al. A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries. Eur Spine J 1994; 3(4): 184–201.

4. Ghobrial GM, Jallo J. Thoracolumbar spine trauma: review of the evidence. J Neurosurg Sci 2013; 57(2): 115–122.

5. Denis F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. Spine (Phila Pa 1976) 1983; 8(8): 817–831.

6. Wood KB, Khanna G, Vaccaro AR et al. Assessment of two thoracolumbar fracture classification systems as used by multiple surgeons. J Bone Joint Surg Am 2005; 87(7): 1423–1429.

7. Reinhold M, Audige L, Schnake KJ et al. AO spine injury classification system: a revision proposal for the thoracic and lumbar spine. Eur Spine J 2013; 22(10): 2184–2201. doi: 10.1007/s00586-013-2738-0.

8. Vaccaro AR, Oner C, Kepler CK et al. AOSpine thoracolumbar spine injury classification system: fracture description, neurological status, and key modifiers. Spine (Phila Pa 1976) 2013; 38(23): 2028–2037. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182a8a381.

9. Denis F, Armstrong GW, Searls K et al. Acute thoracolumbar burst fractures in the absence of neurologic deficit. A comparison between operative and nonoperative treatment. Clin Orthop Relat Res 1984; (189): 142–149.

10. Wood K, Buttermann G, Mehbod A et al. Operative compared with nonoperative treatment of a thoracolumbar burst fracture without neurological deficit. A prospective, randomized study. J Bone Joint Surg Am 2003; 85-A(5): 773–781.

11. Mumford J, Weinstein JN, Spratt KF et al. Thoracolumbar burst fractures. The clinical efficacy and outcome of nonoperative management. Spine (Phila Pa 1976) 1993; 18(8): 955–970.

12. Shen WJ, Shen YS. Nonsurgical treatment of three-column thoracolumbar junction burst fractures without neurologic deficit. Spine (Phila Pa 1976) 1999; 24(4): 412–415.

13. Shen WJ, Liu TJ, Shen YS. Nonoperative treatment versus posterior fixation for thoracolumbar junction burst fractures without neurologic deficit. Spine (Phila Pa 1976) 2001; 26(9): 1038–1045.

14. Kim KT, Lee SH, Suk KS et al. The quantitative analysis of tissue injury markers after mini-open lumbar fusion. Spine (Phila Pa 1976) 2006; 31(6): 712–716.

15. Wiltse LL, Bateman JG, Hutchinson RH et al. The paraspinal sacrospinalis-splitting approach to the lumbar spine. J Bone Joint Surg Am 1968; 50(5): 919–926.

16. Pang W, Zhang GL, Tian W et al. Surgical treatment of thoracolumbar fracture through an approach via the paravertebral muscle. Orthop Surg 2009; 1(3): 184–188. doi: 10.1111/j.1757-7861.2009.00032.x.

17. Gejo R, Matsui H, Kawaguchi Y et al. Serial changes in trunk muscle performance after posterior lumbar surgery. Spine (Phila Pa 1976) 1999; 24(10): 1023–1028.

proLékaře.cz | 9.5.2024

18. Lehmann W, Ushmaev A, Ruecker A et al. Comparison of open versus percutaneous pedicle screw insertion in a sheep model. Eur Spine J 2008; 17(6): 857–863. doi: 10.1007/s00586-008-0652-7.
19. Grass R, Biewener A, Dickopf A et al. Percutaneous dorsal versus open instrumentation for fractures of the thoracolumbar border. A comparative, prospective study. Unfallchirurg 2006; 109(4): 297–305. doi: 10.1007/s00113-005-1037-6.
20. Magerl FP. Stabilization of the lower thoracic and lumbar spine with external skeletal fixation. Clin Orthop Relat Res 1984; (189): 125–141.
21. Assaker R. Minimal access spinal technologies: state-of-the-art, indications, and techniques. Joint Bone Spine 2004; 71(6): 459–469. doi: 10.1016/j.jbspin.2004.08.006.
22. Palmisani M, Gasbarrini A, Brodano GB et al. Minimally invasive percutaneous fixation in the treatment of thoracic and lumbar spine fractures. Eur Spine J 2009; 18 (Suppl 1): 71–74. doi: 10.1007/s00586-009-0989-6.
23. Rampersaud YR, Foley KT, Shen AC et al. Radiation exposure to the spine surgeon during fluoroscopically assisted pedicle screw insertion. Spine (Phila Pa 1976) 2000; 25(20): 2637–2645.
24. Gertzbein SD, Robbins SE. Accuracy of pedicular screw placement *in vivo*. Spine (Phila Pa 1976) 1990; 15(1): 11–14.
25. Laudato PA, Pierzchala K, Schizas C. Pedicle screw insertion accuracy using O-arm, robotic guidance or freehand technique: a comparative study. Spine (Phila Pa 1976) 2018; 43(6): E373–E378. doi: 10.1097/BRS.0000000000002449.
26. McAnany SJ, Overley SC, Kim JS et al. Open versus minimally invasive fixation techniques for thoracolumbar trauma: a meta-analysis. Global Spine J 2016; 6(2): 186–194. doi: 10.1055/s-0035-1554777.
27. Phan K, Rao PJ, Mobbs RJ. Percutaneous versus open pedicle screw fixation for treatment of thoracolumbar fractures: systematic review and meta-analysis of comparative studies. Clin Neurol Neurosurg 2015; 135: 85–92.
28. Vanek P, Bradac O, Konopkova R et al. Treatment of thoracolumbar trauma by short-segment percutaneous transpedicular screw instrumentation: prospective comparative study with a minimum 2-year follow-up. J Neurosurg Spine 2014; 20(2): 150–156. doi: 10.3171/2013.11.SPINE13479.
29. Sun XY, Zhang XN, Hai Y. Percutaneous versus traditional and paraspinal posterior open approaches for treatment of thoracolumbar fractures without neurologic deficit: a meta-analysis. Eur Spine J 2017; 26(5): 1418–1431. doi: 10.1007/s00586-016-4818-4.
30. Pishnamaz M, Oikonomidis S, Knobe M et al. Open versus percutaneous stabilization of thoracolumbar spine fractures: a short-term functional and radiological follow-up. Acta Chir Orthop Traumatol Cech 2015; 82(4): 274–281.
31. Ringel F, Stoffel M, Stuer C et al. Minimally invasive transmuscular pedicle screw fixation of the thoracic and lumbar spine. Neurosurgery 2006; 59 (4 Suppl 2): ONS361-ONS366. doi: 10.1227/01.NEU.0000223505.07815.74.
32. Dahdaleh NS, Smith ZA, Hitchon PW. Percutaneous pedicle screw fixation for thoracolumbar fractures. Neurosurg Clin N Am 2014; 25(2): 337–346. doi: 10.1016/j.nec.2013.12.011.
33. Korovessis P, Hadjipavlou A, Repantis T. Minimal invasive short posterior instrumentation plus balloon kyphoplasty with calcium phosphate for burst and severe compression lumbar fractures. Spine (Phila Pa 1976) 2008; 33(6): 658–667. doi: 10.1097/BRS.0b013e318166e0bb.
34. Tinelli M, Matschke S, Adams M et al. Correct positioning of pedicle screws with a percutaneous minimal invasive system in spine trauma. Orthop Traumatol Surg Res 2014; 100(4): 389–393. doi: 10.1016/j.otsr.2014.03.015.
35. Park Y, Ha JW, Lee YT et al. Percutaneous placement of pedicle screws in overweight and obese patients. Spine J 2011; 11(10): 919–924. doi: 10.1016/j.spinee.2011.07.029.
36. Wanek T, Adamus M, Novák V et al. Porovnání peroperační radiační expozice při otevřené a miniinvazivní transpedikulární fixaci hrudní a bederní páteře. Cesk Slov Neurol N 2013; 76/109(5): 608–613.
37. Kruger A, Rammler K, Ziring E et al. Percutaneous minimally invasive instrumentation for traumatic thoracic and lumbar fractures: a prospective analysis. Acta Orthop Belg 2012; 78(3): 376–381.
38. Wang HW, Li CQ, Zhou Y et al. Percutaneous pedicle screw fixation through the pedicle of fractured vertebra in the treatment of type A thoracolumbar fractures using Sextant system: an analysis of 38 cases. Chin J Traumatol 2010; 13(3): 137–145.
39. Ni WF, Huang YX, Chi YL et al. Percutaneous pedicle screw fixation for neurologic intact thoracolumbar burst fractures. J Spinal Disord Tech 2010; 23(8): 530–537. doi: 10.1097/BSD.0b013e3181c72d4c.
40. Wild MH, Glees M, Plieschnegger C et al. Five-year follow-up examination after purely minimally invasive posterior stabilization of thoracolumbar fractures: a comparison of minimally invasive percutaneously and conventionally open treated patients. Arch Orthop Trauma Surg 2007; 127(5): 335–343. doi: 10.1007/s00402-006-0264-9.
41. Lee JK, Jang JW, Kim TW et al. Percutaneous short-segment pedicle screw placement without fusion in the treatment of thoracolumbar burst fractures: is it effective? Comparative study with open short-segment pedicle screw fixation with posterolateral fusion. Acta Neurochir (Wien) 2013; 155(12): 2305–2312. doi: 10.1007/s00701-013-1859-x.
42. Diniz JM, Botelho RV. Is fusion necessary for thoracolumbar burst fracture treated with spinal fixation? A systematic review and meta-analysis. J Neurosurg Spine 2017; 27(5): 584–592. doi: 10.3171/2017.1.SPINE161014.
43. Dhall SS, Wadhwa R, Wang MY et al. Traumatic thoracolumbar spinal injury: an algorithm for minimally invasive surgical management. Neurosurg Focus 2014; 37(1): E9.
44. Court C, Vincent C. Percutaneous fixation of thoracolumbar fractures: current concepts. Orthop Traumatol Surg Res 2012; 98(8): 900–909. doi: 10.1016/j.otsr.2012.09.014.
45. Zhao QM, Gu XF, Yang HL et al. Surgical outcome of posterior fixation, including fractured vertebra, for thoracolumbar fractures. Neurosciences (Riyadh) 2015; 20(4): 362–367. doi: 10.17712/nsj.2015.4.20150318.
46. Grossbach AJ, Dahdaleh NS, Abel TJ et al. Flexion-distraction injuries of the thoracolumbar spine: open fusion versus percutaneous pedicle screw fixation. Neurosurg Focus 2013; 35(2): E2. doi: 10.3171/2013.6.FOCUS13176.
47. Kakarla UK, Little AS, Chang SW et al. Placement of percutaneous thoracic pedicle screws using neuronavigation. World Neurosurg 2010; 74(6): 606–610. doi: 10.1016/j.wneu.2010.03.028.

proLékaře.cz | 9.5.2024

doi: 10.14735/amcsnn2018686

Rekonstrukce durálních defektů xenogenním implantátem

Dural reconstruction with usage of xenogenic biomaterial

Souhrn

Úvod: Vodotěsná rekonstrukce tvrdé pleny představuje optimum a zlatý standard intradurálních neurochirurgických operací. *Cíl:* Srovnání autologního štěpu a xenogenního biomateriálu použitého k rekonstrukci durálních defektů. *Soubor a metodika:* Prospektivní studie hodnotila 86 operovaných pacientů. Pacienty jsme rozdělili do dvou skupin. U první skupiny byla k rekonstrukci tvrdé pleny použita pacientova vlastní tkáň – fascie, periost, u druhé poloviny byl defekt přešit xenogenním biomateriálem. Obchodní název preparátu je Durální graft Biodesign® (Cook-Medical, Bloomington, IN, USA). V obou skupinách jsme sledovali incidenci likvorové píštěle, infekční a neinfekční komplikace hojení. *Výsledky:* Likvorová píštěl se ve sledované skupině vyskytla 11,6 %, v kontrolní skupině při užití vlastního štěpu byla 9,3 %. Četnost infekčních komplikací byla nízká, shodně 4,6 % v obou skupinách. U všech pacientů probíhala standardní péče o operační ránu dle zvyklostí pracoviště. Alergickou reakci ani rejekci štěpu jsme ve sledované skupině nezaznamenali. Kompletního sledování bylo dosaženo u 77 případů (89,5 %) pacientů. Rozdíl v incidenci likvorové píštěle mezi oběma postupy neprokázala statistickou významnost ($p < 0,05$). *Závěr:* Biomateriál se pro jednoduchost užití jeví jako vhodný alternativní kandidát k rekonstrukci durálních defektů.

Abstract

Introduction: Watertight dural reconstruction represents the golden standard of every intradural surgery. *Aim:* Autologous graft versus xenogenic graft comparison in dural reconstruction. *Patients and methods:* Our prospective study evaluated data of 86 patients who underwent a neurosurgical procedure. We divided patients into two groups. We used an autologous graft (fascia, periost) in the first group and xenogenic biomaterial in the second group to perform dural reconstruction. Xenogenic biomaterial was Dural graft Biodesign® (Cook-Medical, Bloomington, IN, USA). In both groups, we assessed the incidence of cerebrospinal fluid leakage, infectious and non-infectious complications of wound healing. *Results:* Cerebrospinal fluid leakage occurred in the group with the xenogenic dural graft in 11.6% and in the group with the autologous graft in 9.3%. Infection rate was low, 4.6% in both groups. All patients received standard wound care according to the workplace routine. We detected no alergic reaction or graft rejection in any of our patients. Complete follow up was successful in 77 cases (89.5%) of all pacients. Difference between incidence of liquor fistula showed no statistical difference in both groups ($p < 0.05$). *Conclusion:* Application of xenogenic graft is very easy and simple and we consider it suitable for dural reconstruction.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

Z. Večeřa[1], O. Krejčí[1], M. Houdek[1], R. Lipina[1], M. Kanta[2]

[1] Neurochirurgická klinika LF OU a FN Ostrava
[2] Neurochirurgická klinika LF UK a FN Hradec Králové

MUDr. Zdeněk Večeřa
Neurochirurgická klinika
LF OU a FN Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava
e-mail: cenobite@seznam.cz

Přijato k recenzi: 21. 6. 2018
Přijato do tisku: 7. 11. 2018

Klíčová slova
tvrdá plena – likvorová píštěl – meningitida – neurochirurgie

Key words
dura mater – cerebrospinal fluid leak – meningitis – neurosurgery

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO – FNOs/2015

Úvod

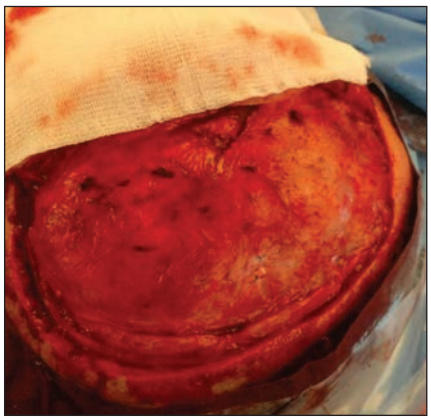
Rekonstrukce tvrdé pleny a jejich defektů hraje v neurochirurgii důležitou roli a je trvalou součástí všech intradurálních výkonů. Nedostatečné ošetření může vést k likvorové píštěli a možným zánětlivým komplikacím – od prosté infekce operační rány, meningitidy, epidurálního či subdurálního empyému až po vznik cerebritidy či mozkového abscesu. Případné zavádění zevní lumbální drenáže, reoperace, antibiotická léčba prodlužují dobu hospitalizace a navyšují ekonomickou zátěž [1]. Nehledě na negativní dopad z pohledu pacienta a jeho celkový dojem z operace a léčby.

Pokud v závěru operace není možná prostá sutura tvrdé pleny či rekonstruujeme-li vzniklý defekt, máme řadu možností, jak jej ošetřit. Můžeme použít tělu vlastní autologní materiál – nejčastěji periost kalvy či

proLékaře.cz | 9.5.2024

Obr. 1. Duralní graft připravený k aplikaci po 2min naložení do fyziologického roztoku.

Fig. 1. The dural graft is ready to use after 2 min in rehydration fluid.



Obr. 2. Peroperační obrázek v průběhu plastiky kalvy. Defekt po zevní dekompresi ošetřen durálním graftem před 3 měsíci.

Fig. 2. Peroperative image during cranioplasty surgery. Defect after external decompression was treated with a dural graft 3 months ago.

Tab. 1. Přehled jednotlivých typů operací v obou skupinách.

Typ operace	Autologní štěp (n = 43)	Xenogenní štěp (n = 43)	Celkově (n = 86)
Traumata	13	18	31 (36,1 %)
zevní dekomprese	7	14	21
evakuace SDH	4	1	5
evakuace ICH	2	3	5
Supratentoriální kraniotomie	22	19	41 (47,7 %)
klipsace aneuryzmatu	5	7	12
operace gliomů	10	8	18
operace meningeomů	7	4	11
Infratentoriální chirurgie	8	6	14 (16,2 %)
restrosigmoideální přístup	4	3	7
subokcipitální přístup	4	2	6
Chiariho malformace	0	1	1

ICH – intracerebrální hematom; SDH – subdurální hematom.

fascii skalpu – a všít jej do defektu. K dispozici je taktéž řada komerčních biomateriálů různého původu, tkáňových lepidel a hemostatik, kterými lze defekt překrýt, ale většinu nelze přišít k okrajům defektu a docílit tím vodotěsné sutury. V indikovaných případech je někdy nutné perioperační zavedení dočasné zevní lumbální drenáže.

Snaha o minimalizaci komplikací plynoucích z nedokonalého uzávěru tvrdé pleny nás vedla k vytvoření studie, v níž porovnáváme použití autologního štěpu a xenogenního biomateriálu odvozeného ze submukózy prasečího tenkého střeva. Jeho vhodné vlastnosti byly prokázány na zvířecích modelech [2–5] a v klinických studiích v USA [6]. Submukóza je vrstva střeva, která poskytuje pevnost a je umístěna mezi mukózou a muskulární vrstvou stěny střeva. Tato vrstva je odloučena ze střeva, buňky odstraněny a ponechána extracelulární matrix obsahující strukturální kolageny a další bioaktivní proteiny umožňující remodalaci hostitelem [2,7]. Fyzikální vlastnosti jako napínatelnost a pevnost se blíží kvalitě vlastní tvrdé pleny. Náhrada je v současnosti nabízena na trhu pod obchodním názvem Durální graft Biodesign® (Cook-Medical, Bloomington, IN, USA) (obr. 1).

Soubor a metodika

Monocentrická prospektivní studie vedená v letech 2015–2017 u pacientů operovaných na Neurochirurgické klinice FN Ostrava. Do studie byli zařazeni pacienti po podepsání informovaného souhlasu schváleného etickou komisí nemocnice. Následovala nezávisle provedená randomizace softwarem MedCalc (MedCalc Software, Ostend, Belgie) do sledované a kontrolní skupiny s přidělením autentického identifikačního čísla.

Vstupním kritériem byla primární durální rekonstrukce u zevních dekompresí, operací tumorů či vaskulárních lézí supratentoriálně i infratentoriálně, traumat s lézí tvrdé pleny a dále durální rekonstrukce u Chiariho malformace. Vyloučeni byli pacienti s recidivou likvorové píštěle či dříve proběhlým operačním výkonem v místě durálního defektu. Celkově bylo do studie zařazeno 86 pacientů. Ve sledované skupině byla provedena plastika durálního defektu náhradou Biodesign®. Vždy byla k dispozici velikost 20 × 7 cm (obr. 1). V kontrolní skupině byl defekt ošetřen pacientu vlastním fasciovým či periostálním štěpem. Chirurgická technika přichycení durální náhrady byla v obou skupinách shodná a zahrnovala vodotěsnou suturu k okraji tvrdé pleny. Pojištění sutury tkáňovým lepidlem či hemostyptikem nebylo dovoleno. Standardní pooperační péče o operační ránu byla shodná v obou skupinách, podkožní drén byl vždy odstraněn nejpozději do 72 h od operace.

V celém souboru jsme se zaměřili na hodnocení incidence likvorové píštěle, incidenci infekčních a neinfekčních komplikací. Za neinfekční komplikace jsme považovali protrahované hojení spojené se sekrecí z operační rány nebo více než jednu punkci operační rány pro recidivující serohematom (přítomnost likvoru byla vždy vyloučena vyšetřením beta trace proteinu). V případě reoperace s odstupem (pro plastiku lbi) jsme hodnotili intraoperační nález – preparovatelnost laloku, pevnost plastiky dury, kvalitu prohojení k okolí a reakci okolní tkáně (obr. 2). Délka sledování byla 6 měsíců od operace. Kontrolní zobrazovací vyšetření (MR mozku) v závislosti na diagnóze bylo provedeno v rozmezí 3–6 měsíců od operace. Statistické zhodnocení provedl statistik programem R project (R Foundation, Vídeň, Rakousko).

Výsledky

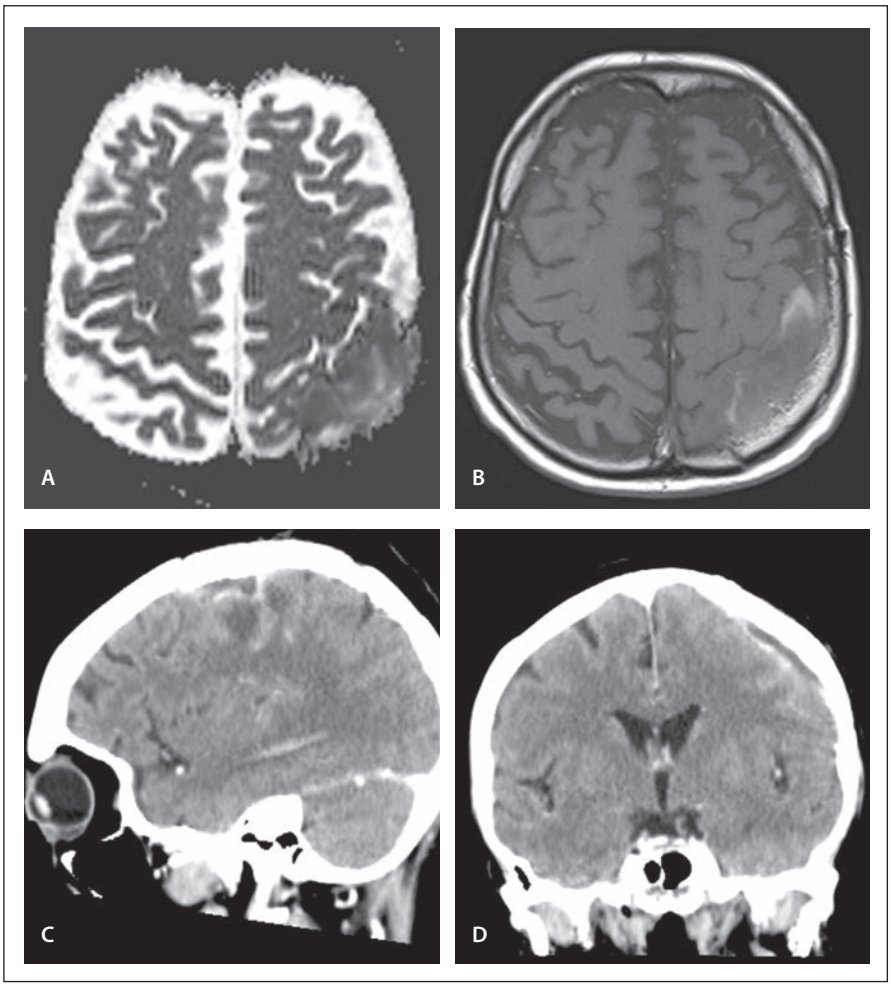
Do studie bylo zahrnuto celkově 86 pacientů operovaných v letech 2015–2017. Sledování po dobu 6 měsíců bylo dosaženo u 77 případů (89,5 %). V šesti případech bylo příčinou

proLékaře.cz | 9.5.2024

ukončení sledování úmrtí pacienta (důvodem bylo těžké kraniotrauma), dva pacienti časně zemřeli (progrese glioblastomu), jednoho pacienta se nepodařilo kontaktovat a nedorazil k plánované kontrole. Průměrný věk byl 58 ± 14,3 let a 57 % bylo mužů. Nejčastější typem operace byla supratentoriální kraniotomie (47,7 %) – operace aneuryzmat, gliomů, meningiomů. Dále oblast neurotraumatologie (36,1 %) – zevní dekomprese a evakuace hematomů. Nejméně početná skupina byla infratentoriální chirurgie – retrosigmoideální přístup, dekomprese zadní jámy pro ischemii, exstirpace metastázy, plastika Chiariho malformace. Alergickou reakci na preparát jsme nezaznamenali. Základní shrnutí přehledně zobrazuje tab. 1.

Likvorová píštěl se ve sledované skupině vyskytla u 11,6 % (5 pacientů), v kontrolní skupině při užití vlastního štěpu bylo 9,3 % (4 pacientů). Spontánní regrese prosaku byla u jednoho pacienta po operaci meningiomu v kontrolní skupině, u zbývajících si stav vyžádal reoperaci spojenou s prodloužením hospitalizace (průměrně o 7 dní). U jednoho pacienta proběhla reoperace 2× se zavedením zevní lumbální drenáže a přechodnou imobilizací na lůžku. Příčinou likvorey byla peroperačně zjištěna nejčastěji nedostatečná sutura 5×, přehlédnutí defektu tvrdé pleny mimo suturu 2×, rozpad sutury 1×. U pacienta s aplikací durální náhrady se rozvinula časná meningitida, v kontrolní skupině u spontánně regredované likvorey nastala hnisavá sekrece z rány přeléčená antibiotiky s efektem.

Incidence infekčních komplikací byla shodně 4,6 % v obou skupinách. Mimo dvě komplikace uvedené výše jsme řešili 2× rozvoj epidurálního empyému s odstupem několika měsíců od operace (obr. 3). U pacienta s durálním graftem se jednalo o asymptomatický nález v rámci kontroly MR. U pacienta s vlastním periostálním štěpem byla prvním projevem komplikace hnisavá sekrece z operační rány. V obou případech jsme provedli lokální operační revizi s extrakcí ploténky, přeléčení antibiotiky trvalo 6 týdnů, replastika kalvy proběhla s odstupem 3 měsíců. Kultivační nález prokázal u prvního pacienta stafylokoka – koaguláza negativní kmen, u druhého polybakteriální nález (*Staphylococcus aureus, Actinomyces turicensis, peptoniphilus, Anaerococcus lactolyticus, Peptostreptococcus anaerobius*). Závažnou komplikaci spojenou s narůstem morbidity jsme v našem souboru nezaznamenali.



Obr. 3. Epidurální empyém – MR u pacienta s durální náhradou.
A – restrikce difuze, aparentní difuzní koeficient, B – T1 vážený obraz s aplikací kontrastní látky, C,D – CT mozku u pacienta kde byl použit autologní štěp

Fig. 3. Epidural empyema – MRI of patient with the dural graft.
A – diffusion restriction, apparent diffusion coefficient, B – T1-weighted image with contrast administration, C,D – CT images of patient with autologous graft

Neinfekční komplikace hojení mají v našem souboru relativně vysokou četnost 27,9 % (tab. 2). Ve většině případů se jednalo o nutnost opakované punkce operační rány (více než 2×), dále prolongovanou sekreci z operační rány (1× s nutností operační revize), 1× resuturu operační rány v lokální anestezii pro dehiscenci.

Reoperaci pro plastiku lbi a zhodnocení intraoperačního nálezu jsme provedli u 5 pacientů (obr. 2). Plastika se jevila jako pevná, neprosakovala likvorem, byla dobře preparovatelná od podkoží. Subdurální revizi jsme neprováděli. Kontrolní vyšetření MR hlavy a mozku bylo uskutečněno v 52 případech (60,4 %). Známky odhojení či enkapsulace nebyly zaznamenány.

Rozdíl v incidenci likvorové píštěle mezi oběma postupy neprokázal statistickou významnost (Fischerův exaktní test; p = 0,2985). Infekční komplikace nelze pro jejich malou incidenci statisticky validně hodnotit.

Peroperační užití preparátu je jednoduché a rychlé. Postačuje jej 2 min před aplikací naložit do fyziologického roztoku, následně můžeme všít do defektu. Preparát je pevný, podobný tvrdé pleně, stehy se neprořezávají a snadno nasazují (obr. 1).

Diskuze

Snaha o důslednou rekonstrukci durálních defektů a hledaní vhodných alternativních materiálů provází neurochirurgii v podstatě od jejích počátků. Již roku 1895 použil Abbe gumovou hmotu [8]. Xenogenní grafty charakteru animálních tkání jako perikard, peritoneum či intestinální mukóza nejsou v dnešní době používány [9,10]. Alo-

proLékaře.cz | 9.5.2024

Tab. 2. Stručný přehled komplikací a jejich četnost.

Typ komplikace	Autologní štěp (n = 43)	Xenogenní štěp (n = 43)	Celkově (n = 86)
Likvorová píštěl	4/9,3 %	5 /11,6 %	10,40 %
Infekční komplikace	2/4,6 %	2/4,6 %	4,60 %
meningitida	1	0	
epidurální empyém	1	1	
hnisavá sekrece	0	1	
Neinfekční komplikace	13/30,2 %	11/25,5 %	27,90 %
opakovaná punkce	10	9	
sekrece z operační rány	2	3	
resutura	1	0	

genní preparáty typu lyofilizované tvrdé pleny kadaverozního původu taktéž. Nechvalně proslul desetiletí užívaný preparát Lyodura prokázaným přenosem prionové infekce zejména v Japonsku a Austrálii [11–13]. Z této oblasti je v současnosti dostupný Alloderm® (BioHorizons, Birmingham, AL, USA) – graft na bázi lidské dermis zbavený buněk s ponechaným pojivem. Warren et al jej vyžívali k rekonstrukci durálních defektů u Chiariho malformace dětí s dobrým efektem [14]. Recentně skupina indonéských autorů prezentovala využití obalů amnia získaných z tkáňové banky k duroplastice kraniotraumat s dobrými výsledky. V dnešní době tento typ graftu již nepovažujeme za vhodný k užití v moderní neurochirurgii [15].

Nejvíce jsou v současnosti používány syntetické či xenogenní deriváty kolagenů odvozené ze zvířecích tkání v podobě biomatrix zbavené antigenního potenciálu s minimálními infekčními riziky [16]. Přenos infekce nebyl dosud u těchto preparátů prokázán. Dloudobější časové vyhodnocení (více než 30 let) a zejména při použití v dětském věku pro chronická infekční rizika zatím čeká na zhodnocení. K dispozici jsou v různých velikostech a liší se způsobem aplikace (prosté položení, sutura, pojistění primární sutury). Mezi jasné výhody se počítá zkrácení operačního času a jednoduchost aplikace, největší nevýhodou preparátů je jejich cena [17]. Často diskutovaný problém incidence likvorey u těchto preparátů reflektuje řada prací. Při porovnání sutury, adaptační sutury a prosté aplikace náhrady u supratentoriální chirurgie udávají Bart et al srovnatelnou incidenci likvorové píštěle ve všech skupinách [18]. Sade et al při rekonstrukcích defektů v oblasti zadní jámy použili Duragen® (Integra, Plainsboro, NJ, USA) aplikován bez sutury s velmi nízkou incidencí píštěle 0,4 % [19]. Kshettry et al v oblasti zadní jámy stejnou technikou dosáhli incidence 8,3 % [20]. Incidence píštěle v publikovaných pracích kolísá mezi 0–13 % nezávisle na typu operace či technice aplikace [6,19–27]. Shrnutí nabízí tab. 3. Práce dokumentující užití dnes již nepoužívaných či zakázaných preparátů jsme záměrně vynechali. V našem souboru dosáhla incidence likvorové píštěle 11,6 %. Výsledek považujeme v porovnání s ostatními dostupnými náhradami na trhu za rovnocenný. Taktéž finační dopad ceny durální náhrady, která se dle velikosti pohybuje v rozmezí tisíců až max. 20 000 Kč ve výsledné sumě za léčbu, považujeme za akceptovatelný. Jak z hlediska ceny, která je srovnatelná s jinými náhradami na trhu, tak z hlediska ekonomického dopadu při řešení komplikací píštěle (cena antibiotik, zevní lumbální drenáž atd.). Grothenius doporučuje suturu vždy pojistit aplikací umělé náhrady a minimalizovat riziko likvorey, a tím i celkové ekonomické následky plynoucí z řešení durální píštěle a případných komplikací [1]. Zkrácení doby pobytu na intermediární jednotce intenzivní péče aplikací Tachosilu® (Baxter Czech, Praha, ČR) jako pojistky sutury tvrdé pleny prokázali Hutter et al [28].

Tab. 3. Přehled prací týkajících se rekonstrukcí durálních defektů s incidencí komplikací a technikou ošetření.

Incidence komplikací durálních graftů	Typ graftu	Typ operace	Likvorhea	Infekční komplikace
von Wild [21]	Dura-Patch® (PDS, resorbovatelný)	různá lokalizace	12,90 %	neuvedeno
Malliti et al [22]	Neuro-Patch® (polyester) vs. pericranium	různá lokalizace, sutura	13 vs. 1,6 %	15 vs. 5 %
Messing-Jünger et al [23]	Gore-tex®	různá lokalizace, sutura	5 %	1,60 %
Danish et al [24]	DuraGen® vs. AlloDerm® (acelulární lidská dermis)	zadní jáma, sutura	1,8 vs. 2,2 %	3,6 vs. 2,2 %
Bejjani et al [6]	Durasis® (derivát submukozy tenkého pr.střeva)	různá lokalizace, sutura	1,70 %	3,40 %
Narotam et al [25]	Duragen® (bovinní kolagen)	zadní jáma, bez sutury	0	1,90 %
Parlato et al [26]	Tisudura® (koňský kolagen)	různá lokalizace, bez sutury	0 %	0 %
Kshettry et al [20]	Duragen® (bovinní kolagen)	zadní jáma, bez sutury	8,30 %	4,80 %
Di Vitantonio et al [27]	autologní tukový štěp	různá lokalizace, sutura	3,70 %	0 %
Sade et al [19]	Duragen® (bovinní kolagen)	supratentoriálně, bez sutury	0,40 %	0,90 %

proLékaře.cz | 9.5.2024

Výhody autologního štěpu jsou široce známy. Jsou to dobrá hojící tendence a žádná infekční či imunitní rizika. Nevýhodou je jistě časový faktor, může narůstat krevní ztráta či vznikat atrofie nebo chronické bolesti v místě odběru. Jistou renezanci zaživá tukový štěp jako vhodný kandidát k duroplastice. Poprvé jej užil Harvey Cushing v roce 1912 k ošetření potraumatického defektu. Rozsáhlý soubor pacientů se zaběhnutou metodikou překrytí defektu tukovým štěpem a výborným hojením v operativě meningiomů prezentovali Di Vitantonio et al [27].

Incidence zánětlivých komplikací byla v našem souboru nízká a je srovnatelná s výsledky již publikovaných prací, v nichž dosahuje četnosti 0–15 % (tab. 3). Nejčastější komplikací bývají meningitida a zánět operační rány. Největší komplikace hojení udávali Malliti et al ve skupině syntetických materiálů (Neuropatch® [B. Braun Medical, Praha, ČR] 15 %), které porovnávali s perikraniálním lalokem (5 %). Za příčinu komplikací považují arteficiální charakter náhrady, a tím její větší náchylnost k bakteriální infekci [22]. Nulovou incidenci komplikací (infekce i únik likvoru) udávají Parlato et al v souboru 74 pacientů operovaných pro rozličné diagnózy vč. spinálních operací prostou aplikací náhrady Tissudura (Baxter Czech, Praha, ČR) (zdrojem koňský kolagen) s pojištěním tkáňovým lepidlem. Tyto výsledky je jistě nutno brát s určitou rezervou [26].

Závěr

Při rekonstrukci tvrdé pleny je naší snahou vždy primární sutura a případně užití tělu vlastního fasciového štěpu. V případě nutnosti durální náhrady se jeví preparát Biodesign® jako vhodný alternativní kandidát k rekonstrukci tam, kde chceme dosáhnout vodotěsné sutury.

Literatura

1. Grotenhuis JA. Costs of postoperative cerebrospinal fluid leakage: 1-year, retrospective analysis of 412 consecutive nontrauma cases. Surg Neurol 2005; 64(6): 490–493. doi: 10.1016/j.surneu.2005.03.041.

2. Cobb MA, Badylak SF, Janas W et al. Histology after dural grafting with small intestinal submucosa. Surg Neurol 1996; 46(4): 389–394.

3. Cobb MA, Badylak SF, Janas W et al. Porcine small intestinal submucosa as a dural substitute. Surg Neurol 1999; 51(1): 99–104.

4. Dejardin LM, Arnoczky SP, Clarke RB. Use of small intestinal submucosal implants for regeneration of large fascial defects: an experimental study in dogs. J Biomed Mater Res 1999; 46(2): 203–211.

5. Welch JA, Montgomery RD, Lenz SD et al. Evaluation of small-intestinal submucosa implants for repair of meniscal defects in dogs. Am J Vet Res 2002; 63(3): 427–431.

6. Bejjani GK, Zabramski J, Durasis Study Group. Safety and efficacy of the porcine small intestinal submucosa dural substitute: results of a prospective multicenter study and literature review. J Neurosurg 2007; 106(6): 1028–1033. doi: 10.3171/jns.2007.106.6.1028.

7. Badylak S, Kokini K, Tullius B et al. Morphologic study of small intestinal submucosa as a body wall repair device. J Surg Res 2002; 103(2): 190–202.

8. Abbe R. Rubber tissue for meningeal adhesions. Trans Am Surg Assoc 1895; 13: 490–491.

9. Filippi R, Schwarz M, Voth D et al. Bovine pericardium for duraplasty: clinical results in 32 patients. Neurosurg Rev 2001; 24: 103–107.

10. Parizek J, Mericka P, Husck Z et al. Detailed evaluation of 2959 allogeneic and xenogeneic dense connective tissue grafts (fascia lata, pericardium and dura mater) used in the course of 20 years for duroplasty in neurosurgery. Acta Neurochir (Wien) 1997; 139(9): 827–838.

11. Sharkey PC, Usher FC, Robertson RC. Lyophilized human dura mater as a dural substitute. J Neurosurg 1958; 15(2): 192–198. doi: 10.3171/jns.1958.15.2.0192.

12. Preusser M, Ströbel T, Gelpi E et al. Alzheimer-type in a 28 year old patient with iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after dural grafting. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77(3): 413–416. doi: 10.1136/jnnp.2005.070805.

13. Brooke FJ, Boyd A, Klug GM et al. Lyodura use and the risk of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease in Australia. Med J Aust 2004; 180(4): 177–181.

14. Warren WL, Medary MB, Dureza CD et al. Dural repair using acellular human dermis : experience with 200 cases : technique assessment. Neurosurgery 2000; 46(6): 1391–1396.

15. Turchan A, Rochman TF, Ibrahim A et al. Duraplasty using amniotic membrane versus temporal muscle fascia: a clinical comparative study. J Clin Neurosci 2018; 50: 272–276. doi: 10.1016/j.jocn.2018.01.069.

16. Azzam D, Prasanth R, Thien N et al. Dural repair in cranial surgery is associated with moderate rates of complications with both autologous and nonautologous dural substitutes. World Neurosurg 2018; 113: 244–248. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.115.

17. Vieira E, Guimarães TC, Faquini IV et al. Randomized controlled study comparing 2 surgical techniques for decompressive craniectomy: with watertight duraplasty and without watertight duraplasty. J Neurosurg 2018; 129(4): 1017–1023. doi: 10.3171/2017.4.JNS152954.

18. Barth M, Tuettenberg J, Thomé C et al. Watertight dural closure: is it necessary? A prospective randomized trial in patients with supratentorial craniotomies. Neurosurgery 2008; 63(4 Suppl 2): 352–358. doi: 10.1227/01.NEU.0000310696.52302.99.

19. Sade B, Oya S, Lee JH. Non-watertight dural reconstruction in meningioma surgery: results in 439 consecutive patients and a review of the literature. Clinical article. J Neurosurg 2011; 114(3): 714–718. doi: 10.3171/2010.7.JNS10460.

20. Kshettry VR, Lobo B, Lim J et al. Evaluation of non-watertight dural reconstruction with collagen matrix onlay graft in posterior fossa surgery. J Korean Neurosurg Soc 2016; 59(1): 52–57. doi: 10.3340/jkns.2016.59.1.52.

21. von Wild KR. Examination of the safety and efficacy of an absorbable dura mater substitute (Dura Patch) in normal applications in neurosurgery. Surg Neurol 1999; 52(4): 418–424.

22. Mailliti M, Page P, Gury C et al. Comparison of deep wound infection rates using a synthethic dural substitute (neuro-patch) or pericranium graft for dural closure: a clinical review of 1 year. Neurosurgery 2004; 54(3): 559–603.

23. Messing-Jünger AM, Ibáñez J, Calbucci F et al. Effectiveness and handling characteristics of a three-layer polymer dura substitute: a prospective multicenter clinical study. J Neurosurg 2006; 105(6): 853–858. doi: 10.3171/jns.2006.105.6.853.

24. Danish SF, Samdani A, Hanna A et al. Experience with acellular human dura and bovine collagen matrix for duraplasty after posterior fossa decompression for Chiari malformations. J Neurosurg 2006; 104 (1 Suppl): 16–20. doi: 10.3171/ped.2006.104.1.16.

25. Narotam PK, Qiao F, Nathoo N. Collagen matrix duraplasty for posterior fossa surgery: evaluation of surgical technique in 52 adult patients. Clinical article. J Neurosurg 2009; 111(2): 380–386. doi: 10.3171/2008.10.JNS08993.

26. Parlato C, di Nuzzo G, Luongo M et al. Use of a collagen biomatrix (TissuDura) for dura repair: a long-term neuroradiological and neuropathological evaluation. Acta Neurochir 2011; 153(1): 142–147. doi: 10.1007/s00701-010-0718-2.

27. Di Vitantonio H, De Paulis D, Del Maestro M et al. Dural repair using autologous fat: our experience and review of the literature. Surg Neurol Int 2016; 7 (Suppl 16): S463–S468. doi: 10.4103/2152-7806.185777.

28. Hutter G, Felten Sv, Sailer MH et al. Risk factors for postoperative CSF leakage after elective craniotomy and the efficacy of fleece-bound tissue sealing against dural suturing alone: a randomised controlled trial. J Neurosurg 2014; 121(3): 735–744. doi: 10.3171/2014.6.JNS131917.

proLékaře.cz | 9.5.2024

doi: 10.14735/amcsnn2018691

Fingolimod attenuates harmaline-induced passive avoidance memory and motor impairments in a rat model of essential tremor

Fingolimod zmírňuje harmalinem navozenou poruchu paměti spojenou s pasivním vyhýbáním a motorické poruchy u potkaního modelu esenciálního tremoru

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

N. Dahmardeh[1,2], M. Asadi-Shekaari[1,2], S. Arjmand[2], M. Haghani[3], M. Shabani[2]

[1] Department of Anatomical Sciences, Afzalipour Medical Faculty, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
[2] Intracellular Recording Lab, Kerman Neuroscience Research Center, Neuropharmacology Institute, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
[3] Department of Physiology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

✉ Mohammad Shabani, PhD
Kerman Neuroscience Research Center
Neuropharmacology Institute
Kerman University of Medical Sciences
Jehad Blvd
Ebn Sina Avenue
76198-13159 Kerman, Iran
e-mail: shabani@kmu.ac.ir

Accepted for review: 10. 5. 2018
Accepted for print: 31. 10. 2018

Abstract
Preclinical data suggest that fingolimod (FTY), a sphingosine-1-phosphate receptor modulator, could be beneficial for treating common neurological disorders, including Parkinson's disease, MS and epilepsy. In the current study, the effects of FTY on harmaline-induced motor and cognitive impairments were studied in male Wistar rats. Passive avoidance memory, exploratory, anxiety-related behaviours, tremor, and motor function were assessed. The memory impairments observed in harmaline-treated rats were somewhat reversed by administration of FTY. The results showed that FTY could recover step width, left and right step length, but failed to recuperate the mobility duration. FTY improved the time spent in the wire grip and rotarod. Results of our study shed light on the beneficial effects of FTY on cognition and motor function in a model of essential tremor (ET) and suggest that sphingosine-1-phosphate receptor modulators have a potential neuroprotective profile for the management of ET.

Souhrn
Předklinické údaje naznačují, že fingolimod (FTY), modulátor sfingosin-1-fosfátového receptoru, by mohl být prospěšný pro léčbu běžných neurologických poruch, včetně Parkinsonovy nemoci, RS a epilepsie. V aktuální studii byly studovány účinky FTY na harmalinem navozené motorické a kognitivní poruchy u samců potkanů kmene Wistar. Byly hodnoceny paměť spojená s pasivním vyhýbáním, průzkumné chování, chování související s úzkostí, tremor a motorické funkce. Poruchy paměti pozorované u potkanů, kterým byl podáván harmalin, byly podáním FTY do jisté míry zvráceny. Výsledky ukázaly, že FTY byl schopen obnovit šířku kroku, délku levého a pravého kroku, avšak neobnovil dobu trvání mobility. FTY zlepšil dobu strávenou v závěsu na lanku (wire grip) a na rotující tyči (rotarod). Výsledky naší studie objasnily prospěšné účinky FTY na kognici a motorické funkce u modelu esenciálního tremoru (ET) a naznačují, že modulátory sfingosin-1-fosfátového receptoru mají potenciální neuroprotektivní profil pro léčbu ET.

Key words
essential tremor – fingolimod – memory – motor function

Klíčová slova
esenciální tremor – fingolimod – paměť – motorické funkce

Funding for this study was provided by Kerman University of Medical Sciences as a grant for the PhD research of Narjes Dahmardeh.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Introduction

Essential tremor (ET) is defined as a slow progress and mono-symptomatic movement disorder [1]. With a high prevalence, estimated to be 20 times higher than Parkinson's disease, ET is known as the most common type of movement disorders [2]. However, despite its high incidence, the etiology of ET is not yet fully understood. Some clinical studies are indicative that along with tremor, patients also suffer from cognitive deficit [3–5]. Thus, an association may exist between ET and cognitive impairment or dementia [5]. Particularly, the basis of cognitive impairment in ET is still unclear. Furthermore, no pharmacological therapy for cognitive impairment of ET patients has been developed [5].

Although the pathophysiologic mechanisms of tremor are not clear, many previous experimental studies have provided remarkable insight into the pathogenesis of ET [6]. Several animal models of tremor have been developed for evaluation and finding of therapeutic strategies and pathophysiologic basis of the disease. In this regard, isoproterenol (beta adrenoreceptor agonist), the GABA-A receptor alpha-1 knock-out mouse, and most commonly the harmaline model have been used by several research groups [7,8]. Furthermore, in addition to causing several CNS disorders, there is evidence that harmaline plays a crucial role in cognitive disturbances [5]. Besides, many therapeutic agents that improve human tremor also improve harmaline-induced tremor. Thus, this model is supposed to be a useful animal model for assessment and development of prescribed medications.

Data from several studies suggest that an interaction between the central and peripheral nervous system may lead to tremor [5,9]. However, it is becoming extremely difficult to ignore the existence of a relationship between ET and the abnormality in the Guillain-Mollaret triangle (rubral nucleus, inferior olive nucleus [ION] and cerebellum) [10]. Exposure to harmaline has been shown to induce ET via activation of the olive-cerebellar system [8]. It is therefore likely that such connections may exist between ION dysfunction and ET [11]. Moreover, it has previously been observed that harmaline increases the ION neuron excitability [12]. Thus, decrement of neuronal excitability of ION by any treatment modality can be a therapeutic target in the treatment of ET.

Fingolimod (FTY) is a fungus metabolite derived from myriocin and known as sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor agonist [13]. In recent years, we and other researchers have investigated a variety of approaches for FTY and have revealed beneficial effects on treatment of tremor, MS, acute kidney injury, Alzheimer's disease, and stroke [14–16]. Evidence suggests that FTY easily crosses the blood brain barrier and modulation of its receptors expressed on the neural cells may exert neuroprotective functions within the CNS [17].

Furthermore, it has been shown that FTY regulates the plasticity and cell survival in the brain through increase in the brain-derived neurotrophic factor and may be useful in the treatment of cognitive deficits related to neuronal disorders [18]. Therefore, the aim of the current study was to analyze the possible neuroprotective effects of FTY on motor and cognitive deficits induced by harmaline in the experimental model of ET.

Materials and methods

Animals

Male Wistar rats (40–60- g, one month old) were used in this study. The rats were divided into five groups of saline, dimethyl sulfoxide (DMSO), harmaline, harmaline + DMSO and FTY + harmaline (N = 10 for each group). All the procedures in this experiment were carried out according to the Neuroscience Research Center of Kerman Medical University (Ethics Code: KNRC/REC/96/1456). All of the animals were maintained on a 12-h light-dark cycle with food and water ad libitum.

Design of the study

Harmaline hydrochloride dihydrate and FTY were purchased from Sigma-Aldrich (Munich, Germany) and dissolved in normal saline and DMSO, resp. The FTY was administered (1 mg/kg, intraperitoneally [i. p.]) 24 h before harmaline injection (30 mg/kg, i. p.). Saline was considered as control (vehicle) for harmaline and DMSO for FTY. Thirty min after administration of harmaline, behavioural tests, including open field, wire grip (three trials 180-s with 5-min inter-trial interval), rotarod (three trials 300-s cut off and inter-trial intervals of 5 min) and foot print were carried out with adequate amount of rest between each trial and lasted for 3 h in total. Three hours after the end of these behavioural tests, shuttle box test was performed.

Behavioural studies

Observation

An observer who was blinded to the groups under the study rated the tremors. Thirty min after administration of harmaline, during the open field test, tremor data were quantitatively scored using a four-point scale and grading neurological deficit score test. The normal motor function or no observable tremor was represented by score of 0, occasional tremor affecting only the head and neck was considered as a score of 1, intermittent (occasional tremor affecting all body parts) was represented by score of 2, persistent (persistent tremor affecting all body parts and tail) was scored 3, and severe (persistent tremor rendering the animal unable to stand and/or walk) was considered as a score of 4 [19].

Open-field test

The apparatus of open field consisted of an arena made of opaque Plexiglas (90 × 90 × 45 [H] cm). The arena floor was divided into 16 small squares to define the central and peripheral sections. The rats were placed in the centre of the arena and their behaviour was recorded during a 5-min interval by an automated video tracking system (Ethovision [Noldus Technology, Wageningen, the Netherlands]). The total time spent in the centre or periphery and the total distance moved were recorded. Between the sessions, the chamber was cleaned with 70% ethanol [5].

Rotarod test

An accelerating rotarod was used to evaluate the motor coordination and balance performance. Prior to experiment, all animals were trained for the test. The experiment started with a speed of 10 rpm and the rod linearly accelerated to 60 rpm. Each rat undertook three trials with inter-trial interval of 30 min. The maximum cut off time of each trial was 300 s. The total duration of each rat remaining on the rod (fall latency) was measured for evaluation of balance performance [20,21].

Wire grip test

We used the wire grip test to check the muscle strength and balance. Each rat suspended with the forepaws on a horizontal steel wire (80 cm long, diameter 6 mm) and held in vertical position while it grasped the wire. Each rat was given three trials with a 30-min inter-trial rest interval. For each

proLékaře.cz | 9.5.2024

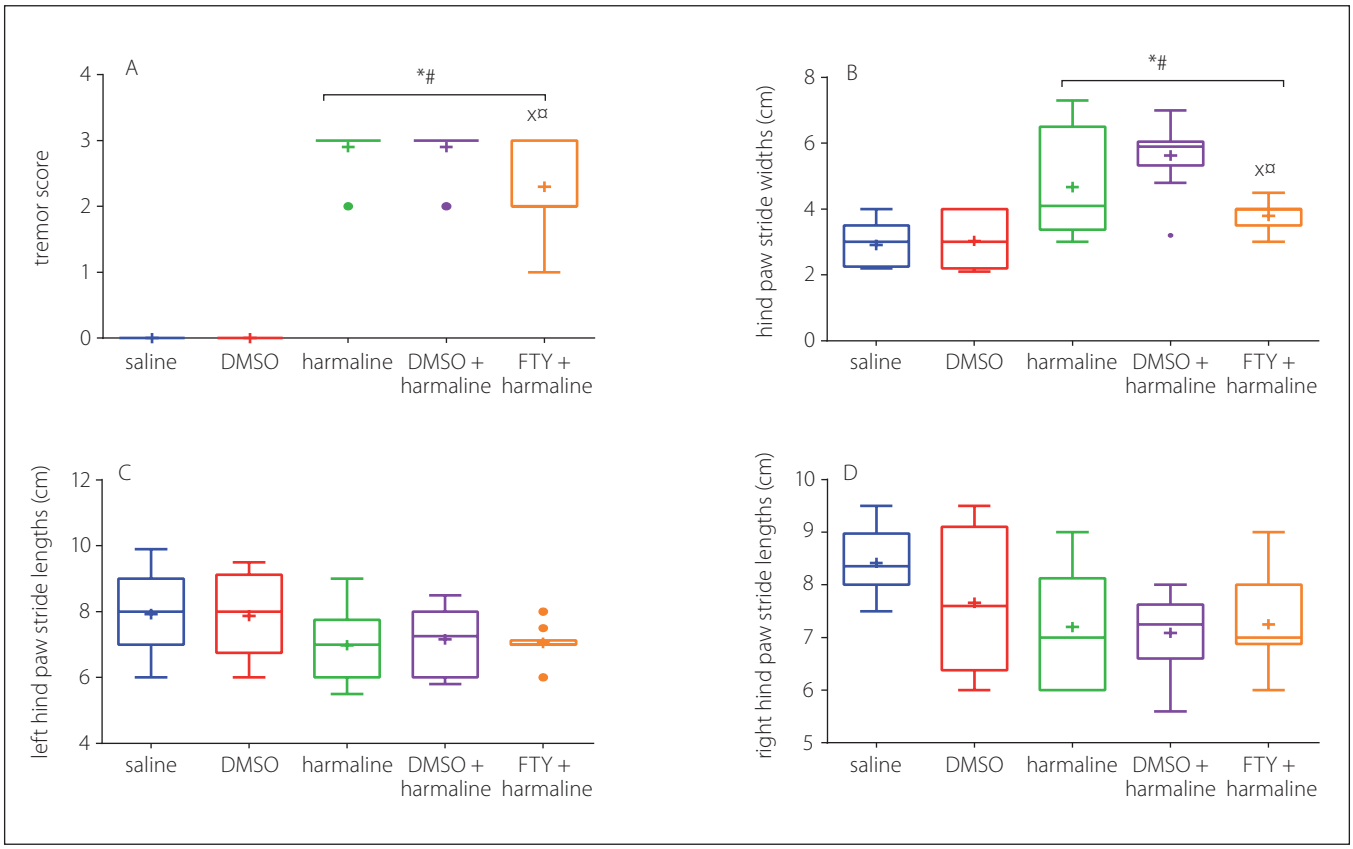


Fig. 1. Effect of FTY on tremor scores (A), step width (B), left (C) and right step length (D) after harmaline (30 mg/kg, intraperitoneally [i. p.]) administration. The tremor score increased in the rats in harmaline group compared to the control groups. Hind step width also significantly increased. Tremor score and hind step width were significantly decreased by FTY treatment compared to the saline + harmaline and DMSO + harmaline groups. Values are represented as medians with interquartile ranges as a box and max./min. as whiskers. No data points were excluded as outliers in the presented analyses.
DMSO – dimethyl sulfoxide; FTY – fingolimod
* $p < 0.05$, significantly different from the control group
# $p < 0.05$, significantly different from the vehicle (DMSO, i.p.) treated group
× $p < 0.05$, significantly different from the harmaline treated group
¤ $p < 0.05$, significantly different from the harmaline + DMSO treated group

Obr. 1 Účinek FTY na skóre tremoru (A), šířku kroku (B), délku levého (C) a pravého kroku (D) po podání harmalinu (30 mg/kg, intraperitoneálně [i. p.]). Skóre tremoru se zvýšilo u potkanů ve skupině s harmalinem v porovnání s kontrolními skupinami. Rovněž se významně zvýšila šířka zadního kroku. Podání FTY významně snížilo skóre tremoru a šířku zadního kroku v porovnání se skupinami s podáním fyziologického roztoku + harmalinu a DMSO + harmalinu. Hodnoty jsou uvedeny jako mediány v krabicovém grafu s krabicí znázorňující mezikvartilové rozpětí a max./min. hodnotami jako anténami. V předkládaných analýzách nebyly žádné datové body vyloučeny jako odlehlé hodnoty.
DMSO – dimethylsulfoxid; FTY – fingolimod
* $p < 0,05$, významně se lišící od kontrolní skupiny
# $p < 0,05$, významně se lišící od skupiny s podáním vehikula (DMSO, i.p.)
× $p < 0,05$, významně se lišící od skupiny s podáním harmalinu
¤ $p < 0,05$, významně se lišící od skupiny s podáním harmalinu + DMSO

animal, the latency to fall was recorded with a stopwatch [22].

Gait analysis test (Footprint)

This test assesses the animal's walking patterns and gait kinematics. To perform this experiment, the hind paws of each rat were stained with non-toxic inks and the animals were allowed to transverse freely through a plexiglass tunnel (100 [length] × 10 [width] × 10 [height] cm) ending in a darkened cage. The floor of the tunnel was lined with a fresh sheet of white absorbent paper at each final test. The hind paw stride lengths were measured by the distance (cm) between the respective paw prints to the centre of the ipsilateral print. The hind paw stride widths were measured through the distance between the centres of the respective paw prints to the corresponding contralateral stride length measurements at a right angle. Footprints at the beginning and at the end of each run were not measured [23].

Passive avoidance test

This test, as a fear-aggravated test, is used for evaluating learning and memory in rodents.

proLékaře.cz | 9.5.2024

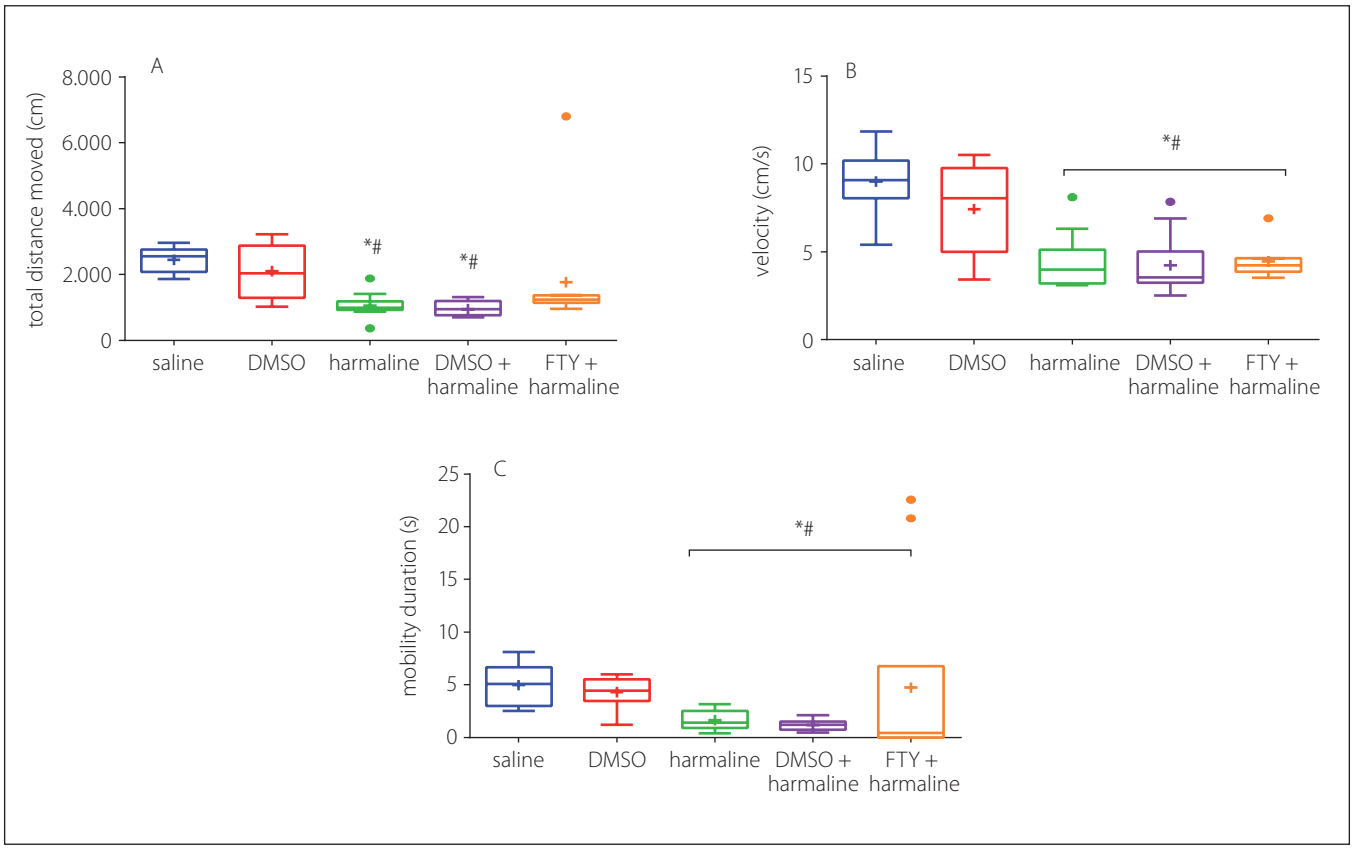


Fig. 2. The effect of FTY on exploratory and anxiety-like behaviour disturbance induced by harmaline. Total distance moved (A), velocity (B) and mobility duration decreased in the harmaline and DMSO + harmaline treated groups as compared to the control group but there was no significant difference between the FTY and control groups in total distance moved. Values are represented as medians with interquartile ranges as a box and max./min. as whiskers.
DMSO – dimethyl sulfoxide; FTY – fingolimod
*p < 0.05 as compared to the control group
#p < 0.05 as compared to the DMSO group
×p < 0.05 as compared to the harmaline group
¤p < 0.05 as compared to the harmaline + DMSO group

Obr. 2 Účinek FTY na poruchu průzkumného chování a chování souvisejícího s úzkostí navozenou harmalinem. Celková uražená vzdálenost (A), rychlost (B) a doba trvání mobility se ve skupině s podáním harmalinu a ve skupině s podáním DMSO + harmalinu snížily v porovnání s kontrolní skupinou, nebyl však pozorován žádný významný rozdíl v uražené vzdálenosti mezi FTY a kontrolní skupinou. Hodnoty jsou uvedeny jako mediány v krabicovém grafu s krabicí znázorňující mezikvartilové rozpětí a max./min. hodnotami jako anténami.
DMSO – dimethylsulfoxid; FTY – fingolimod
*p < 0,05 v porovnání s kontrolní skupinou
#p < 0,05 v porovnání se skupinou s podáním DMSO
×p < 0,05 v porovnání se skupinou s podáním harmalinu
¤p < 0,05 v porovnání se skupinou s podáním harmalinu + DMSO

The shuttle box device with dimensions of 100 [length] × 25 [width] × 25 [height] cm and consisting of two compartments (light and dark) separated by a door was used. In this experiment, the animal learns to avoid an environment in which a prior aversive stimulus has been delivered. In the learning phase of the test, the animals were familiarized with the test by putting them in the light chamber (door closed) for 5 min. The next day, each rat was returned to the light compartment, the door opened and the animal was allowed to move to the dark chamber before the door was closed. This phase was repeated once and if an animal failed to move into the dark compartment, it was removed from the study. One hour later, each animal was placed in the light compartment, the door opened, and on entering the dark compartment, was given an electric shock (0.5 mA, 2 s; via wires embedded in the dark chamber floor) [24,25]. This part of the process was repeated up to 5× at 1-h intervals until the animal learned to avoid the dark compartment (remaining in light compartment for at least 300 s) and the number of shocks required for learning was recorded. Twenty-four hours after the learning phase, the assessment phase of the test was undertaken. The animal was placed in the light chamber (door opened) and the time until the animal entered the dark compartment recorded as the step-through latency (STL). The total time spent in the dark compartment (TDC) during a period of 5 min was also recorded [5].

proLékaře.cz | 9.5.2024

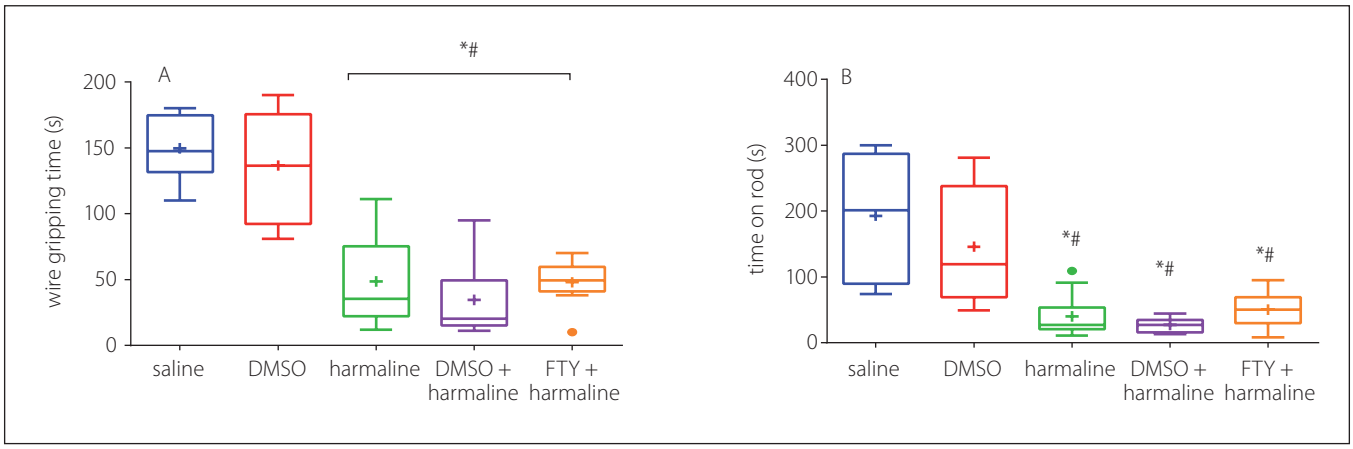


Fig. 3. Effect of FTY on muscle strength and balance function after harmaline administration: A – mean latency to fall in wire grip test; B – falling time in three trials in rotarod test. The rats in the FTY and harmaline groups spent a shorter duration on the wire grip as compared to the control groups. The rats in the harmaline and harmaline + DMSO groups showed a significant decrease in falling time compared to the control group and the time taken on the rod as compared to the control group. No significant differences were observed among FTY, harmaline, and harmaline + DMSO groups.
DMSO – dimethyl sulfoxide; FTY – fingolimod
*p < 0.05 as compared to the control group
#p < 0.05 as compared to the DMSO group
×p < 0.05 as compared to the harmaline group
¤p < 0.05 as compared to the harmaline + DMSO group

Obr. 3 Účinek FTY na svalovou sílu a rovnováhu po podání harmalinu: A – průměrná latence do pádu v testu závěsu na lanku; B – doba do spadnutí ve třech pokusech v testu na rotující tyči. Potkani ve skupinách s podáním FTY a harmalinu strávili kratší dobu v závěsu na lanku v porovnání s kontrolními skupinami. Potkani ve skupině s podáním harmalinu a ve skupině s harmalinem + DMSO vykazovali významné snížení doby do spadnutí v porovnání s kontrolní skupinou a doby strávené na tyči v porovnání s kontrolní skupinou. Nebyly pozorovány žádné významné rozdíly mezi skupinami s podáním FTY, harmalinu a harmalinu + DMSO.
DMSO – dimethylsulfoxid; FTY – fingolimod
*p < 0,05 v porovnání s kontrolní skupinou
#p < 0,05 v porovnání se skupinou s podáním DMSO
×p < 0,05 v porovnání se skupinou s podáním harmalinu
¤p < 0,05 v porovnání se skupinou s podáním harmalinu + DMSO

Statistical analysis

Graph Pad Prism 6 (Graph Pad Software, La Jolla, CA, USA) was used for statistical analysis of data and figure production. All data were first assessed for normality using a Kolmogorov-Smirnov test. The normally distributed data were then analyzed using one-way ANOVA test. Where a main effect was seen in ANOVA tests, pairwise comparisons between groups were then made using Tukey's post hoc analysis. Data that were not normally distributed were analyzed using Kruskal-Wallis test. All data were expressed as median and interquartile range and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The effect of FTY on tremor and gait disorder

The results obtained from the tremor scale score showed an increase in tremor in the harmaline group compared to the saline group ($p < 0.05$). Although the score of FTY group showed a significant increment compared to the saline group, it is apparent that FTY has improved the tremor scale score compared to the harmaline group ($p < 0.05$) (Fig. 1A). Moreover, the hind paw stride width, an indication for gait, was also higher in the harmaline group, as compared to the saline group ($p < 0.05$) (Fig. 1B). In addition, the FTY recovered the gait in this group compared to saline group ($p < 0.05$). However, FTY did not completely improve and recover the gait back to the control levels (Fig. 1B). The saline and DMSO groups showed the same levels for tremor scale score and gait.

These data showed that treatment with harmaline induced severe tremor associated with significant functional deficits. Furthermore, a main effect for treatment with harmaline and/or FTY upon left (Fig. 1C) and right (Fig. 1D) step lengths was not detected.

The effect of FTY on explorative and anxiety-like behaviours

Harmaline and harmaline + DMSO groups showed a significant decrease in total distance moved as compared to the control group ($p < 0.05$) (Fig. 2A). No significant difference was observed among FTY, saline and DMSO groups ($p > 0.05$) (Fig. 2A). In Fig. 2A, B, there was a clear and significant trend of decrease in velocity (Fig. 2B) and mobility (Fig. 2C) upon treatment with harmaline and/or FTY. The results indicated that the rats in FTY+ harmaline and harmaline plus DMSO groups showed a decrease in velocity (Fig. 2B), mobility (Fig. 2C) compared to the saline and DMSO groups ($p < 0.05$) indicating that FTY treatment did not have any effects on harmaline-induced disturbances in velocity and mobility ($p > 0.05$, Fig. 2B, C). No significant difference in duration of staying in the centre and peripheral zones was observed which is an indirect indicator of

proLékaře.cz | 9.5.2024

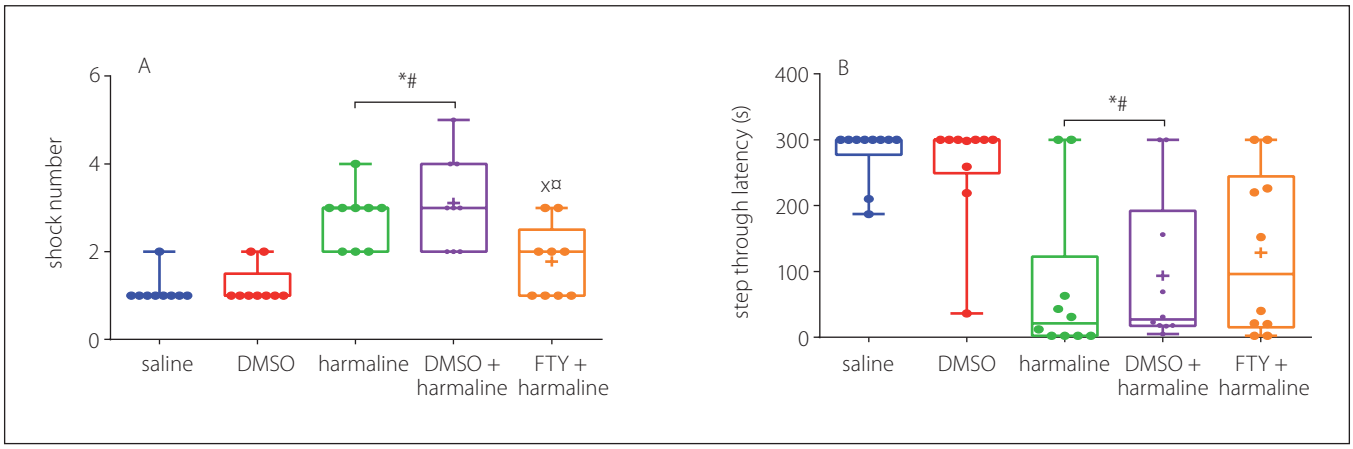


Fig. 4. Effect of FTY on passive avoidance after harmaline administration: A – number of shocks; B – step through latency. The harmaline and harmaline + DMSO groups required significantly more shocks to learn the task compared to the control groups. FTY treatment improved the learning impairment induced by harmaline comparing control groups. Legends merged on each bar indicate group sizes.
DMSO – dimethyl sulfoxide; FTY – fingolimod
*p < 0.05 as compared to the control group
#p < 0.05 as compared to the DMSO group
×p < 0.05 as compared to the harmaline group
¤p < 0.05 as compared to the harmaline + DMSO group

Obr. 4 Účinek FTY na pasivní vyhýbání po podání harmalinu: A – počet šoků; B – latence vstupu do tmavého oddílu. Skupiny s podáním harmalinu a harmalinu + DMSO potřebovaly významně vyšší počet šoků, aby se naučily danou úlohu, v porovnání s kontrolními skupinami. Podání FTY zlepšilo poruchu učení navozenou harmalinem v porovnání s kontrolními skupinami. Body zobrazené na každém sloupci ukazují velikosti skupin.
DMSO – dimethylsulfoxid; FTY – fingolimod
*p < 0,05 v porovnání s kontrolní skupinou
#p < 0,05 v porovnání se skupinou s podáním DMSO
×p < 0,05 v porovnání se skupinou s podáním harmalinu
¤p < 0,05 v porovnání se skupinou s podáním harmalinu + DMSO

anxiolytic-like effects and implies that there is no impaired anxiety-like behaviour at least in the open field test (data have not shown).

The effect of FTY on muscle strength and balance function

In order to assess the muscle strength and balance function, we performed a wire grip test. In three consecutive trials, the animals of the harmaline and harmaline + DMSO groups showed a decrease in falling time and the time taken on the rod as compared to the control group ($p < 0.05$) (Fig. 3A). However, FTY treatment did not show any recovery impact for either parameters. Rats of the FTY and harmaline groups spent a shorter duration on the wire grip as compared to the saline and DMSO groups ($p < 0.05$). Moreover, no significant differences were observed among FTY, harmaline, and harmaline + DMSO groups ($p > 0.05$) (Fig. 3A).

In addition, the balance function was evaluated by averaging the three repeated trials of the time stayed on rod; the result indicated that harmaline significantly ($p < 0.05$) decreased the time on the rod when compared with the saline group, but FTY failed to increase the time that animals spent on the rod. No significant difference was observed between the FTY and harmaline and harmaline + DMSO groups (Fig. 3B).

The effect of harmaline and FTY on passive avoidance

In this test, the number of shocks that animals received for the learning phase evaluated the effects of treatment with FTY. In Fig. 4A, it can be seen that the harmaline and harmaline + DMSO groups required significantly more shocks to learn the task ($p < 0.05$ vs. saline). However, further analysis showed that FTY treatment improved the learning impairment induced by harmaline ($p < 0.05$) (Fig. 4A). In addition, 24 h after learning, the effect of treatment on the step through latency, an index for memory retrieval, was evaluated. The result revealed that this measure was significantly decreased in both harmaline and harmaline + DMSO groups ($p < 0.05$) (Fig. 4B) compared with the saline groups. Treatment with FTY not only improved learning, but also partially improved the STL time to the level of saline group. However, no significant difference was observed between the harmaline + FTY and harmaline and harmaline + DMSO groups. This result indicates that FTY treatment was able to partially improve the harmaline-induced reduction in the step through latency. Moreover, we evaluated the total time spent in the dark compartment. The rats in the harmaline group spent more time in the dark chamber compared with the saline group, while pretreatment with FTY non-significantly decreased this parameter compared with the harmaline group.

Discussion

The present study demonstrated that pretreatment with FTY improved learning, memory deficit, and tremor status in the rat's model of tremor induced by harmaline, as evaluated by several behavioural tasks. However, there were no significant improvements in muscle strength, balance function, explorative, and anxiety-like behaviour.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Harmaline induces action dependent tremor, and is well-noted as an easy animal model for seeking and evaluating new therapies for ET [26–28]. After injection of harmaline, tremor developed immediately. Consistent with this notion, we showed that harmaline induced tremor, which was seen as marked deficits in the performance of all behavioural tasks employed. One possible explanation for harmaline induced tremor might be that it synchronizes the electrical activity in the ION [29]. Moreover, evidence shows that the harmaline causes an increase in excitability by opening calcium channels and subsequently bringing about tremor [30]. Many studies have shown that the use of T-type calcium channel blockers in treating neurological diseases in animal models is promising [31]. Recent studies have demonstrated that pulses of T-type calcium in the ION increased by harmaline and T-type calcium channel blockers might be of therapeutic potential for the treatment of tremor [32].

In the current study, we examined the effect of FTY pretreatment upon harmaline-induced tremor and its symptoms. FTY alleviated some symptoms associated with ET in a potentially relevant animal model. The findings of our previous study provided the pharmacological evidence for the specific involvement of S1P receptors in mediating motor deficits induced by harmaline and demonstrated that pretreatment with FTY one hour before harmaline injection could exert protective impacts on impaired locomotion and balance in harmaline--exposed animals [33]. In line with these findings, in the current experiment, FTY significantly decreased the harmaline--induced tremor score, showing helpful effects on the behavioural disturbance exhibited. There are no precise putative mechanisms to explain how FTY exhibits such ameliorative effects, but it may partly be explained by the fact that FTY directly inhibits the atrioventricular conduction [34]. It is also possible that FTY inhibits firing activity at ION and modulates tremor and further research should be ensued to investigate the direct effects of FTY on firing properties of the neurons of the ION.

In addition, we and other researchers have shown that harmaline impaired the muscle strength and balance function [26,35]. Although FTY showed a beneficial effect on tremor, it failed to improve the muscle strength and balance function in the harmaline treated rats. A finding that could be explained by the fact that impairment of muscle strength and balance function may be related to peripheral deficit in muscles rather than the CNS activity. This claim can also be supported by the results of explorative and anxiety-like behaviours where FTY failed to recover these responses. In addition, since harmaline acts as weak or partial agonist of benzodiazepine receptors [36], it has been suggested that its actions may in part be mediated by the benzodiazepine receptors which have a crucial role in the regulation of anxiety [37]. However, our results delineate that FTY might not interact with benzodiazepine receptors to lessen anxious-related behaviours.

In the passive avoidance test, it was shown that harmaline impaired the learning and memory performance as indicated by increased number of received shocks and STL time. It has been suggested that harmaline inactivates gastrointestinal monoamine oxidase and allows the first-pass metabolism of dimethyltryptamine access to systemic circulation and the CNS system where dimethyltryptamine acts as an injurious insult [38]. However, FTY improved the STL and memory performance in harmaline treated animals. It has been suggested that administration of FTY improves learning and memory in the rat's model of Alzheimer's disease [39]. The FTY may also act directly via S1P receptors and thereafter activates endogenous neuroprotective mechanisms [40]. Furthermore, it has been shown that FTY ameliorates neural deficit and synaptic plasticity impairment in stroke, independent from its immunosuppressive effects [16]. Moreover, recent evidence has demonstrated that FTY increases the production of neurotrophic factors such as brain-derived neurotrophic factor and mediates neuroprotective functions [41]. In conclusion, FTY appears to act as a neuroprotective factor to improve learning and memory impairment induced by harmaline and more investigations are needed to evaluate the mechanism of therapeutic effects of FTY on motor and cognitive impairments.

References

1. Bermejo-Pareja F, Puertas-Martín V. Cognitive features of essential tremor: a review of the clinical aspects and possible mechanistic underpinnings. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) 2012; 2: pii. doi: 10.7916/D89W0D7W.

2. Tröster A, Woods S, Fields JA et al. Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology? Eur J Neurol 2002; 9(2): 143–151.

3. Nasehi M, Ketabchi M, Khakpai F et al. The effect of CA1 dopaminergic system in harmaline-induced amnesia. Neuroscience 2015; 285: 47–59. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.11.012.

4. Bermejo-Pareja F, Louis ED, Benito-León J et al. Risk of incident dementia in essential tremor: a population--based study. Mov Disord 2007; 22(11): 1573–1580. doi: 10.1002/mds.21553.

5. Abbassian H, Esmaeili P, Tahamtan M et al. Cannabinoid receptor agonism suppresses tremor, cognition disturbances and anxiety-like behaviors in a rat model of essential tremor. Physiol Behav 2016; 164(Pt A): 314–320. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.06.013.

6. Macdonell RA. Cortical excitability and neurology: insights into the pathophysiology. Funct Neurol 2012; 27(3): 131–145.

7. Kralic JE, Criswell HE, Osterman JL et al. Genetic essential tremor in gamma-aminobutyric acidA receptor alpha1 subunit knockout mice. J Clin Invest 2005; 115(3): 774–779. doi: 10.1172/JCI23625.

8. Martin FC, Thu Le A, Handforth A. Harmaline-induced tremor as a potential preclinical screening method for essential tremor medications. Mov Disord 2005; 20(3): 298–305. doi: 10.1002/mds.20331.

9. Arshaduddin M, Al Kadasah S, Biary N et al. Citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor augments harmaline-induced tremor in rats. Behav Brain Res 2004; 153(1): 15–20. doi: 10.1016/j.bbr.2003.10.035.

10. Deuschl G, Elble RJ. The pathophysiology of essential tremor. Neurology 1999; 54 (11 Suppl 4): S14–S20.

11. Krahl SE, Martin FC, Handforth A. Vagus nerve stimulation inhibits harmaline-induced tremor. Brain Res 2004; 1011(1): 135–158. doi: 10.1016/j.brainres.2004.03.021.

12. Puschmann A, Wszolek ZK. Diagnosis and treatment of common forms of tremor. Semin Neurol 2011; 31(1): 65–77. doi: 10.1055/s-0031-1271312.

13. Ingwersen J, Aktas O, Kuery P et al. Fingolimod in multiple sclerosis: mechanisms of action and clinical efficacy. Clin Immunol 2012; 142(1): 15–24. doi: 10.1016/j.clim.2011.10.008.

14. English C, Aloi JJ. New FDA-approved disease-modifying therapies for multiple sclerosis. Clin Ther 2015; 37(4): 691–715. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.001.

15. Hemmati F, Dargahi L, Nasoohi S et al. Neurorestorative effect of FTY720 in a rat model of Alzheimer's disease: comparison with memantine. Behav Brain Res 2013; 252: 415–421. doi: 10.1016/j.bbr.2013.06.016.

16. Nazari M, Keshavarz S, Rafati A et al. Fingolimod (FTY720) improves hippocampal synaptic plasticity and memory deficit in rats following focal cerebral ischemia. Brain Res Bull 2016; 124: 95–102. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.04.004.

17. Kappos L, Radue E-W, O'connor P et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010; 362(5): 387–401. doi: 10.1056/NEJMoa0909494.

18. Becker-Krail D, Farrand AQ, Boger AH et al. Effects of fingolimod administration in a genetic model of cognitive deficits. J Neurosci Res 2017; 95(5): 1174–1181. doi: 10.1002/jnr.23799.

19. Kolasiewicz W, Kuter K, Wardas J et al. Role of the metabotropic glutamate receptor subtype 1 in the harmaline-induced tremor in rats. J Neur Transm 2009; 116(9): 1059–1063. doi: 10.1007/s00702-009-0254-5.

20. Haghani M, Shabani M, Moazzami K. Maternal mobile phone exposure adversely affects the electrophysiological properties of Purkinje neurons in rat offspring. Neuroscience 2013; 250: 588–598. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.07.049.

21. Shabani M, Larizadeh MH, Parsania S et al. Evaluation of destructive effects of exposure to cisplatin during developmental stage: no profound evidence for

proLékaře.cz | 9.5.2024

sex differences in impaired motor and memory performance. Int J Neurosci 2012; 122(8): 439–448. doi: 10.3109/00207454.2012.673515.

22. Van Wijk N, Rijntjes E, Van De Heijning BJ. Perinatal and chronic hypothyroidism impair behavioural development in male and female rats. Exp Physiol 2008; 93(11): 1199–1209. doi: 10.1113/expphysiol.2008.042416.

23. Capoccia S, Maccarinelli F, Buffoli B et al. Behavioral characterization of mouse models of neuroferritinopathy. PloS One 2015; 10(2): e0118990. doi: 10.1371/journal.pone.0118990.

24. Aghaei I, Arjmand S, Yousefzadeh Chabok S et al. Nitric oxide pathway presumably does not contribute to antianxiety and memory retrieval effects of losartan. Behav Pharmacol 2017; 28(6): 420–427. doi: 10.1097/FBP.0000000000000311.

25. Razavinasab M, Shamsizadeh A, Shabani M et al. Pharmacological blockade of TRPV 1 receptors modulates the effects of 6-OHDA on motor and cognitive functions in a rat model of P arkinson's disease. Fundam Clin Pharmacol 2013; 27(6): 632–640. doi: 10.1111/fcp.12015.

26. Vaziri Z, Abbassian H, Sheibani V et al. The therapeutic potential of Berberine chloride hydrate against harmaline-induced motor impairments in a rat model of tremor. Neurosci Lett 2015; 590: 84–90. doi: 10.1016/j.neulet.2015.01.078.

27. Abbassian H, Whalley BJ, Sheibani V et al. Cannabinoid type 1 receptor antagonism ameliorates harmaline-induced essential tremor in rat. Br J Pharmacol 2016; 173(22): 3196–3207. doi: 10.1111/bph.13581.

28. Arjmand S, Vaziri Z, Behzadi M et al. Cannabinoids and tremor induced by motor-related disorders: friend or foe? Neurotherapeutics 2015; 12(4): 778–787. doi: 10.1007/s13311-0150367-5.

29. Cheng MM, Tang G, Kuo SH. Harmaline-induced tremor in mice: videotape documentation and open questions about the model. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) 2013; 3: pii. doi: 10.7916/D8H993W3.

30. Du W, Aloyo VJ, Harvey JA. Harmaline competitively inhibits [3H] MK-801 binding to the NMDA receptor in rabbit brain. Brain Res 1997; 770(1–2): 26–29.

31. Kopecky BJ, Liang R, Bao J. T-type calcium channel blockers as neuroprotective agents. Pflügers Arch 2014; 466(4): 757–765. doi: 10.1007/s00424-014-1454-x.

32. Miwa H, Kondo T. T-type calcium channel as a new therapeutic target for tremor. Cerebellum 2011; 10(3): 563–569. doi: 10.1007/s12311-011-0277-y.

33. Dahmardeh N, Asadi-Shekaari M, Arjmand S et al. Modulation of sphingosine-1-phosphate receptor ameliorates harmaline-induced essential tremor in rat. Neurosci Lett 2017; 653: 376–381. doi: 10.1016/j.neulet.2017.06.015.

34. Egom EE, Kruzliak P, Rotrekl V et al. The effect of the sphingosine-1-phosphate analogue FTY720 on atrioventricular nodal tissue. J Cell Mol Med 2015; 19(7): 1729–1734. doi: 10.1111/jcmm.12549.

35. Tariq M, Arshaduddin M, Biary N et al. 2-deoxy-D--glucose attenuates harmaline induced tremors in rats. Brain Res 2002; 945(2): 212–218.

36. Robertson HA. Harmaline-induced tremor: the benzodiazepine receptor as a site of action. Eur J Pharmacol 1980; 67(1): 129–132.

37. Robertson HA. The benzodiazepine receptor: the pharmacology of emotion. Can J Neurol Sci 1980; 7(3): 243–245.

38. Riba J, Valle M, Urbano G et al. Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. J Pharmacol Exp Ther 2003; 306(1): 73–83.

39. Asle-Rousta M, Kolahdooz Z, Oryan S et al. FTY720 (fingolimod) attenuates beta-amyloid peptide (Abeta42)-induced impairment of spatial learning and memory in rats. J Mol Neurosci 2013; 50(3): 524–532. doi: 10.1007/s12031-013-9979-6.

40. Balatoni B, Storch MK, Swoboda EM et al. FTY720 sustains and restores neuronal function in the DA rat model of MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. Brain Res Bull 2007; 74(5): 307–316. doi: 10.1016/j.brainresbull.2007.06.023.

41. Doi Y, Takeuchi H, Horiuchi H et al. Fingolimod phosphate attenuates oligomeric amyloid β–induced neurotoxicity via increased brain-derived neurotrophic factor expression in neurons. PloS One 2013; 8(4): e61988. doi: 10.1371/journal.pone.0061988.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Comment to the article N. Dahmardeh et al.

Fingolimod attenuates harmaline-induced passive avoidance memory and motor impairments in a rat model of essential tremor

I have read, with great interest, the article entitled "Fingolimod attenuates harmaline-induced passive avoidance memory and motor impairments in a rat model of essential tremor".

In this study, the authors constructed a harmaline-induced tremor model in rats, which has been extensively used as an animal model for essential tremor (ET) [1]. Interestingly, the authors have also found that harmaline can cause cognitive disturbances by using passive avoidance test. Therefore, it is indeed an ideal model to study the effect of fingolimod on cognitive deficits associated with ET. The authors' results demonstrated that pretreatment with fingolimod could ameliorate harmaline induced tremor, motor dysfunction as well as cognitive impairment, which is exciting. The authors should be congratulated for their laboratory findings on a topic not fully explored.

However, there are two main limitations noted in this article. Although the authors documented that fingolimod was administered (1 mg/kg) intraperitoneally 24 h before harmaline injection, it was not clear how the authors had decided the dosage. Using different doses would better determine the efficacy of fingolimod on ET-associated cognitive deficits. Another issue would be that tremor intensity, motor impairment and passive avoidance memory were evaluated at only one time point (30 min after harmaline injection). It would be of particular interest to know how long the positive effect of fingolimod on harmaline induced tremor and cognitive impairment would last. As shown in other articles, efficacy of specific treatments on harmaline induced tremor was tested at multiple time points [2,3].

✉
Baoqiong Liu, MD, PhD
Department of Internal Medicine
Florida Hospital Medical Center
USA

Literatura

1. Cheng MM, Tang G, Kuo SH. Harmaline-induced tremor in mice: videotape documentation and open questions about the model. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) 2013; 3: pii. doi: 10.7916/D8H993W3.
2. Shourmasti FR, Goudarzi I, Abrari K et al. Riluzole ameliorates harmaline-induced tremor in rat. Basic Clin Neurosci 2014; 5(2): 138–143.
3. Nahab FB, Handforth A, Brown T et al. Octanoic acid suppresses harmaline-induced tremor in mouse model of essential tremor. Neurotherapeutics 2012; 9(3): 635–638. doi: 10.1007/s13311-012-0121-1.

proLékaře.cz | 9.5.2024

doi: 10.14735/amcsnn2018700

Evaluation of systolic and diastolic cardiac functions and heart rate variability in patients with juvenile myoclonic epilepsy

Vyhodnocení systolických a diastolických srdečních funkcí a variability srdeční frekvence u pacientů s juvenilní myoklonickou epilepsií

Abstract

Aim: To explore if patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME) have differences in heart rate variability (HRV) associated with risk of arrhythmias and in systolic and diastolic functions. *Patients and methods:* This single-centre prospective study included 50 patients with JME followed up at the epilepsy outpatient clinic within the Antalya Training and Research Hospital's Neurology Department (34 women, mean age 26 ± 7.58 years) and 45 healthy controls (30 women, mean age 26.71 ± 5.14 years). Two patients were excluded since they had arterial hypertension, one patient was excluded due to diabetes mellitus and one patient was excluded due to rheumatic mitral stenosis. Finally, 46 patients were included in the study. All patients and controls were evaluated by conventional echocardiography and tissue Doppler imaging for systolic and diastolic functions (e.g. left ventricular ejection fraction, left ventricle diameters and volumes, deceleration time, pulmonary forward flows) and performing 24-h Holter monitoring to explore time domain (e.g. standard deviation of the normal-to-normal interval, the square root of the mean squared differences of successive normal-to-normal intervals) and frequency domain parameters of HRV. *Results:* There were no significant differences between the Holter parameters of the two groups with respect to HRV. Echocardiographic investigation did not reveal any significant differences except for the ratio of pulmonary venous systolic and diastolic (PVS/PVD) forward flows to one another ($p = 0.008$). *Conclusion:* In this study, we did not find anything else about cardiac involvement other than increased ratio of PVS/PVD and we did not find autonomic dysfunction in patients with JME. This may be due to good seizure control.

Souhrn

Cíl: Prozkoumat, zda u pacientů s juvenilní myoklonickou epilepsií (JME) existují rozdíly ve variabilitě srdeční frekvence (heart rate variability; HRV) spojené s rizikem arytmií a v systolických a diastolických funkcích. *Soubor a metodika:* Tato jednocentrická prospektivní studie zahrnovala 50 pacientů s JME, kteří byli sledováni na ambulanci pro epilepsii Neurologického oddělení nemocnice Antalya Training and Research Hospital (34 žen, průměrný věk 26 ± 7,58 let), a 45 zdravých kontrolních osob (30 žen, průměrný věk 26,71 ± 5,14 let). Dva pacienti byli ze studie vyloučeni z důvodu arteriální hypertenze, jeden pacient byl vyloučen kvůli diabetu mellitu a jeden pacient byl vyloučen kvůli revmatické mitrální stenóze. Nakonec bylo do studie zařazeno 46 pacientů. U všech pacientů a kontrolních osob byly konvenční echokardiografií a tkáňovým dopplerovským zobrazením vyšetřeny systolické a diastolické funkce (např. ejekční frakce levé komory, rozměry a objemy levé komory, decelerační čas, plicní dopředné toky) a provedl se 24h Holterův monitoring za účelem prozkoumání parametrů časové domény (např. směrodatná odchylka intervalů „normal-to-normal", druhá odmocnina průměru druhých mocnin rozdílů mezi po sobě jdoucími intervaly „normal-to-normal") a parametrů frekvenční domény HRV. *Výsledky:* Mezi oběma skupinami nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v Holterovských parametrech, pokud jde o HRV. Echokardiografické vyšetření neodhalilo žádné významné rozdíly vyjma vzájemného poměru plicního venózního systolického a diastolického (PVS/PVD) dopředného toku ($p = 0,008$). *Závěr:* V této studii jsme u pacientů s JME kromě zvýšeného poměru PVS/PVD nenalezli nic jiného, co by se týkalo srdečního postižení, a rovněž jsme u nich nepozorovali autonomní dysfunkci. Tato skutečnost může být důsledkem dobré kontroly záchvatů.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

F. Genç[1], A. Genç[2], E. Küçükseymen[1], A. Erdal[1], Y. B. Gömceli[1], Ş. Arslan[2], G. Kutlu[3]

[1] Department of Neurology, Antalya Training and Research Hospital, Antalya, Turkey
[2] Department of Cardiology, Antalya Training and Research Hospital, Antalya, Turkey
[3] Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Faculty of Medicine, Muğla Sıtkı Koçman University, Muğla, Turkey

✉ Fatma Genç, MD
Department of Neurology
Antalya Training and Research Hospital
Varlık Mahallesi
Kazım Karabekir Cd.
07100 Muratpaşa/Antalya
Turkey
e-mail: sanivardr@yahoo.com

Accepted for review: 5. 12. 2017
Accepted for print: 10. 10. 2018

Key words
heart rate variability – juvenile myoclonic epilepsy – cardiac functions – echocardiography

Klíčová slova
variabilita srdeční frekvence – juvenilní myoklonická epilepsie – srdeční funkce – echokardiografie

proLékaře.cz | 9.5.2024

Introduction

Epilepsy often affects the autonomic functions during ictal, inter-ictal and post-ictal periods. Epileptic discharges are inculpated for impairing or altering the central autonomic pathway and normal autonomic cardiac functions in patients having seizures. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) is the leading cause of death in patients with epilepsy and accounts for about 17% of these deaths [1]. However, the mechanisms involved in SUDEP are not well understood; fatal cardiac arrhythmias caused by the activation of the autonomic nervous system (ANS) are also inculpated. Measurement of heart rate variability (HRV) is one of the ways to measure the effects of ANS on the heart. The intervals between the heart beats in the sinus rhythm are different in healthy individuals, which is a normal physiological process [2]. HRV refers to the mathematical formulation of the fluctuations in heart rate around the average heart rate within a certain time [2]. Physical and metabolic factors lead to variations in the heart rate associated with autonomic tonus. HRV seems to be very promising for the investigation of cardiovascular response to the variations in the autonomic tonus [2,3]. Increased activation of the sympathetic system and suppression of the parasympathetic system leads to a decline in the HRV [2]. HRV is evaluated in two ways: time and frequency analysis. The intervals between the normal pulses in the 24-h electrocardiography (ECG) records are analyzed during the time domain measurement, while the heart rate signals are grouped according to frequencies and intensities and information is obtained about the amount of heart rate variation on the basis of the periodical cardiac oscillations at different frequencies during the frequency domain spectral analysis [2,4]. In our study, we investigated autonomic dysfunction through time domain and frequency domain HRV analysis in patients diagnosed with juvenile myoclonic epilepsy (JME) and healthy controls. Recent studies found that epilepsy patients had cardiac systolic and diastolic dysfunctions, while the effect of ANS on the heart are inculpated for such abnormalities [5].

Increased sympathetic cardiac stimulation may lead to cardiac arrhythmias but also repetitive sympathetic stimulation may cause structural damage in the heart, which means that there is a high predisposition to arrhythmia and ischaemia. Myocardial fibrosis may also lead to left ventricular systolic and diastolic dysfunction. We evaluated the presence of such dysfunction through conventional echocardiographic investigation and tissue Doppler imaging (TDI).

Patients and methods

This single-centre prospective study enrolled 50 patients with JME followed up at the epilepsy outpatient clinic within the Antalya Training and Research Hospital's Neurology Department (34 women, mean age 26 ± 7.58 years) and 45 healthy controls (30 women, mean age 26.71 ± 5.14 years). Patients were diagnosed by three neurologists who were specialized in epilepsy. The neurological examination of the patients and controls was performed by that team of neurologists and their cardiologic examination was performed by a cardiologist.

Exclusion criteria included pregnancy, known coronary artery disease, hepatic and renal dysfunction, arterial hypertension, valvular heart disease, left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction <50%), restrictive, hypertrophic or dilated cardiomyopathy, congenital cardiac disease, pulmonary pathologies, diabetes mellitus, malignancies, severe alcohol consumption, hyperlipidaemia, previous cardiac surgery, severe mitral annular calcification, atrial fibrillation or other severe arrhythmias, use of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator, poor echocardiographic image quality. Two patients were excluded since they had arterial hypertension, one patient was excluded due to diabetes mellitus and one patient was excluded due to rheumatic mitral stenosis and thus 46 patients were included in the study and 40 of them were seizure-free.

The epilepsy diagnosis was established on the basis of the Guidelines of the International League Against Epilepsy, and the patients were diagnosed according to the medical history of the patients and their relatives, physical and neurological examination, as well as the EEG and neuroradiological findings [6].

Blood pressure of both groups was measured in sitting position after 5-min rest. Height, weight and waist circumference of both groups were measured and their body mass index and body surface area were calculated. Potential SUDEP risk in patients was estimated using an inventory of seven validated SUDEP risk factors (SUDEP-7), which was assembled from a large prospective cohort study of SUDEP reported by Walczak et al. [7]. Based on this study, Di Giorgo et al. validated a SUDEP-7 inventory [8]. This inventory consists of seven items in which scores were based on the log of the odds ratio of the main risk factors [7,8]. The score on the SUDEP-7 ranged from 1 to 7, out of a maximum possible score of 10.

Electrocardiographic study

Standard 12-lead ECG was recorded in all participants to study the following variables: heart rate, PR interval (the time between the beginning of P-wave and the beginning of QRS complex), QRS complex duration, QT interval (the time between the beginning of QRS complex and the end of T-wave), QTc interval (the QT interval after correction for heart rate, which is the QT interval divided by the square root of RR interval [Bazett's formula]).

Echocardiography study

The echocardiographic investigation of all patients and the control group was performed using Philips IE33 xMatric (Philips, Andover, MA, USA) with 5-1MHz matrix transducer using transthoracic approach. The images of the patients were obtained in left lateral decubitus position, while measurements were performed in 2D, M Mode, continuous-wave Doppler, pulse-wave Doppler and TDI echocardiography using parasternal long and short axis, apical four-chamber and five-chamber views. Left ventricular and right atrium diameters as well as interventricular septum and posterior wall thickness were measured using M mode technique in line with the recommendations of the American Society of Echocardiography [9]. The early (E) and late (A) peak velocities of diastolic filling, deceleration time (DT) and isovolumetric relaxation time (IVRT) were obtained from mitral inflow and aortic outflow Doppler records [10]. The filter setting was reduced and Nyquist limit was adjusted for TDI measurement (range 15–20 cm/s). The gain of the device was reduced in order to decrease the noise in the background and obtain a clear tissue signal. For TDI measurements to be performed from the apical window, 5-mm sample volume was placed lateral to the mitral valvular annulus on 4-chamber view [10]. Measurements

proLékaře.cz | 9.5.2024

were performed simultaneously with ECG at a rate of 50–100 mm/s. Peak systolic velocity (s'), early (e') and late (a') diastolic velocities and ratio of e'/a' were measured. For recording pulmonary venous flow velocities, right superior pulmonary venous flow in the apical four-chamber view was used and sample volume was placed 1–2 cm into the orifice. Here, pulmonary venous systolic forward flow (PVS) and pulmonary venous diastolic forward flow (PVD) were recorded. The ratio of E/e' was obtained by dividing transmitral E peak to e'. The diagnosis and staging of left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) were done according to the recommendations of the European Society of Echocardiography [11]. LVDD was diagnosed when lateral mitral annular e' velocity was lower than 10 cm/s or left atrium volume index was greater than 34 mL/m^2. LVDD has 3 stages (I, II and III). When LVDD was diagnosed, Doppler parameters such as E/A ratio, DT, IVRT, E/e' ratio and PVS/PVD ratio were used for staging [11]. Ejection fraction was quantified according to Teicholz formula [12]. All echocardiographic investigations were recorded digitally so that they could be examined off-line later. All measurements were performed by calculating the average of three cardiac cycles in order to decrease the respiratory variation.

Heart rate variability

In order to evaluate HRV of the patients and controls, 24-h ECG records were performed using 3-channel digital Holter recording device DMS300-3A (DM Software Inc., Stateline, NV, USA). Holter records were analyzed using the software Cardioscan 12,0 (DM Software Inc., Stateline, NV, US) and the records were evaluated manually in order to rule out the artifacts (ectopic beats, arrhythmic events, missing data and noise effects).

During HRV evaluation, standard deviation (SD) of the normal-to-normal (NN) interval (SDNN), the square root of the mean squared differences of successive NN intervals (RMSSD), the division of the number of interval differences of successive NN intervals of more than 50 ms by the total number of NN intervals (pNN50) were analyzed for the time domain parameters. SDNN represents a global measure of HRV. RMSSD is considered a powerful measure of high frequency (HF) variations in short-term recording, as it provides a useful evaluation of HF and vagal tone [2]. The fast Fourier transformation (FFT) has been used to calculate the power spectrum density. Total power (S POWER) in the range 0.0033–0.4 Hz, power in very low frequency (VLF) in the range 0.0033–0.04 Hz, power in low frequency (LF) in the range 0.04–0.15 Hz and power in high frequency (HF) in the range 0.15–0.4 Hz. were analyzed for frequency domain parameters. VLF was evaluated although this component does not have a well-defined physiological explanation [2]. The HF was regarded as a measure of solely parasympathetic activity. The LF was considered to be a measure of mainly sympathetic activity that was modulated by the influence of the parasympathetic system. LF/HF ratio expresses the balance between sympathetic and parasympathetic nervous system activity. All analyses were performed according to the standards set by the Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology [2].

This study was conducted upon the local approval no 46/12 and dated September 11, 2014 of the ethics board of Antalya Training and Research Hospital, and written consent forms were obtained from everyone included in the study. This study was conducted in compliance with the Declaration of Helsinki.

Tab. 1. Demographic characteristics in JME patients and control group.

Parameters	JME (N = 46) mean ± SD	Control group (N = 45) mean ± SD	P
age (year)	25.30 ± 6.18	26.71 ± 5.14	0.117
female (n, %)	32 (69.56)	30 (66.66)	ns
height (cm)	165.22 ± 8.82	167.18 ± 9.22	0.304
weight (kg)	65.84 ± 13.55	66.69 ± 14.85	0.772
BMI (kg/m^2)	24.19 ± 5.02	23.87 ± 5.28	0.598
BSA (m^2)	1.72 ± 0.18	1.74 ± 0.20	0.570
waist circumference (cm)	84.24 ± 12.98	82.36 ± 11.83	0.424
SBP (mmHg)	107.74 ± 12.67	108.67 ± 11.61	0.650
DBP (mmHg)	65.15 ± 9.37	65.22 ± 9.85	0.835
HR (bpm)	81.48 ± 10.23	82.91 ± 8.62	0.278

BMI – body mass index; BSA – body surface area; DBP – diastolic blood pressure; HR – heart rate; JME – juvenile myoclonic epilepsy; ns – not significant; SBP – systolic blood pressure; SD – standard deviation

Statistical analysis

All of the statistical analyses were performed using the SPSS software package, version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The continuous variables were expressed as mean ± SD and the categorical variables as numbers and percentages. The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine whether the data were normally distributed. The Mann-Whitney U test was used for variables that were not normally distributed. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

All participants were Caucasians. Thirty-two patients (69.56%) out of 46 included in the study were female and the mean age was 25.30 ± 6.18 years. In the control group, 30 individuals (66.66%) were female and the mean age was 26.71 ± 5.14 years while the control group included 45 healthy individuals. There was no difference between the two groups with respect to height, weight, body mass index, body surface area, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure and resting heart rate (Tab. 1).

In JME group, 24 patients did not have any issues in their history; however, 6 patients had a history of febrile convulsion, one had a history of hypoxic delivery, one had a history of CNS infection, 11 had a head trauma and three had a history of febrile convulsion and head trauma. Thirty-two patients did not have any issues in their family history, whereas 13 patients had a family history of epilepsy and the parents of one patient had consanguineous marriage.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Tab. 2. The SUDEP risk inventory (SUDEP-7, version 2.0) with each risk factor, weighting, and scoring convention [35].

SUDEP-7 parameters (scores)	Odds ratio	Points assigned if positive (weighting loge × odds ratio)	Number of patients with each risk factor
1. more than 3 GTCs in the past year	8.1	2	1
2. one or more GTCs in the past year	2.4	1	5
3. one or more seizures of any type over the last 12 months	2.2, 3.8, 4.6	1	0
4. > 50 seizures of any type per month over the last 12 months	11.5	2	0
5. duration of epilepsy ≥ 30 years	13.9	3	0
6. current use of ≥ 3 AEDs	4.0	1	2
7. developmental intellectual disability, IQ < 70 or too impaired to test	5.0	2	0

AEDs – antiepileptic drugs; GTCs – generalised tonic clonic seizures; IQ – intelligence quotient; SUDEP – sudden unexpected death in epilepsy

The mean epilepsy duration was 10.43 ± ± 6.67 years while the mean duration of drug use was 8.43 (max. 27, min. 1) years, the average frequency of seizures was 0.25 ± 0.7 (max. 4, min. 0) per month. For the epileptic treatment, 20 patients were taking valproic acid, 10 patients were taking lamotrigine, 7 patients were taking levetiracetam, 1 patient was taking topiramate, 6 patients were taking dual combination of these medications while 2 patients were on triple combination, mean SUDEP-7 inventory score of patients was 0.19 (max. 2, min. 0). Tab. 2 shows the components of the SUDEP-7 inventory and the number of subjects with each factor.

Echocardiography records of both groups and 24-h rhythm Holter were analyzed and registered. There was no significant difference between the JME group and control group with respect to time domain (SDNN, RMSSD, pNN50) and frequency domain (S POWER, VLF, LF, HF, LF/HF) parameters of HRV. No statistically significant difference was found with respect to left atrium diameter, area and volume index ($p = 0.374$, $p = 0.256$ and $p = 0.398$, resp.); likewise, interventricular septum and posterior wall thickness were similar in both groups ($p = 0.703$ and $p = 0.554$, resp.); moreover, there was no statistical difference between the other anatomic echocardiographic values. Furthermore, there was no difference between the Doppler and TDI parameters such as E wave velocity, E/A ratio, DT, IVRT, e'/a' ratio, E/e' ratio except PVS/PVD ($p = 0.008$). Analysis showed that JME patients had a significantly lower mean of heart rate, QRS duration, QT and QTc interval ($p = 0.007$, $p = 0.032$, $p = 0.027$, $p = 0.021$ resp.). Tab. 3 presents the HRV, echocardiographic and ECG data of the patient and control groups.

Discussion

Sinus arrhythmia refers to the respiratory cyclic changes in the heart rate and is associated with the cardio-respiratory connection in the brain stem. Physiological HRV is the indication of cardiac health while its absence or reduction may be a sign of a disease or aging process [13]. HRV analysis is a strong tool that gives semi-quantitative information about the relationship between the cardiovascular sympathetic and parasympathetic modulation under several physiological and pathophysiological conditions [14].

Compared to the healthy controls, patients with chronic temporal lobe epilepsy were found to have declined HRV. Although the results suggest that there is a decrease in the parasympathetic tonus and/or increase in the sympathetic tonus, the data about the relationship between epilepsy and the variations in the sympathetic and parasympathetic tonus are still insufficient [15]. We did not find HRV changes in our JME group which may be due to differences in anti-epileptic drugs (AEDs) such as classical sodium blockers that are used in temporal lobe epilepsy but are not used in JME. Increased sympathetic tone of the heart rate may play an important role in the development of ventricular tachycardia that may be associated with the high incidence of SUDEP in generalized tonic clonic seizure (GTCS) patients compared to the control group. Recently, a meta-analysis of HRV in epilepsy reported a lack of significant alterations of LF in epilepsy patients compared to controls; however, this parameter was found to be lower in patients with AEDs when compared to drug-free subjects [16]. As mentioned in the SUDEP-7 inventory that was designed to analyze risk factors identified by Walczak et al., seizure frequency is a well-known risk factor for SUDEP, but recent studies reported that seizure frequency of GTCS is much more important than for patients with any other type of seizure [7,17]. In the SUDEP-7 inventory, results indicated that older age, longer duration of epilepsy, and presence of developmental disability had direct influence on vagus-mediated HRV and thus increased SUDEP risk. The higher the SUDEP-7 inventory score, the higher the risk of SUDEP. Lower RMSSD values were associated with higher risk scores on the new SUDEP risk inventory. This provides new evidence that HRV (specifically RMSSD) is a marker of SUDEP risk [8].

Heart rate variability is observed to vary across the treated and untreated patients. Haliloğlu et al. found in their study that children taking valproic acid, oxcarbazepine or phenobarbital had better HRV results compared to the untreated ones [18]. Contrary to this finding, we did not find any difference with respect to heart rate and HRV parameters, which might be due to the fact that the seizures were controlled well. In a recent trial, comparison of changes in HRV parameters in the peri-apnea / hypopnea period of patients with JME and healthy controls did not show any significant difference except for SDNN [19]. However we did not find any significant difference between JME patients and healthy controls in none of HRV parameters. Further studies using a larger sample size and in patients with newly diagnosed and/or drug-resistant epilepsy may prove beneficial in understanding the mechanism.

Mechanisms underlying SUDEP may lead to fatal arrhythmia or ischaemia in pa-

proLékaře.cz | 9.5.2024

Tab. 3. Heart rate variability, echocardiographic and ECG parameters.

Parameters	JME (N = 46) mean ± SD	Control group (N = 45) mean ± SD	P
Heart rate variability			
RMSSD (ms)	33.70 ± 12.42	33.19 ± 12.03	0.767
SDNN (ms)	145.48 ± 34.60	150.78 ± 41.92	0.740
pNN50 (%)	11.48 ± 8.34	10.81 ± 7.75	0.791
SPOWER (ms^2)	3648.10 ± 1676.94	3836.09 ± 1996.47	0.886
VLF (ms^2)	2412.24 ± 1214.98	2548.42 ± 1452.87	0.827
LF (ms^2)	819.57 ± 330.61	896.79 ± 420.17	0.647
HF (ms^2)	390.26 ± 284.74	407.07 ± 290.48	0.716
LF/HF (ratio)	2.80 ± 1.39	2.75 ± 1.30	0.942
Echocardiography			
LV end diastolic diameter (mm)	44.91 ± 3.91	44.54 ± 3.75	0.662
LV end systolic diameter (mm)	27.82 ± 3.76	27.15 ± 2.91	0.502
IVS thickness (mm)	8.14 ± 0.98	8.14 ± 1.22	0.703
PW thickness (mm)	8.28 ± 1.18	8.42 ± 1.13	0.554
LA diameter (mm)	31.09 ± 3.30	31.87 ± 2.55	0.374
LA area (cm^2)	14.39 ± 2.61	15.03 ± 2.22	0.256
LA volume (mL)	37.99 ± 10.88	39.80 ± 9.54	0.395
E (cm/s)	87.05 ± 14.68	85.85 ± 13.68	0.949
A (cm/s)	59.40 ± 11.77	58.95 ± 11.83	0.683
LV end diastolic volume (mL)	63.07 ± 16.39	65.49 ± 15.95	0.472
LV end systolic volume (mL)	20.09 ± 7.39	19.07 ± 5.01	0.753
LV mass (gr)	140.40 ± 22.29	138.60 ± 28.95	0.453
lateral e' (cm/s)	18.01 ± 3.20	17.76 ± 3.25	0.986
lateral a' (cm/s)	9.87 ± 1.82	11.44 ± 10.07	0.893
A wave duration (ms)	130.43 ± 18.26	138.58 ± 15.24	0.050
s (cm/s)	12.77 ± 2.48	11.84 ± 2.12	0.063
PAP (mmHg)	21.87 ± 4.11	22.01 ± 4.68	0.543
ejection fraction (%)	67.89 ± 5.03	69.74 ± 4.20	0.111
LV mass index (g/m^2)	81.76 ± 10.97	79.23 ± 12.61	0.155
E deceleration time (ms)	167.00 ± 27.90	171.56 ± 21.59	0.265
isovolumetric relaxation time (ms)	86.13 ± 13.07	88.52 ± 10.23	0.125
Vp (cm/s)	75.40 ± 16.61	75.39 ± 10.77	0.850
PVS (cm/s)	59.30 ± 9.66	57.35 ± 11.09	0.368
PVD (cm/s)	49.98 ± 6.80	53.33 ± 12.22	0.262
LVDD index (mm/m^2)	26.24 ± 2.23	25.74 ± 2.57	0.396
LVDS index (mm/m^2)	16.22 ± 1.88	15.66 ± 1.67	0.175
IVS index (mm/m^2)	4.74 ± 0.48	4.71 ± 0.75	0.614
PW index (mm/m^2)	4.81 ± 0.48	4.85 ± 0.62	0.570
LA diameter index (mm/m^2)	18.15 ± 1.76	18.43 ± 1.96	0.368
LA area index (cm^2/m^2)	8.32 ± 1.41	8.83 ± 1.71	0.272
LA volume index (mL/m^2)	22.05 ± 5.76	22.88 ± 5.19	0.398
LV end diastolic volume index (mL/m^2)	36.59 ± 8.25	37.53 ± 7.90	0.748
LV end systolic volume index (mL/m^2)	11.65 ± 4.03	10.96 ± 2.65	0.654
E/A	1.50 ± 0.34	1.49 ± 0.28	0.480
e'/a'	1.88 ± 0.46	1.84 ± 0.57	0.657
E/e'	4.94 ± 1.00	4.93 ± 0.89	0.855
PVS/PVD	1.20 ± 0.19	1.10 ± 0.22	0.008
ECG			
heart rate (beat/minute)	75.80 ± 13.05	83.02 ± 12.31	0.007
QRS duration (msec)	84.10 ± 9.1	88.22 ± 9.52	0.032
PR interval (msec)	144.91 ± 18.18	141.20 ± 15.74	0.301
QT interval (msec)	349.50 ± 24.63	365.46 ± 36.07	0.027
QTc interval (msec)	390.13 ± 30.59	406.17 ± 31.31	0.021

A – peak mitral inflow late velocity; a' – peak late diastolic annular velocity; E – peak mitral inflow early velocity; e' – peak early diastolic annular velocity; HF – high frequency; IVS – interventricular septum; JME – juvenile myoclonic epilepsy; LA – left atrium; LF – low frequency; LV – left ventricle; LVDD – left ventricular diastolic diameter; LVSD – left ventricular end-systolic diameter; NN – normal-to-normal; PAP – pulmonary arterial systolic pressure; pNN50 – the division of the number of interval differences of successive NN intervals of more than 50 ms by the total number of NN intervals; PVD – diastolic pulmonary vein wave velocity; PVS – systolic pulmonary vein wave velocity; PW – posterior wall; s – peak systolic annular velocity; RMSSD – root mean square successive difference; SD – standard deviation; SDNN – SD of the NN interval; SPOWER – power spectrum density total power; VLF – very low frequency; Vp – propagation velocity of mitral inflow

proLékaře.cz | 9.5.2024

tients with or without predisposing functional or structural cardiac abnormalities. However, malignant cardiac arrhythmias have rarely been seen during recorded SUDEP cases [20]. Increased sympathetic cardiac stimulation may lead to cardiac arrhythmias but also repetitive stimulation may cause structural damage in the heart, which means that there is a high predisposition to arrhythmia and ischaemia. It was found previously that patients with SUDEP had myocardial fibrosis [21]. Myocardial fibrosis may lead to left ventricular systolic and diastolic dysfunction. Troponin does not rise in the post-ictal period in patients with non-complicated seizures, while ischaemia findings on ECG and elevated cardiac enzymes suggest that epileptic patients may have secondary cardiac damage [22,23]. Alehan et al. showed that brain natriuretic peptide (BMP) and creatine kinase-muscle/brain (CK-MB) were elevated in postictal period in patients with seizures and they obtained the evidence proving that epileptic patients may had mild cardiac dysfunction which was difficult to detect [24]. Elevated sympathetic activity may lead to left ventricular dilatation which may result in Takotsubo and stress-induced cardiomyopathy reported in GTCS. This may affect the cardiac output and lead to insufficient peri-ictal oxygen supply [25,26]. Two studies reporting that recurrent Takotsubo cardiomyopathy developed due to GTCS and convulsive status epilepticus were published [27,28]. The cited authors stated that this occurred due to the sympathetic fluctuations. Bilgi et al. reported that patients with GTCS had not only systolic and diastolic dysfunction but had also impaired end-systolic left ventricular diameter and volume [5]. In a recently published study, increased left atrial diameter was reported in patients with GTCS compared to the control group. The authors argued that this might be caused by the increased left ventricular end-systolic pressure due to the sympathetic activity [29]. Pulmonary vein Doppler method contains load-dependent parameters and thus can be used for the estimation of left ventricular filling pressures [30]. Kuecherer et al. thought that increased left atrial pressure was negatively correlated with PVS and PVS2/PVD ratio in patients with pseudo normal or restrictive pattern [31]. In our study, we did not find a negative change in PVS/PVD either, similar to other echocardiographic parameters.

Cardiac ion channels are subdivided as depolarizing and repolarizing ones. Prolonged repolarization can cause triggered activity, while rapid repolarization may lead to reentrant excitation. Eric et al. reported decreased heart rate from 80 to 67 and increased QRS intervals in Lamotrigine users [32]. In our study, we could have detected decreased heart rate in the patient group because 10 of our patients were using LTG but decreased QRS intervals could be due to other AEDs effects. In the line of our study, Ramadan et al. reported shortening of QT and QTc intervals in newly diagnosed GTCS patients without medication [29]. There are, however, conflicting data on whether QTc intervals in epileptic patients differ from controls [33,34]. A potential confounder in these studies could be, at least partly, the use of different AEDs.

Further studies are needed using a larger sample size and in patients with newly diagnosed and/or drug-resistant JME.

Conclusion

Epilepsy patients may be predisposed to autonomic dysfunctions which may be associated with cardiac arrhythmias due to the effects of recurrent seizures on the cardiac microstructure. There are several studies demonstrating the effect of epilepsy on cardiac and autonomic functions. However, studies on JME patients, which represents a specific patient group, are very limited. Our study did not show any finding within echocardiographic and HRV parameters suggesting cardiac involvement or autonomic dysfunction in patients with JME who were undergoing treatment.

References

1. Sperling MR. Sudden unexplained death in epilepsy. Epilepsy Curr 2001; 1(1): 21–23.

2. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J 1996; 17(3): 354–381.

3. Pieper SJ, Hammill SC. Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. Mayo Clin Proc 1995: 70(10); 955–964. doi: 10.1016/S0025-6196(11)64374-7.

4. Yi Gang, Malik M. Heart rate variability in general medicine. Indian Pacing Electrophysiol J 2003; 3(1): 34–40.

5. Bilgi M, Yerdelen D, Cölkesen Y et al. Evaluation of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging in patients with newly diagnosed and untreated primary generalized epilepsy. Seizure 2013; 22(7): 537–541. doi: 10.1016/j.seizure.2013.03.015.

6. ILAE Commission on Classification and Terminology. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30(4): 389–399.

7. Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. Neurology 2001; 56(4): 519–525.

8. DeGiorgio CM, Miller P, Meymandi S et al. RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: the SUDEP-7 Inventory. Epilepsy Behav 2010; 19: 78–81. doi: 10. 1016/j. yebeh.2010.06.011.

9. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J et al. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. Circulation 1978; 58(6): 1072–1083.

10. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. a new application of tissue doppler imaging. Circulation 1998; 98(16): 1644–1650.

11. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Eur J Echocardiogr 2009; 10(2): 165–193. doi: 10.1093/ejechocard/jep 007.

12. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV et al. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. Am J Cardiol 1976; 37(1): 7–11.

13. Verrier RL, Harper R, Hobson JA. Cardiovascular physiology: central and autonomic regulation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Principles and practice of sleep medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2000: 179–192.

14. Montano N, Porta A, Cogliati C et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. Neurosci Biobehav Rev 2009; 33(2): 71–80. doi: 10.1016/j.neubiorev. 2008.07.006.

15. Tomson T, Ericson M, Ihrman C et al. Heart rate variability in patients with epilepsy. Epilepsy Res 1998; 30(1): 77–83.

16. Lotufo PA, Valiengo L, Bensenor IM et al. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. Epilepsia 2012; 53(2): 272–282. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03361.x.

17. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E et al. Do antiepileptic drugs or generalized tonic–clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. Epilepsia 2012; 53(2): 249–252. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.033 54.x.

18. Hallioglu O, Okuyaz C, Mert E et al. Effects of antiepileptic drug therapy on heart rate variability in children with epilepsy. Epilepsy Res 2008; 79(1): 49–54. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2007.12.020.

19. Nayak C, Sinha S, Nagappa M et al. Lack of heart rate variability during apnea in patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME). Sleep Breath 201; 19(4): 1175–1183. doi: 10.1007/s11325-015-1133-y.

20. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. Lancet Neurol 2013; 12(10): 966–977. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70214-X.

21. Natelson BH, Suarev RV, Terrence CF et al. Patients with epilepsy who die suddenly have cardiac disease. Arch Neurol 1998; 55(6): 857–860.

22. Woodruff BK, Britton JW, Tigaran S et al. Cardiac troponin levels following monitored epileptic seizures. Neurology 2003; 60(10): 1690–1692.

23. Tigaran S, Molgaard H, McClelland R et al. Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients. Neurology 2003; 60(3): 492–495.

24. Alehan F, Erol I, Cemil T et al. Elevated CK-MB mass and plasma brain-type natriuretic peptide concentrations following convulsive seizures in children and adolescents: possible evidence of subtle cardiac dys-

proLékaře.cz | 9.5.2024

function. Epilepsia 2009; 50(4): 750–760. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01793.x.
25. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G et al. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. Circulation 2008; 118(25): 2754–2762. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.767012.
26. Chin PS, Branch KR, Becker KJ. Postictal neurogenic stunned myocardium. Neurology 2005; 64(11): 1977–1978. doi: 10.1212/01.WNL.0000163858.77494.7A.
27. Lemke DM, Hussain SI, Wolfe TJ et al. Takotsubo cardiomyopathy associated with seizures. Neurocrit Care 2008; 9(1): 112–117. doi: 10.1007/s12028-008-9075-x.
28. Legriel S, Bruneel F, Dalle L et al. Recurrent Takotsubo cardiomyopathy triggered by convulsive status epilepticus. Neurocrit Care 2008; 9(1): 118–121. doi: 10.1007/s12028-008-9075-x.
29. Ramadan MM, El-Shahat N, Omar AA et al. Interictal electrocardiographic and echocardiographic changes in patients with generalized tonic-clonic seizures. Int Heart J 2013; 54(3): 171–175.
30. Wu CC, Lee WS, Yu WC et al. Impact of left ventricular function on the pulmonary vein Doppler spectrum: nonsimultaneous assessment with load insensitive indices. Echocardiography 2003; 20(1): 9–18.
31. Kuecherer HF, Muhiudeen IA, Kusumoto FM et al. Estimation of mean left atrial pressure from transesophageal pulsed Doppler echocardiography of pulmonary venous flow. Circulation 1990; 82(4): 1127–1139.
32. Saetre E, Abdelnoor M, Amlie JP et al. Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: a comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. Epilepsia 2009; 50(8): 1841–1849. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02069.x.
33. Drake ME, Reider CR, Kay A. Electrocardiography in epilepsy patients without cardiac symptoms. Seizure 1993; 2(1): 63–65.
34. Teh HS, Tan HJ, Loo CY et al. Short QTc in epilepsy patients without cardiac symptoms. Med J Malaysia 2007; 62(2): 104–108.
35. Novak JL, Miller PR, Markovic D et al. Risk assessment for sudden death in epilepsy: the SUDEP-7 inventory. Front Neurol 2015; 6(252): 1–5. doi: 10.3389/fneur. 2015.00252.

19. JEDLIČKOVY DNY
NADAČNÍ FOND IMPULS
SEKCE KLINICKÉ NEUROIMUNOLOGIE A LIKVOROLOGIE ČNS ČLS JEP
24—25 květen 2019

Hotel Occidental Praha
Na Strži 32
140 00 Praha 4

Zahraniční speaker
Amit Bar-Or
Chief, Multiple Sclerosis Division, Department of Neurology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania

Odborný program
→Léčebné cíle a strategie léčby RS v r. 2019
→Farmakovigilance u RS
→Likvorologie
→Varia

Organizační zajištění
(registrace a ubytování účastníků):
MH Consulting s.r.o.
Narcisová 2850
106 00 Praha 10

Tel.: +420 731 006 620
martin.horna@mhconsulting.cz
www.mhconsulting.cz

proLékaře.cz | 9.5.2024

doi: 10.14735/amcsnn2018707

Reconstruction of the anterior skull base with free muscle flap after iatrogenic injury

Rekonstrukce přední jámy lební volným svalovým lalokem po iatrogenním poškození

Dear Editor,

The anterior skull base is an important barrier between the sinonasal tract and intracranial space [1]. After major neurosurgical resections, traumas or even iatrogenic injury, it is necessary to meticulously close the defect in the skull base. Otherwise, the defect can cause meningitis, epidural abscess, leakage of cerebrospinal fluid (CSF) or even death [2]. The primary goal is to separate the non-sterile space of the nasal cavity and sterile extradural space. It is also necessary to support the brain and orbit, to reestablish the nasal cavities, to provide volume to decrease dead space and to restore the appearance of the face [3]. There are several techniques for skull base defect closure. In case of small defects, local flaps such as the temporalis muscle are often used. If the defect is larger or infected, distant flaps such as the latissimus dorsi or trapezius muscle should be used. Even better results covering large defects are obtained using free flaps like the rectus abdominis muscle [4,5]. Free flaps have many advantages; they can fill the dead space, cover large defects and provide a well-vascularized environment and stable barrier between the nasopharynx and extradural space [6]. The skull base reconstructions are, however, technically difficult and their failure can cause life-threatening complications.

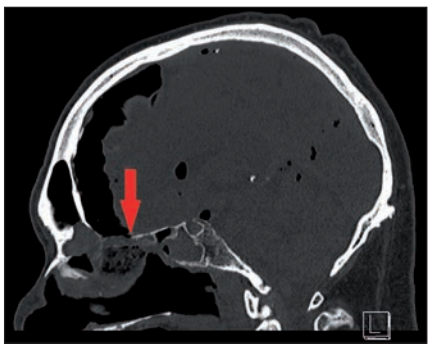


Fig. 1. Preoperative CT, the arrow shows the defect and resulting pneumocephalus.
Obr. 1. Předoperační CT, šipka ukazuje defekt a následně vzniklý pneumocefalus.

We report on a 70-year-old patient who suffered from chronic osteomyelitis of the frontal bone following trauma. He underwent a common nasal polypectomy and shortly after the procedure, he developed nasal liquorrhea from the right nostril. CT images showed a pneumocephalus and a defect in the right part of the ethmoidal bone (Fig. 1). First, the ear, nose and throat (ENT) surgeon indicated closure of the defect with a nasoseptal flap, which showed no effect. A team consisting of a maxillar surgeon, neurosurgeon and ENT surgeon tried to close the defect of the rhinobasis using the pericranial flap for cranialization of the frontal sinus. After the procedure the liquorrhea stopped; however, 2 weeks after the operation the patient's state deteriorated. He started to be septic with purulent meningitis. PET-CT showed no infectious focus, but repeated nasal endoscopy showed a purulent slime mass. The smears from the rhinobasis and hemoculture examination confirmed the extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumonie* and coagulase negative *Staphylococcus*. Repeated CT and MRI showed no intracranial infectious complication and good cranio-nasal separation. However, the patient was septic, he developed a heavy psychoorganic syndrome and he needed vasopressor therapy with norepinephrine. After repeated nasal endoscopy and debridement, the defect in the rhinobasis reoccurred. Therefore, a team of physicians came up with the last possible solution – closure of the rhinobasis defect with a free muscle flap.

For the reconstruction, we decided to use the left rectus abdominis muscle. Two teams operated on the patient. The first team raised the free muscle flap from a paramedian incision, dissected the inferior epigastric artery and vein and closed the donor site primarily. The second team operated on

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

A. Sukop[1,2], M. Patzelt[1–3], J. Kozák[4], R. Leško[4]

[1] Department of Plastic Surgery, Third Faculty of Medicine, Charles University, Czech Republic
[2] Department of Plastic Surgery, Royal Vinohrady Teaching Hospital, Prague, Czech Republic
[3] Department of Anatomy, Third Faculty of Medicine, Charles University, Czech Republic
[4] Department of Neurosurgery, Second Faculty of Medicine, Charles University, Motol University Hospital, Czech Republic

Matěj Patzelt, MD
Department of Plastic Surgery
Third Faculty of Medicine
Charles University
Šrobárova 1150/50
100 34 Prague
Czech Republic
e-mail: matej.patzelt@centrum.cz

Accepted for review: 23. 5. 2018
Accepted for print: 29. 8. 2018

proLékaře.cz | 9.5.2024

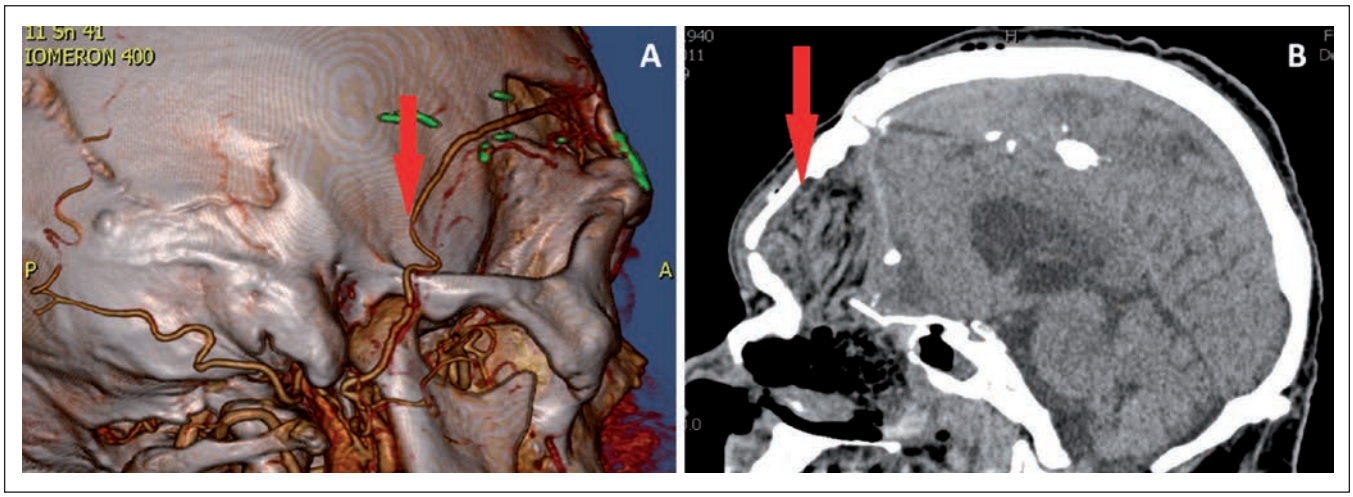


Fig. 2. A – CTA, the arrow shows the arterial anastomosis, B – CT scan after 2 days from the operation, the arrow shows the flap.
Obr. 2. A – CTA, šipka ukazuje arteriální anastomózu, B – CT po 2 dnech od operace, šipka ukazuje lalok.

the head from the old bicoronal incision. We transferred the flap to the defect in the rhinobasis. The flap separated the nasopharynx from the anterior cranial base. We sutured the pedicle vessels to the right superficial temporal artery and vein (Fig. 2A).

In the early postoperative period, there was a slight left-sided hemiparesis and minor swelling of the frontal lobes, which was caused by the pressure of the flap and frontal bone. However, both problems subsided gradually. There were no complications related to the flap or donor site. We checked the anastomosis patency via hand Doppler US and CTA. After the operation, the patient showed no sign of liquorrhea, pneumocephalus or infection (Fig. 2B). After 20 days, the skin suture was completely healed.

The patient did not need any other operation since then and the anastomosis was patent at the 1-year follow-up.

Cranial base reconstruction is a life-saving procedure. In the past two decades, several techniques have been developed. Local flaps such as the temporalis muscle represent a good choice for reconstruction, when the defect is small and the soft tissue requirement is minimal [7]. Free muscle flaps like the rectus abdominis muscle or anterolateral thigh are an excellent choice for covering larger defects, since they can easily obliterate dead space; they are suitable for people who underwent radiation therapy and they provide a well-vascularized environment, which is necessary for dealing with infection and for proper healing [5]. For the closure of the defect of the rhinobasis of our patient, we used the free rectus abdominis muscle. Beside our preference, this free flap has a long vascular pedicle with a large diameter, which provides vascular anastomosis outside of the skull. The dissection of this flap is relatively easy and thanks to its localization, it is possible for two teams to work on it simultaneously [8]. With regard to complications at the donor site, there is the possibility of lower abdominal wall weakness [9]. Risk of these complications is minimal when we harvest a unilateral flap. It is also possible to use a fascia lata free flap, which also has a long pedicle and its donor-site morbidity is very low due to a lack of tension. More common free flaps are the latissimus dorsi muscle and gracilis muscle. Latissimus dorsi muscle flap can cover large defects; however, two teams cannot work on it simultaneously. Gracilis flap is suitable for harvesting at the same time while the other surgical team operates on the head; conversely, it has a short vascular pedicle and smaller volume [5]. Comparing local and free flaps, local flaps have lower morbidity at the donor site, easier surgical transfer and shorter operating time. Free flaps are, however, highly resistant to infection, provide a well-vascularized environment and sufficiently cover bone defects, so it is not necessary to use bone grafts. Cranial base reconstruction procedure was perfected during the past few years, mainly due to improvements in microvascular technique, endoscopic equipment and image guidance. However, it is still a very risky operation with many possible complications. The most common ones are CSF fistula, infection, pneumocephalus and free flap pedicle vessel thrombosis.

The skull base defect is a serious condition, which demands well-planned surgery with multidisciplinary cooperation among the ENT surgeon, neurosurgeon and plastic surgeon along with a very good knowledge of the anatomy of the skull base.

References

1. Hoffmann TK, El Hindy N, Müller OM et al. Vascularised local and free flaps in anterior skull base reconstruction. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013; 270(3): 899–907. doi: 10.1007/s00405-012-2109-1.
2. Lo KC, Jeng CH, Lin HC et al. A free composite de-epithelialized anterolateral thigh and the vastus lateralis muscle flap for the reconstruction of a large defect of the anterior skull base: a case report. Microsurgery 2011; 31(7): 568–571. doi: 10.1002/micr.20919.
3. Pusic AL, Chen CM, Patel S et al. Microvascular reconstruction of the skull base: a clinical approach to surgical defect classification and flap selection. Skull Base 2007; 17(1): 5–16. doi: 10.1055/s-2006-959331.
4. Chang DW, Langstein HN, Gupta A et al. Reconstructive management of cranial base defects after tumor ablation. Plast Reconstr Surg 2001; 107(6): 1346–1355. doi: 10.1097/00006534-200105000-00003.
5. Şenyuva C, Yücel A, Okur I et al. Free rectus abdominis muscle flap for the treatment of complications after neurosurgical procedures. J Craniofac Surg 1996; 7(4): 317–321. doi: 10.1097/00001665-199607000-00014.
6. Hanasono MM, Silva A, Skoracki RJ et al. Skull base reconstruction. Plast Reconstr Surg 2011; 128(3): 675–686. doi: 10.1097/PRS.0b013e318221dcef.
7. Bakamjian VY, Souther SG. Use of temporal muscle flap for reconstruction after orbito-maxillary resections for cancer. Plast Reconstr Surg 1975; 56(2): 171–177.
8. Piza-Katzer H. Free allogeneic muscle transfer for cranial reconstruction. Br J Plast Surg 2002; 55(5): 436–438. doi: 10.1054/bjps.2002.3857.
9. Urken ML, Turk JB, Weinberg H et al. The rectus abdominis free flap in head and neck reconstruction. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117(9): 1031.

You can find more figures for this article on the website csnn.eu.

proLékaře.cz | 9.5.2024

doi: 10.14735/amcsnn2018709

A Bulgarian family with epileptic seizures as a first manifestation of familial cerebral cavernous malformations

Bulharská rodina s epileptickými záchvaty jako prvním projevem familiárních cerebrálních kavernózních malformací

Dear Editor,

Familial cerebral cavernous malformations (FCCMs) represent a rare genetic disease with a prevalence of 1 : 5,400–1 : 6,200 [1]. It is inherited in autosomal-dominant pattern through three genes – KRIT1, CCM2 and PDCD10, located at chromosomes 7q21.2, 7p13 and 3q26.1, resp. [2]. Multiple FCCMs are typically found in the CNS (brain and spinal cord) and sometimes in the retina and skin. Clinical manifestations depend on the localization and size of the lesions. Epileptic seizures, focal neurological deficit, non-specific headache, cerebral hemorrhage, skin and retinal lesions are common [3,4]. The diagnosis is confirmed by MRI and molecular-genetic analysis of the patients.

We present a Bulgarian family of Armenian origin with FCCMs, affecting all members from three generations – (Fig. 1). The clinical features and molecular genetic defect were explored.

In father (I-1), the disease started at a young age (2–3 decades) with epileptic seizures. At the age of 76, he had double vision and was admitted to the hospital. Upon general examination, a tumor in the neck (about 20 cm in diameter) was evident. Abducens nerve palsy was revealed during neurological assessment. Head MRI showed multiple cavernous lesions with different shapes, localization and size up to 16 mm in diameter. All of them were supra- and infratentorially localized, including the brain stem (Fig. 2A). Some of them had a "popcorn-like" image – specific for a brain cavernoma. The large cystic lesion in the left cervical region, observed also on MRI, was histologically verified as a benign epithelial cyst. Abdominal CT revealed a right suprarenal gland adenoma 1.2 cm in size and two cysts in the left kidney (1.8 and 2.1 cm in size).

In his son (II-1), the first clinical manifestation was at the age of 28 years of age with two generalized tonic-clonic seizures. Brain concussion was suspected and the patient was admitted to the hospital. No focal

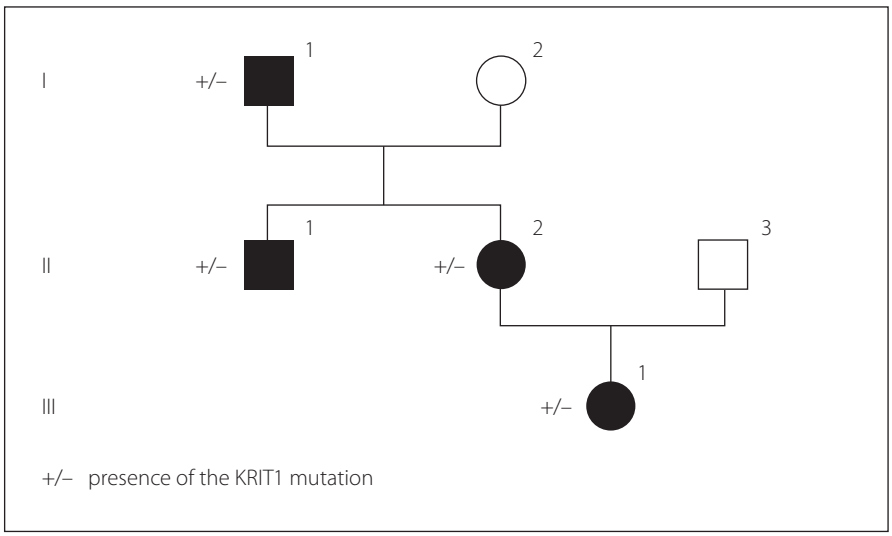


Fig. 1. Presence of KRIT1 mutation in the genealogical tree of the family.
Obr. 1. Přítomnost mutace KRIT1 v genealogickém stromu rodiny.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

M. Peycheva[1], E. Viteva[1], A. Trenova[1], O. Chaneva[1], Z. Zahariev[1], E. Tournier-Lasserve[2], F. Riant[2]

[1] Department of Neurology, Medical University of Plovdiv, Bulgaria
[2] Service de génétique moleculaire neuro-vasculaire, Hôpital Lariboisière, Paris, France

Marieta Peycheva
Department of Neurology
Medical University of Plovdiv
Vassil Aprilov 15 A
Plovdiv 4000
Bulgaria
e-mail: mpeitcheva@yahoo.com

Accepted for review: 17. 7. 2018
Accepted for print: 29. 10. 2018

proLékaře.cz | 9.5.2024

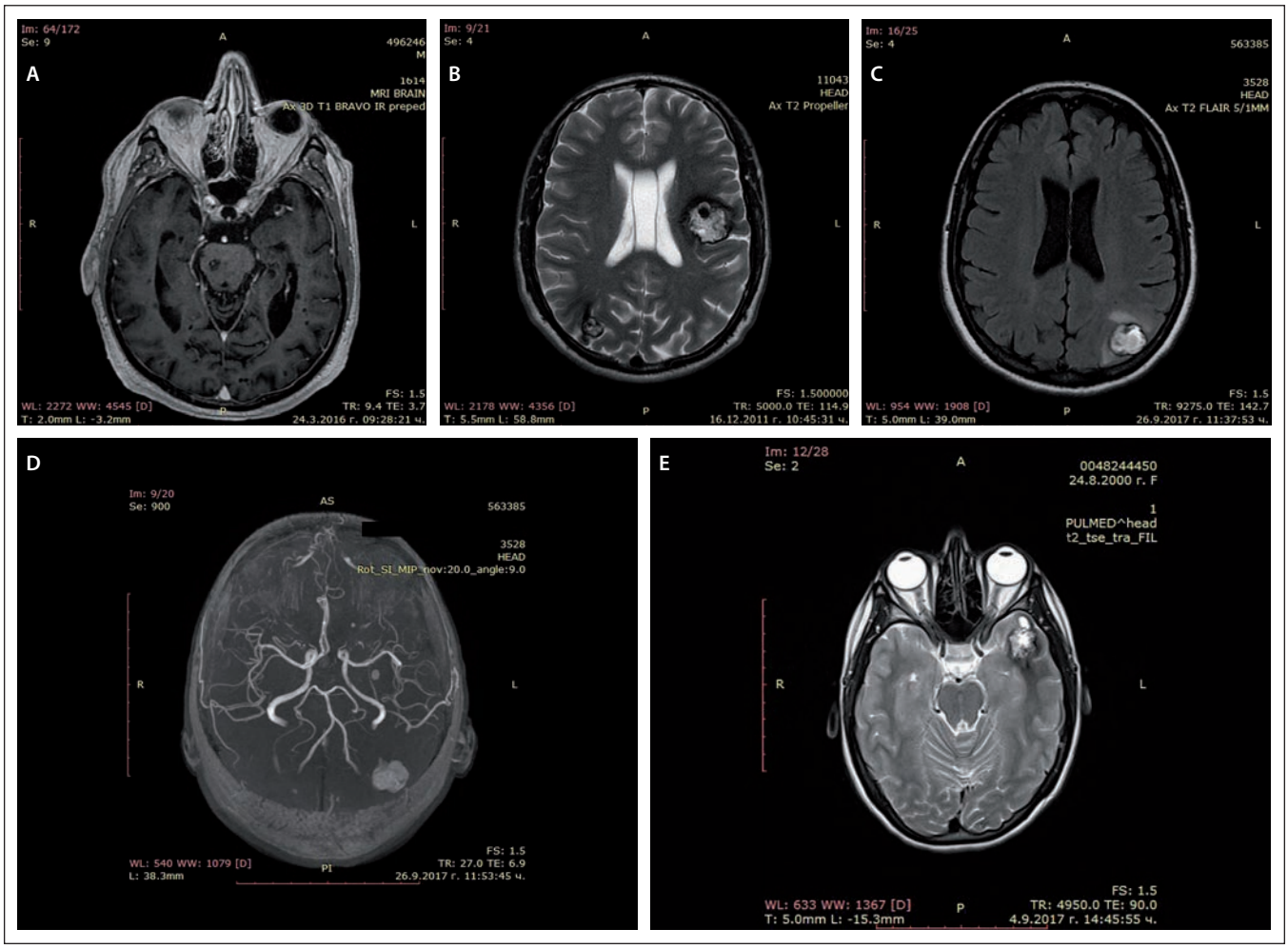


Fig. 2. MRI of cerebral cavernous malformations – father (A), son (B), daughter (C, D), granddaughter (E).
Obr. 2. MR cerebrálních kavernózních malformací – otec (A), syn (B), dcera (C, D), vnučka (E).

neurological signs were found. Four cavernous lesions in supratentorial location were observed on MRI. There were also depositions of hemoglobin degradation products and calcifications. Cavum Vergae was also present (Fig. 2B).

The daughter (II-2) was 44 years old at the time of the assessment, with a history of a cardiac operation for a pulmonary stenosis during childhood. At age 43, she experienced several complex partial epileptic seizures and one generalized tonic-clonic seizure. No focal neurological deficit or cognitive dysfunction were detected upon clinical examination. EEG showed focal slow wave activity in the left frontal and temporal cortex. MRI revealed multiple (at least 13) cavernous malformations of variable sizes. The largest one with a size 22/20 mm was located in the left parieto-occipital cortex and in the subcortical white matter (Fig. 2C). There was also a vascular anomaly in the circle of Willis. The left A1 segment of the anterior cerebral artery was absent and the A2 segment was supplied by the dominant A1 segment of the right anterior cerebral artery and a large anterior communicating artery (Fig. 2D).

In granddaughter (III-1), the first manifestations of the disease were at her age of 17, with focal epileptic seizures, demonstrated by repeating words, inexplicable laughter and impaired consciousness. There were no other complaints or focal neurological signs. EEG showed slow wave activity in the left temporal and occipital areas. Head MRI also revealed multiple cavernous malformations similar to those of the other family members (Fig. 2E).

Examination of all four patients did not find any skin or retinal abnormalities. CT scan of the abdomen of the son, daughter and granddaughter did not show any pathological changes. EEG records of the father and the son were within normal range.

Genetic counseling was proposed for the purpose of diagnostic precision. Genetic screening for FCCMs was done. A typical CCM loss-of-function mutation was identified in exon 11 of the CCM1 gene (NM_004912.3:c.1061_1064dup). It resulted in a stop codon in the open reading frame (p.Ser356Thrfs*2), most probably leading to mRNA degradation. Sanger sequencing of CCM1 exon 11 for all affected relatives detected the same mutation.

All patients were treated with antiepileptic drugs (valproic acid, levetiracetam) with a good therapeutic response with reduction of seizure frequency. Because of the large number and localization of the lesions, surgical excision of the cavernomas was not recommended. Gamma knife surgery of the largest temporal lesion was discussed only for the daughter.

The FCCMs diagnostic criteria include: presence of multiple cerebral cavernous malfor-

proLékaře.cz | 9.5.2024

mations, occurrence of cerebral cavernous malformations in at least two members of a family and presence of a mutation in one of the three genes (KRIT1, CCM2 and PDCD10) causing FCCMs [2,3,5]. Mutations in any of these genes impair the function of protein complexes that are part of the junctions between the vascular endothelial cells, resulting in weakened cell-to-cell junctions and increased leakage from vessels [6,7]. The cavernous malformations histologically present with clustered and enlarged capillaries with a single layer of the epithelium [8]. Neurological manifestations include epileptic seizures (40–70%), focal neurological deficits (35–50%), non-specific headache (10–30%), and cerebral hemorrhages (32%) [3,4]. Non-neurological findings may also be present – vascular skin lesions, retinal vascular lesions, rarely liver cavernoma, renal angioma, atrial myxoma [9] and venous anomalies [10]. The diagnosis is established by MRI, showing multiple cavernous malformations with a reticulated pattern of mixed hyper- and hypointensity on T1- and T2-weighted imaging and a typical hypointense rim on T2-weighted imaging or gradient-echo sequences [8]. Susceptibility-weighted imaging is highly sensitive for small cavernomas. MRI differential diagnosis with other vascular malformations is needed [8]. Molecular-genetic analysis of the patients confirms the genetic defect.

The oldest member of the family has findings without direct relation with the genetic mutation – a rapidly growing epithelial cystic formation on the neck, a suprarenal gland adenoma and two cysts in the left kidney. His daughter has also some atypical signs that might be associated with abnormal angiogenesis – pulmonary stenosis and incomplete circle of Willis. Most members of the family have a late onset of the disease, with the exception of the granddaughter, in whom the first manifestations were at the age of 17.

References

1. Spiegler S, Rath M, Paperlein C et al. Cerebral cavernous malformations: an update on prevalence, molecular genetic analyses, and genetic counselling. Mol Syndromol 2018; 9(2): 60–69. doi: 10.1159/000486292.

2. Labauge P, Laberge S, Brunereau L et al. Genetics of cavernous angiomas. Lancet Neurol 2007; 6(3): 237–244. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70053-4.

3. Denier C, Labauge P, Brunereau L et al. Clinical features of cerebral cavernous malformations patients with KRIT1 mutations. Ann Neurol 2004; 55(2): 213–220. doi: 10.1002/ana.10804.

4. Battistini S, Rocchi R, Cerase A et al. Clinical, magnetic resonance imaging, and genetic study of 5 Italian families with cerebral cavernous malformation. Arch Neurol 2007; 64(6): 843–848. doi: 10.1001/archneur.64.6.843.

5. Verlaan DJ, Davenport WJ, Stefan H et al. Cerebral cavernous malformations: mutations in Krit-1. Neurology 2002; 58(6): 853–857.

6. Fischer A, Zalvide J, Faurobert E et al. Cerebral cavernous malformations: from CCM genes to endothelial cell homeostasis. Trends Mol Med 2013; 19(5): 302–308. doi: 10.1016/j.molmed.2013.02.004.

7. Spiegler S, Rath M, Hoffjan S et al. First large genomic inversion in familial cerebral cavernous malformation identified by whole genome sequencing. Neurogenetics 2018; 19(1): 55–59. doi: 10.1007/s10048-017-0531-7.

8. Mespreuve M, Vanhoenacker F, Lemmerling M. Familial multiple cavernous malformation syndrome: MR features in this uncommon but silent threat. J Belg Soc Radiol 2016; 100(1): 51. doi: 10.5334/jbr-btr.938.

9. Faure M, Voormolen M, Van der Zijden T et al. Developmental venous anomaly: MR and angiografic features. JBR-BTR 2014; 97(1): 17–20.

10. Ardeshiri A, Ardeshiri A, Beiras-Fernandez A et al. Multiple cerebral cavernous malformations associated with extracranial mesenchymal anomalies. Neurosurg Rev 2008; 31(1): 11–17. doi: 10.1007/s10143-007-0111-7.

proLékaře.cz | 9.5.2024

doi: 10.14735/amcsnn2018712

Meningokoková meningitida s Chiariho malformací (typ I)

Meningococcal meningitis with Chiari malformation (type I)

Vážená redakce,
rádi bychom Vám představili kazuistiku mladé pacientky s meningokokovou meningitidou, u které i přes rychlou diagnostiku a včasně zahájenou antibiotickou a další kauzální terapii došlo k rychlé progresi mozkového edému vedoucí až ke smrti mozku. Náhodným nálezem na MR byla Chiariho malformace, do té doby zcela asymptomatická. Společně s meningokokovou meningitidou šlo jistě o kombinaci maligní.

Meningokoková meningitida je jednou z forem invazivních meningokokových onemocnění (IMO), která patří mezi nejdramatičtěji probíhající infekční onemocnění. IMO klinicky probíhají jako purulentní meningitida, sepse. Původcem je gramnegativní diplokok *Neisseria meningitidis*. Onemocnění přichází náhle z plného zdraví s rychlým průběhem a progresí od bolestí hlavy, zvracení, průjmů k poruše vědomí. Udržuje si stále vysokou letalitu až 25 % u sepse, kde je obávanou komplikací krvácení do nadledvin s obrazem Waterhouseova-Fridrichsenova syndromu [1–5].

Chiariho malformace je poměrně vzácný nález, kdy dochází k herniaci mozečkových tonzil více než 5 mm pod úroveň foramen magnum (parametr McRae). Nejlépe patrný je tento obraz na MR, u 20–30 % současně se syringomyelií. Popisovány jsou čtyři typy. Z nich nejčastější je Chiari typ I (pouhý sestup mozečkových tonzil) většinou se projevující až v dospělosti a Chiari typ II (současně přítomny další malformace jako meningomyelocele), s projevy již v dětství. Klinické příznaky zahrnují bolesti hlavy, slabost horních končetin, obtíže s polykáním. Projevy závisí na míře sestupu mozečku. Při herniaci přesahující 12 mm bývá klinika vyjádřena téměř vždy. Při menší herniaci často zůstávají pacienti asymptomatičtí a malformace se projeví až při inzultu zvyšujícím nitrolební tlak (kraniotrauma, meningeální dráždění), a to rychlou deteriorací stavu, edémem mozku, obstrukcí proudění likvoru s rozvojem hydrocefalu. Terapie je v závislosti na nálezu, přítomnosti syringomyelie a u progredující kliniky chirurgická dekomprese kraniospinálního přechodu [5–8].

Osmnáctiletá pacientka se vzbudila v brzkých ranních hodinách s prudkou bolestí hlavy. Užila ibuprofen, bolesti neustoupily, navíc se přidala horečka 39 °C. Následovalo opakované zvracení a průjem. Rodiči byla za 3 hodiny od počátku příznaků přivezena do nemocnice. Zde klinicky dominovaly meningeální příznaky, zmatenost. Zornice byly izokorické. Asi po hodině u pacientky progredovala kvalitativní porucha vědomí, neklid. Akutně byla realizována CT mozku s nálezem počínajícího mozkového edému při suspektní meningoencefalitidě. Byla odebrána hemokultura, podány cefotaxim (3 g co 6 h i.v.) a herpesin (600 mg co 8 h i.v.), první dávka dexametazonu (8 mg co 6 h i.v.) a byl dohodnut překlad do FN Ostrava. Před transportem byla pacientka sedována, zajištěna intubací s umělou plicní ventilací. Přijata byla na Kliniku anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FN Ostrava po 7 h od počátku příznaků. Při přijetí byla sedovaná, Glasgow Coma Scale 3, na umělé plicní ventilaci, hypertenzní. Zornice byly izokorické, miotické. Byly zajištěny vstupy a monitoring, odebrány mikrobiologické odběry (hemokultura s odběrem bakteriálního panelu polymerázovou řetězovou reakcí (polymerase chain reaction; PCR) z krve – *Neisseria meningitidis, Streptococcus pyogenes, Listeria monocytogenes, Haemophilus influenzae*). Antibiotickou terapii jsme doplnili o ampicilin v dávce 3 g co 6 h i.v. do vyloučení listeriové etiologie. Vstupní laboratoř vykazovala 22 000 leukocytů, procalcitonin 9,5, interleukin 6 nad 1 000. Krevní obraz i koagulace byly v normě (hemoglobin 104 g/l, trombocyty 201 × 10^9). Pacientka byla bez kožních afekcí. Po 30 min od přijetí došlo k progresi stavu s arteriální hypertenzí, tachyarytmií až 160/min, rozvinula se bilaterální mydriáza. Následoval pokles tlaku s nutností vazopresorické podpory. Byla podána antiedematózní terapie (dexametazon, mannitol, NaCl), realizováno urgentní vyšetření CT s nálezem postupujícího edému mozku (obr. 1). Lumbální punkce indikována v dané chvíli nebyla, při edému mozku je výkon zatížen rizikem herniace, likvorový nález by navíc neovlivnil doporučenou terapii. Zornice zůstávaly mydriatické 6/7 mm. Neurologické vyšetření diagnostikovalo areflexii nad C1. Dle doporučení neurochirurga byla provedena urgentní MR mozku, která potvrdila nález edému mozku a Chiariho malformaci (obr. 2). Transkraniální dopplerovská

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

M. Káňová[1], J. Sagan[2], M. Chlachula[3], J. Havelka[4], J. Rodina[1], M. Roubec[5]

[1] Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FN Ostrava
[2] Klinika infekčního lékařství FN Ostrava
[3] Neurochirurgická klinika FN Ostrava
[4] Ústav radiodiagnostický, FN Ostrava
[5] Neurologická klinika FN Ostrava

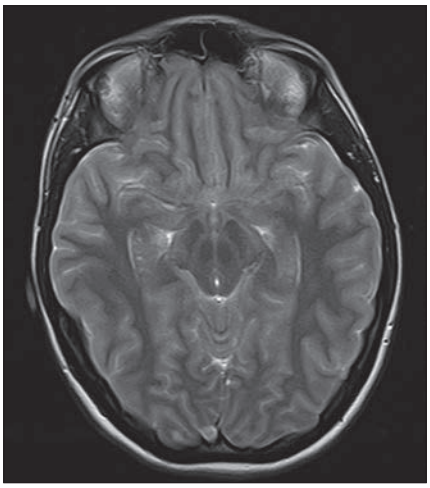
MUDr. Marcela Káňová, Ph.D.
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FN Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: marcela.kanova@fno.cz

Přijato k recenzi: 20. 4. 2018
Přijato do tisku: 22. 10. 2018

proLékaře.cz | 9.5.2024

Obr. 1. CT sken mozku, nativně, koronární rovina. Postranní komory zúžené, III. komora téměř zašlá, lehce setřelá diferenciace šedé a bílé hmoty, oploštělá gyrifikace, zúžené subarachnoideální prostory.

Fig. 1. CT scan of the brain, unenhanced, coronal slice. Narrowed lateral ventricles, IIIrd ventricle almost totally compressed, slight loss of grey-white matter differentiation, sulci effacement, subarachnoid space narrowing.



Obr. 2. MR mozku, T1 vážený obraz sagitální. Prominence kaudálních částí mozečku intraspinálně, zúžení IV. komory.

Fig. 2. MRI of the brain, T1-weighted image, sagittal plane. Caudal displacement of cerebellar tonsils, narrowing of the fourth ventricle.

sonografie (TCD) zachytila UZ obraz nastupující smrti mozku [9]. Následně bylo zavedeno čidlo nitrolebního tlaku (intracranial pressure; ICP) s hodnotami 70–80 mm Hg. Byly vyčerpány možnosti konzervativní terapie (hyperventilace, thiopentalové kóma, hyperosmolární terapie, vazopresory, kortikoterapie). Na základě klinického stavu, neurologického nálezu, výsledků CT a MR, vyšetření TCD a hodnot ICP bylo jasné, že se jedná o rozsáhlé ireverzibilní změny mozku neslučitelné se životem, které již nelze ovlivnit medikamentózně ani operačně – zevní dekompresí. Hemokultury byly hlášeny negativní. Z epidemiologických důvodů byla k ozřejmění původce doplněna lumbální punkce. Pacientka zemřela přibližně za 46 h od prvních příznaků. Z likvoru byla hlášena pozitivita PCR DNA *Neisseria meningitidis*, o 48 h později byla již známa i typizace – sérotyp B.

V dané kazuistice mladé pacientky šlo o vzácnou koincidenci Chiariho malformace s fatálně probíhající meningokokovou infekcí. Podobný případ byl popsán britskými autory, nicméně tehdy s pozvolnějším průběhem a příznivým vyústěním [10]. Šlo o pacientku s dvoutýdenními zhoršujícími se bolestmi hlavy, slabostí končetin, rozvojem pravostranné hemiplegie a levostranné hemiparézy. Po vyšetření CT a MR s nálezem Chiariho malformace, syringomyelie, hydrocefalu byla provedena urgentní dekomprese zadní jámy se zevní komorovou drenáží a doplněno podávání penicilinu. Stav této pacientky se po neurochirurgickém výkonu rychle normalizoval.

Naše pacientka byla až do příznaků IMO zcela bez klinických příznaků typických pro Chiariho malformaci. Bohužel i přes časně zahájenou antibiotickou terapii při podezření na purulentní meningitidu doplněnou o antiedématózní terapii stav rychle progredoval k rozvoji maligního edému mozku. Bezprostředně po překladu do FN Ostrava jevila pacientka klinické známky smrti mozku. Neurologické vyšetření prokázalo areflexii nad C1, kontrolní CT a MR mozku zobrazily progresi postupujícího edému supratentoriálně i infratentoriálně.

Progrese klinického stavu byla tak rychlá, že zevní dekomprese zadní jámy by pravděpodobně vedla k dalšímu poškození mozkové tkáně a už by neovlivnila její ireverzibilní změny.

Závěrem jsme chtěli upozornit na menší toleranci ke zvýšení ICP u pacientů s Chiariho malformací. Kraniotrauma nebo neuroinfekt tak mohou perakutně vést k fatálnímu konci. Při podezření na purulentní meningitidu je rozhodující rychlost diagnostiky a včasné zahájení antibiotické terapie. Dle současných doporučení jsou podávány cefalosporiny III. generace [5]. IMO jsou preventabilní onemocnění.

U pacientů s nálezem purulentní meningitidy a současným nálezem Chiariho malformace je nutno počítat s rizikem rychlého vzestupu ICP a následnou herniací mozečkové tkáně transokcipitálně nebo transtentoriálně. V těchto případech je nezbytná spolupráce s neurochirurgem. Urgentní dekomprese zadní jámy (s laminektomií C1 až C2 s duroplastikou) vedla k dobrým výsledkům u pacientů po kraniotraumatu se současným nálezem Chiariho malformace [6,8].

Literatura

1. Křížová P. Invazivní meningokokové onemocnění. Pediatr pro praxi 2001; 2(2): 74–78.

2. Roháčová H. Invazivní meningokoková onemocnění. Pediatr pro praxi 2003; 4(6): 343–345.

3. Rožnovský L, Plíšek S, Dostál V. Kde se nacházíme v diagnostice a léčbě meningokokových onemocnění. Klin Mikrobiol Inf Lék 2001; 7(4): 90–96.

4. Rožnovský L. Meningokokové infekce. In: Beneš J. Infekční lékařství. Praha: Galén 2009: 219–223.

5. Džupová O, Helcl M, Kračmarová R et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby purulentní meningitidy. Klin Mikrobiol Inf Lék 2017; 23(2): 76–84.

6. Moscote-Salazar LR, Zabaleta-Churio N, Alcala-Cerra G et al. Symptomatic Chiari malformation with syringomyelia after severe traumatic brain injury: case report. Bull Emerg Trauma 2016; 4(1): 58–61.

7. Kara I, Yildirim F, Kucuk H et al. Unexpected brain death in a 20-year-old man with Chiari Type I malformation after trauma: case report and review of literature. Am J Med Case Rep 2016; 4(4): 140–143. doi: 10.12691/ajmcr-4-4-8.

8. Fukuoka T, Nishimura Y, Hara M et al. Chiari type I malformation-induced intracranial hypertension with diffuse brain edema treated with foramen magnum decompression: a case report. NMC Case Rep J 2017; 4(4): 115–120. doi: 10.2176/nmccrj.cr.2016-0278.

9. Tomek A, Školoudík D, Škoda O et al. Metodika stanovení smrti mozku pomocí transkraniální sonografie vypracovaná Neurosonologickou komisí a Cerebrovaskulární sekcí České neurologické společnosti ČLS JEP. Cesk Slov Neurol N 2016; 79/112(5): 608–611.

10. Jackson RM, Penrose-Stevens A. Meningococcal meningitis with Arnold-Chiari malformation. J Infect 1997; 35(1): 90–92.

Na webu csnn.eu naleznete rozšířenou verzi tohoto článku.

proLékaře.cz | 9.5.2024

doi: 10.14735/amcsnn2018714

Solitary cerebellar metastasis of uterine cervical carcinoma

Solitární cerebelární metastáza uterinního cervikálního karcinomu

Dear Editor,
Uterine cervical cancer is one of the leading cancers in women as it is the second most common cancer worldwide. It causes approximately 275,000 female deaths yearly [1]. Nevertheless, CNS metastasis of uterine cervical carcinoma are uncommon [2,3]. Cervical cancer metastasis potential is very low (< 10%), and there is a tendency to enter retroperitoneal lymph nodes, lungs and bone [4]. Cerebral metastasis occurs as part of a disseminated disease with systemic involvement, which has an incidence of 0.5% to 1.2% [5]. The cerebellum is a very unusual site for metastasis. The most common histopathology is shown to be a squamous cell tumor [2].

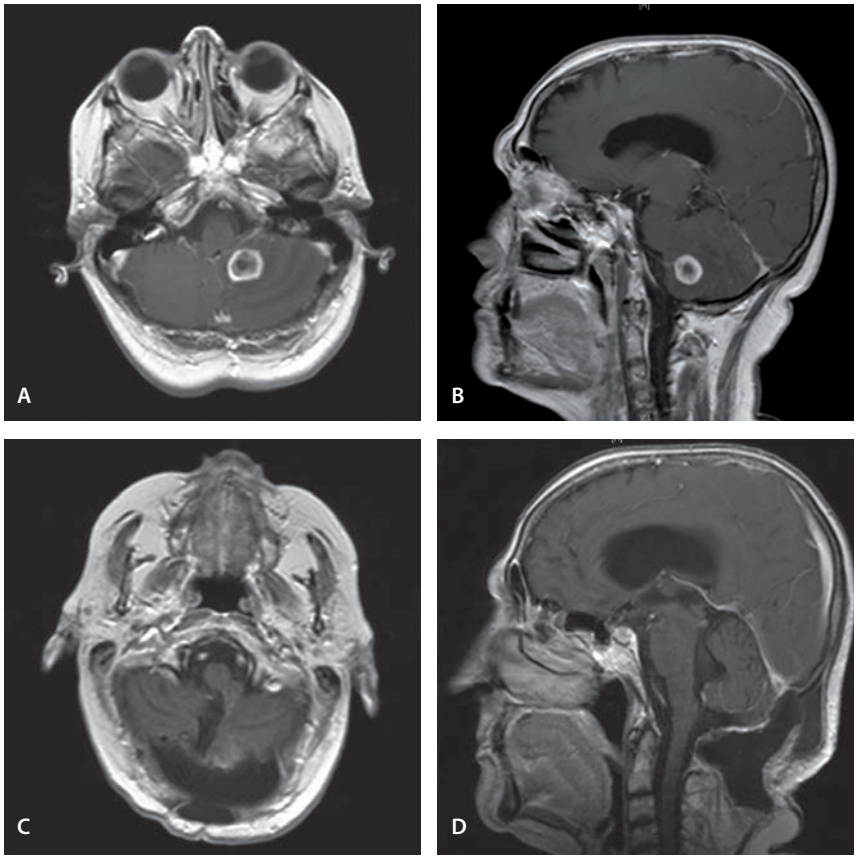


Fig. 1. Preoperative MRI of the brain demonstrates the lesion in the left cerebellar hemisphere with a heterogeneous postcontrast enhancement in axial (A) and sagittal (B) T1-weighted images. Postoperative T1-weighted postcontrast axial (C) and sagittal (D) images reveal the total excision of the tumor.

Obr. 1. Předoperační MR mozku zobrazuje lézi v levé cerebelární hemisféře s heterogenním postkontrastním enhancementem v axiálním (A) a sagitálním (B) T1 váženém obrazu. Pooperační T1 vážené postkontrastní axiální (C) a sagitální (D) obrazy zobrazují úplnou excizi nádoru.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

M. B. Onal[1], A. Kircelli[2], E. Civelek[3], O. Aydin[4]

[1] Vocational School of Health Sciences, Acibadem University, Istanbul, Turkey
[2] Department of Neurosurgery, Istanbul Research Hospital, Baskent University, Istanbul, Turkey
[3] Department of Neurosurgery, Gaziosmanpasa Taksim Education and Research Hospital, University of Health Sciences, Istanbul, Turkey
[4] Department of Pathology, Acıbadem University, Istanbul, Turkey

Atilla Kırcelli, MD.
Department of Neurosurgery
Istanbul Research Hospital
Baskent University
Altunizade Mahallesi
7, Kısıklı Caddesi, Oymacı Sk.
34662 Üsküdar/İstanbul
Turkey
e-mail: atillakircelli@gmail.com

Accepted for review: 15. 6. 2018
Accepted for print: 30. 10. 2018

A 65-year-old woman suffering from vaginal bleeding was referred to a gynecology clinic. Pelvic examination resulted in abdominal ultrasonography which revealed a 35 × 33 × 48 mm tumor of the cervix with parametrial invasion. Thorax and upper abdominal tomography were nor-

proLékaře.cz | 9.5.2024

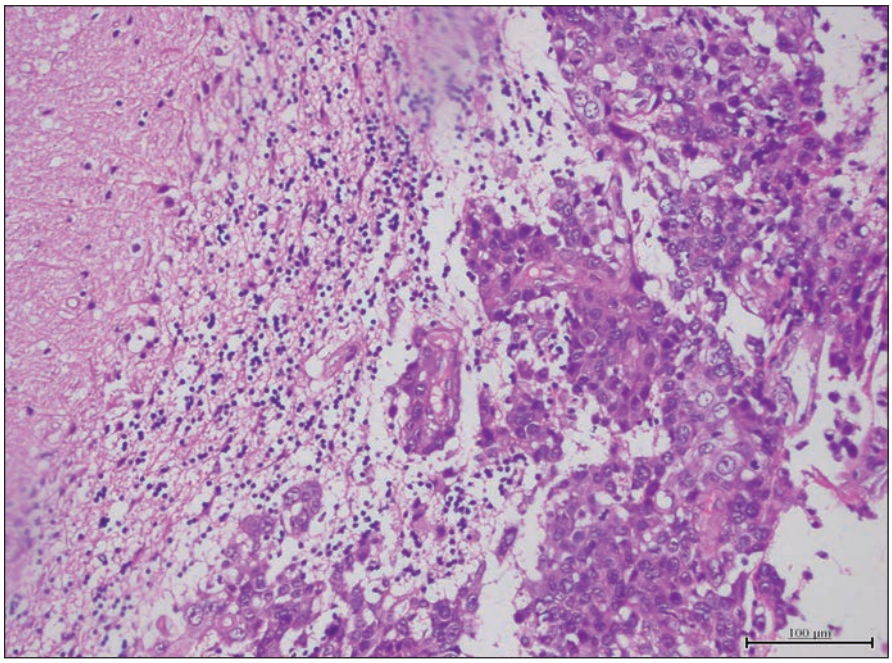


Fig. 2. Paraffin section showing a metastatic squamous cell carcinoma (hematoxylin and eosin).

Obr. 2. Parafinový řez ukazující metastatický karcinom skvamózních buněk (hematoxylin a eosin).

mal. Cervical biopsy was performed. Pathology showed a moderately differentiated invasive squamous cell carcinoma. The disease was staged 2b according to The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging, so the patient underwent adjuvant radiation therapy and concurrent cisplatin containing chemotherapy. The patient was symptom free for 6 months. Then, she started to complain of nausea and dizziness. PET did not reveal any metastasis but the symptoms remained, so head tomography was performed, which revealed an occupying lesion in the left cerebellum with a mass effect on the fourth ventricle causing hydrocephalus and increasing intracranial pressure. The patient underwent a midline occipital craniotomy and total excision of the mass (Fig. 1), which histologically proved to be squamous cell carcinoma metastasis (Fig. 2). Intraoperatively, the tumor had a medium hardness. It was encapsulated with well-defined planes and soon after the capsule was opened, a grayish yellow mucoid fluid was seen.

She received radiotherapy to the brain 1 month post-surgery. At the end of the 10th radiation therapy, she started vomiting and displayed cerebellar syndrome. Medical treatment showed no recovery. She was sleepy and unconscious. Brain MRI revealed total excision of the left cerebellar metastasis but also tetraventricular hydrocephalus with transependymal cerebrospinal fluid pass. After pressure measurement by lumbar puncture, she underwent surgery for ventriculoperitoneal shunting. She recovered after the procedure. Eight months after cerebellar resection, the patient was dead. Before her death, she had multiple metastases to the lungs and bones.

Henriksen first reported cerebral metastasis of cervical carcinoma in 1949 in an autopsy study [6]. Cervical carcinomas similar to other gynecologic malignancies have a lower tendency to metastasize to the brain, with a rate of 0.4–1.2%. Generally, headache and hemiplegia are the most significant symptoms of brain metastasis; however, dizziness and nausea were the most common complaints of our patient. In the literature, the time from initial diagnosis to metastasis has been reported in a various range of 5 weeks to 8 years [7]. In our patient, metastasis was discovered 6 months after diagnosis. In the literature, brain involvement without systemic involvement of the cervical carcinoma is very rare [8].

The treatment of brain metastasis includes radiation or surgery combined with postoperative radiation therapy. Solitary metastasis and life-threatening masses are some of the surgical indications. The median survival is longer with surgery combined with radiotherapy, which is more effective than radiotherapy treatment alone. Palliative therapy is recommended in multiple intracranial lesions with systemic dissemination [8]. It is reported that surgical resection followed by whole brain radiotherapy is the best choice in solitary brain metastasis cases [5].

Similar case reports in the literature have shown that comorbidities such as lung metastasis, are generally determined at the time of diagnosis. In our opinion, surgical resection should be performed in solitary cerebellum metastasis of cervical cancer, in the absence of another organ metastasis. Otherwise, palliative management should be chosen. Although there are several treatment modalities are available, the prognosis of cerebral metastasis from cervical cancer is still very poor.

References

1. Oaknin A, de Corcuera ID, Rodríguez-Freixinós V et al. SEOM guidelines for cervical cancer. ClinTransOncol2012;14(7):516–519.doi:10.1007/s12094-012-0834-y.

2. Cormio G, Pellegrino A, Landoni F et al. Brain metastases from cervical carcinoma. Tumori 1996; 82(4): 394–396.

3. Dadlani R, Ghosal N, Hegde AS. Solitary cerebellous metastasis after prolonged remission in a case of uterine cervical adenocarcinoma. J Neurosci Rural Pract 2012; 3(2): 185–187. doi: 10.4103/0976-3147.98234.

4. Tajran D, Berek J. Surgical resection of solitary brain metastasis from cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2003; 13(3): 368–370.

5. El Omari-Alaoui H, Gaye P, Kebdani T et al. Cerebellous metastases in patients with uterine cervical cancer. Two cases reports and review of the literature. Cancer Radiother 2003; 7(5): 317–320.

6. Henriksen E. The lymphatic spread of carcinoma of the cervix and of the body of the uterus: a study of 420 necropsies. Am J Obstetrics Gynecol 1949; 58(5): 924–942.

7. Peters P, Bandi H, Efendy J et al. Rapid growth of cervical cancer metastasis in the brain. J Clinical Neurosci 2010; 17(9): 1211–1212. doi: 10.1016/j.jocn.2010.01.021.

8. Ikeda SI, Yamada T, Katsumata N et al. Cerebral metastasis in patients with uterine cervical cancer. Jpn J Clin Oncol 1998; 28(1): 27–29.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Abstrakta přednášek,
které odezněly na XI. neuromuskulárním kongresu
Brno, 10.–11. května 2018

V pořadí 11. společný Neuromuskulární kongres se opět konal v Brně. Hlavními tématy byly toxické postižení neuromuskulárního systému, autoimunitní myopatie a neuropatie a zobrazení svalů a nervů. Dále byla součástí kongresu tři satelitní sympozia, posterová sekce a jeden workshop. Celkem zaznělo během 2 dnů 38 sdělení. Jde tradičně o společnou akci Neuromuskulární sekce ČNS a Sekcie pre neuromuskulárne ochorenia SNS. Z nových trendů, které na setkání zazněly, bych zdůraznil novou klasifikaci zánětlivých myopatií, problematiku paranodopatií, subkutánní aplikaci imunoglobulinů a stále sílící význam MR v diagnostice nervosvalového systému. Podrobnější informace naleznete v přiložených abstraktech.

Příští kongres v roce 2019 se bude opět konat v Bratislavě, a to 25.–26. dubna 2019.

Stanislav Voháňka
předseda Neuromuskulární sekce ČNS

Přístupy k hodnocení neuropatické komponenty bolesti u chronických bolestí dolní části zad

Adamová B[1,2], Andrašinová T[1], Kopáčik R[1], Kalíková E[1], Vlčková E[1,2], Šrotová I[1,2], Dušek L[3], Bednařík J[1,2]
[1] Neurologická klinika LF MU a FN Brno
[2] CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno
[3] Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Cíl: Stanovení přítomnosti neuropatické komponenty bolesti u chronických bolestí dolní části zad je důležité a má dopad i na volbu léčebné strategie. Zlatý standard pro diagnostiku neuropatické komponenty bolesti zad však stále neexistuje. Cílem této observační průřezové studie bylo zhodnotit přítomnost neuropatické komponenty bolesti u různých chronických bolestivých syndromů dolní části zad s použitím odlišných diagnostických testů.

Soubor a metodika: Do studie bylo zařazeno 63 pacientů s chronickým lumbagem (chronic axial low back pain; ALBP), 48 pacientů s chronickým radikulárním syndromem (chronic radicular syndrome; CRS), z toho bylo 23 pacientů s diskogenní kompresí (CDRS) a 25 pacientů s lumbální spinální stenózou (LSS), a dále 74 kontrol. Pro zhodnocení neuropatické komponenty bolesti byly použity dotazník painDETECT (PD-Q), kvantitativní testování senzitivity (QST) a kožní biopsie se zhodnocením hustoty intraepidermálních nervových vláken (IENFD).

Výsledky: Pozitivní PD-Q (≥ 19) vykazovali častěji pacienti s CDRS a LSS (26,1 % resp. 12,0 %) ve srovnání s pacienty s ALBP (1,6 %; $p < 0,001$). Abnormita typu „sensory loss", kterou je možno považovat za průkaz neuropatické komponenty bolesti v QST, byla zachycena nejméně často u pacientů s ALBP (23,8 %) ve srovnání s pacienty s CDRS (47,8 %) a LSS (68,0 %) ($p < 0,001$). Abnormální nález v kožní biopsii (redukce IENFD) byl relativně častý nález u pacientů s CRS (až u 52 % případů).

Závěry: Neuropatická komponenta bolesti je často přítomna u pacientů s CRS, což lze potvrdit nálezem abnormit typu „sensory loss" v QST. PD-Q s cut-off hodnotou 19 umožní prokázat neuropatickou komponentu bolesti pouze u relativně malé části pacientů s CRS. CRS může vést k redukci IENFD.

Práce byla podpořena projektem institucionální podpory FN Brno MZ ČR – RVO (FNBr – 65269705) a projektem specifického výzkumu MUNI/A/1072/2017.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Paraneoplastické neurologické projevy malobuněčného karcinomu plic – dvě kazuistiky

Baumgartner D, Potočková V, Mensová L, Mazanec R
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Paraneoplastické postižení nervového systému postihuje zhruba 1 % všech pacientů s nádorovým onemocněním, nejčastěji bývá sdruženo s plicním karcinomem (SCLC), kde se rozvine u 3–5 % nemocných. Protilátky proti definovaným onkoneurálním antigenům jsou nalézány u 63–82 % pacientů se SCLC, případy bez průkazných protilátek jsou označovány jako séronegativní. Diagnóza tak vychází z klinického obrazu, tzv. Grausova kritéria definují klasické a neklasické syndromy. Jedním z klasických syndromů je paraneoplastická encefalomyelitida (PEM), definovaná jako multifokální postižení CNS. Multifokální postižení více úrovní celého nervového systému je dle největšího souboru pacientů nalézáno u 10 %, nejčastěji v souvislosti s přítomností anti-Hu protilátek. Paraneoplastické projevy předcházejí až u ~ 2/3 pacientů diagnózu samotného nádoru. Prezentována je jednak kazuistika pacienta, který byl pro smíšenou kvadruparézu s pseudobulbárním postižením iniciálně diagnostikován jako onemocnění motoneuronu. Dle revize nálezu ovšem vykazoval klinický obraz, odpovídající PEM, který i přes opakovanou séronegativitu správně nasměřoval k diagnóze SCLS a vedl k zahájení protinádorové léčby. V další kazuistice je prezentován případ pacientky, u které byla na základě elektrofyziologického vyšetření vyslovena suspekce na chronickou zánětlivou demyelinizační polyneuropatii a proveden terapeutický pokus s imunoglobulinem, který zůstal bez efektu. Revize nálezu prokázala krom demyelinizační polyneuropatie jednak přítomnost kmenové encefalitidy, jednak nekrotizující myositidy. Pacientka měla vysoký titr anti-Hu protilátek, zobrazovací a posléze histologické vyšetření vedlo k diagnóze SCLC a zahájení protinádorové léčby.

Alkoholická neuropatie

Bednařík J
Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Neuropatie vyvolaná chronickým nadměrným příjmem alkoholu je druhou nejčastější příčinou polyneuropatie ve vyspělých zemích a postihuje 1/4–2/3 chronických alkoholiků. Jde o senzitivně motorickou axonální distální polyneuropatii, častá je bolestivá forma a doprovodné autonomní symptomy (zejména gastrointestinální a kardiální). Alkoholická neuropatie (ALN) byla popsána na konci 18. století a až do počátku 20. století považována za důsledek toxického efektu alkoholu. Překrývání klinického a elektrofyziologického obrazu s neuropatií u deficience thiaminu (beriberi) spolu s objevením Wernickeovy encefalopatie a určitým klinickým efektem suplementace thiaminu u pacientů s ALN vedly k představě, že je způsobena deficiencí thiaminu u chronických alkoholiků. Novější klinické, biochemické a animální studie však vedly v poslední čtvrtině 20. století k revitalizaci hypotézy o neurotoxickém účinku etanolu jako hlavního patofyziologického mechanismu, i když jde zřejmě o multifaktoriální proces modulovaný dalšími faktory, jako genetickou predispozicí, deficiencí a alterovaným metabolismem thiaminu, malnutricí či toxickými příměsemi v alkoholických nápojích, jako např. olovo. V rozvoji ALN hraje roli překročení celkové kritické kumulativní dávky alkoholu, která je odhadována na 15 kg/kg váhy celoživotně. Iniciálně dochází k predilekčnímu postižení tenkých nemyelinizovaných a málo myelinizovaných vláken a při další progresi k postižení silných vláken vedoucích k těžšímu senzitivnímu a zejména motorickému deficitu. Základem léčby zůstává abstinence, účinná léčba by měla být současně zaměřena na cíl toxického efektu etanolu, který však není dosud znám a měl by být cílem dalšího výzkumu.

Subkutánní imunoglobuliny v léčbě autoimunitních nervosvalových onemocnění

Bednařík J
Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Subkutánní imunoglobuliny (SCIG) jsou přípravky charakteru krevních derivátů s obsahem lidských imunoglobulinů obsahující především imunoglobulin G určený k subkutánnímu podání. Jedná se o rozšíření využití potenciálu imunoglobulinů aplikovaných intravenózně. Intravenózní imunoglobuliny (IVIG) jsou v současnosti akceptované jako možná léčba 1. volby jednorázově u Guillain-Barrého syndromu (GBS) a u exacerbace myastenie gravis (MG) a jako příprava před operací, a dále déledobě a opakovaně u chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie (CIDP) a multifokální motorické neuropatie (MMN), případně u dalších chronických onemocnění (MG, autoimunitních myopatií). Léčba SCIG se oproti léčbě IVIG liší zejména v tom, že IVIG je nutné podávat infuzí ve zdravotnickém zařízení, kdežto SCIG si mohou pacienti aplikovat doma sami. Účinnost je přitom zcela srovnatelná a bezpečnost a tolerance léčby je v případě SCIG dokonce o něco příznivější.
V současnosti existuje průkaz efektu léčby SCIG zejména jako dlouhodobé udržovací léčby u CIDP a MMN, v menší míře i jako jednorázové či udržovací léčby u exacerbace či refrakterní MG. Léčba SCIG by měla být zvažována u těchto diagnóz, pokud:

- léčba IVIG má závažné nežádoucí účinky, zejména hemolytickou anémii, nauzeu či bolesti hlavy;
- nebo nemá dostatečný efekt a zejména dochází k periodickému kolísání stavu pacienta se zhoršením neurologického deficitu i subjektivních obtíží před další aplikací IVIG;
- nebo vzhledem k nutnosti opakované aplikace ve zdravotnickém zařízení dochází k významnému omezení profesních možností a kapacity i kvality života pacienta.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Varianty akutní polyradikuloneuritidy

Ehler E
Neurologická klinika FZS UP a Pardubická krajská nemocnice, a.s.

Akutní polyradikuloneuritida (Guillain-Barrého syndrom; GBS) je multifokální autoimunitní neuropatie postihující různé struktury periferního nervového systému. Generalizované formy GBS se dělí na subtypy – akutní zánětlivou demyelinizační polyradikuloneuritidu (s projevy demyelinizace a remyelinizace), akutní motorickou axonální neuropatii (AMAN) a těžkou akutní motorickou a senzitivní axonální neuropatii (AMSAN). Axonální formy mívají často těžší klinický průběh a při neurofyziologickém vyšetření je v popředí nízká motorická odpověď, přechodná porucha vedení axolemy v oblasti Ranvierova zářezu a v těžkých případech nález denervačního syndromu.

Nejčastější z fokálních variant GBS je Miller-Fisherův syndrom, který se v klasické formě manifestuje oftalmoparézou, areflexií a ataxií. Ataxie může být výrazná, takže nemocný není ani schopen sedět. Klasifikuje se jako mozečková či obecně non-neuropatická. Typickým nálezem je pozitivita antiGQ1b protilátek. Existuje celá řada variant Miller-Fisherova syndromu – bez ataxie, s převahou postižení parasympatických vláken, s výraznou únavností.

Bickerstaffova kmenová encefalitida (BBE) je variantou Miller-Fisherova syndromu. Projevuje se poruchou vědomí (např. somnolencí), hyperreflexií, někdy i mírnou spasticitou, oftalmoparézou (s postižením parasympatických vláken), ataxií. Jsou pozitivní protilátky pro gangliozidům GQ1b a obvykle i nález na MR.

Faryngo-cerviko-brachiální forma se vyznačuje dysartrií, dysfágií a postupným rozvojem slabosti šíjového a brachiálního svalstva. Většina nemocných mívá zavedenu nazogastrickou sondu, značná část je napojena na ventilátor. Bývají pozitivní protilátky proti gangliozidům GD1a a GQ1b.

Akutní ataktická neuropatie je charakterizována areflexií, poruchami čití na akru končetin i v obličeji, nepřesností cílených pohybů končetin, nešikovností rukou i prstů, ataxií stoje a chůze.

Kraniální neuropatie u GBS je velmi častá a postihuje především lícní nervy, ale mohou být postiženy i další nervy – okohybné, sluchový, podjazykový nerv.

Paraparetická varianta GBS se vyznačuje chabou paraparézou dolních končetin a poruchou čití s horizontální hranicí na trupu. Napodobuje míšní lézi.

Akutní pandysautonomie se ve své izolované formě objevuje zřídka. V popředí bývá ortostatická hypotenze a nemocných není schopen stoje a často ani sedu, mívá arytmie a mohou se vyskytnout gastrointestinální i urogenitální příznaky.

Príčiny polyneuropatie pri Parkinsonovej chorobe

Grofik M, Turčanová Koprušáková M, Sivák Š, Nosáľ V, Kašovič P, Michalik J, Kurča E
Neurologická klinika JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

Súhrn: V posledných rokoch pribúdajú dôkazy o zvýšenom výskyte polyneuropatie pri Parkinsonovej chorobe. V etiológii sa diskutuje vplyv neurodegenerácie postihujúcej periférny nervový systém v rámci základného ochorenia, toxický vplyv levody a nutričné faktory, ako je napr. deficiencia vitamínu B12. Cieľom práce bolo vyhodnotiť výskyt polyneuropatie u pacientov s Parkinsonovou chorobou v závislosti od typu liečby a hladiny homocysteínu v sére.
Súbor a metodika: Súbor tvorilo 125 pacientov a 55 kontrolných osôb. Pacienti boli rozdelení do troch skupín, podľa typu užívanej liečby. Diagnóza polyneuropatie bola stanovená na základe kombinácie klinických a elektromyografických kritérií podľa odporúčaní American Academy of Neurology (AAN).
Výsledky: Výskyt polyneuropatie v skupine pacientov s Parkinsonovou chorobou bez liečby levodopou bol 7,14 % (2/28), pričom priemerná hladina sérového homocysteínu bola 12,30 µmol/l. V skupine pacientov dlhododobo liečených levodopou bol výskyt polyneuropatie 29,55 % (13/44) a sérová hodnota homocysteínu bola 20,14 µmol/l. V skupine pacientov dlhodobo užívajúcich levodopu s entakaponom bol výskyt polyneuropatie 15,09 % (8/53) a priemerná hladina homocysteínu 16,26 µmol/l. V kontrolnej skupine bol výskyt polyneuropatie 7,27 % (4/55) a priemerná hladina homocysteínu 11,81 µmol/l.
Záver: Dlhodobá liečba levodopou a elevácia homocysteínu predstavujú základné rizikové faktory vzniku polyneuropatie pri Parkinsonovej chorobe. Entakapon má preventívny vplyv na výskyt polyneuropatie.

Idiopatická brachiálna plexopatia – kazuistika

Hajaš G, Frišová A, Jamrichová B, Miklošková M, Veselý B, Brozman M
Neurologická klinika FSVaZ UKF a FN Nitra, Slovenská republika

Idiopatická brachiálna plexopatia (neuralgická amyotrofia, Parsonage-Turnerov syndróm) je pomerne zriedkavé ochorenie mladých ľudí prejavujúce sa silnou bolesťou a následnou proximálnou parézou horných končatín. Určenie správnej diagnózy sa často oneskoruje alebo úplne uniká. Dokumentujeme prípad 48-ročného pacienta – muža, bez vážnejšieho predchorobia, ktorý bol tri týždne pred vznikom ťažkostí

proLékaře.cz | 9.5.2024

operovaný v celkovej anestéze pre inguinálnu herniu. Ťažkosti sa prejavili akútnym vznikom veľmi silných bolestí v oblasti oboch trapézov, lopatiek, s vystreľovaním do oblasti bicepsov a tricepsov, s prevahou na pravej strane. Tri dni nedokázal spať kvôli bolestiach. Po dvoch týždňoch popri ustupujúcich bolestiach došlo k výraznému oslabeniu svalov pravého ramenného pletenca, bol poukázaný na hospitalizáciu. Objektívne dominovalo výrazné oslabenie ramenného pletenca vpravo, najmä flexie a abdukcie v ramennom kĺbe vpravo ako aj flexie a extenzie v lakti. Zjavná bola hypotrofia m. trapezius, m. biceps a m. triceps vpravo, naznačená aj na ľavej strane. Bicipitálny a tricipitálny reflex vpravo bol vyhasnutý. Pri ihlovej EMG sme pozorovali denervácie vo svaloch pravého ramenného pletenca. V likvore bolo preukázané ľahké zvýšenie bielkovín a elementov. MR cervikálnej chrbtice a brachiálneho plexu bola nepriekazná. Stav sme hodnotili ako neuralgickú amyotrofiu a zahájili sme pulznú dávku kortikoidov i. v. s následným prechodom na perorálny Prednison, pričom došlo k výraznej úľave algického syndrómu, nebolo potrebné podávať silné analgetiká. V priebehu týždňov sa významne zlepšila svalová sila a zmiernili sa hypotrofie svalstva, pacient stále rehabilituje a je dispenzarizovaný na našom pracovisku. Základom včasnej a presnej diagnostiky neuralgickej amyotrofie je správne zhodnotenie anamnézy a klinického vyšetrenia. Elektrofyziologické a zobrazovacie vyšetrenia majú len doplňujúci resp. spresňujúci význam. Liečbou voľby je podanie útočnej dávky kortikoidov s následným pomalým znižovaním dávok.

Kvantitativní testování myotonie

Horáková M, Horák T, Parmová O, Voháňka S
Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Úvod: Klinickým projevem myotonie je zpomalení svalové relaxace po volní nebo vyvolané kontrakci. Jde o stav patologicky zvýšené excitability svalové membrány. Myotonie je základním symptomem myotonických poruch, mezi které řadíme myotonické dystrofie (typ I a typ II) a heterogenní skupinu poruch chloridového nebo sodíkového kanálu, které se také označují jako ne-dystrofické myotonie. Typickým projevem myotonie je problém s povolením ruky po silném stisku. Postiženy ale bývají také svaly obličeje, jazyka a dalších bulbárních svalů, což může působit obtíže s mluvením, kousáním i polykáním. Myotonie výrazně snižují kvalitu života pacientů a těžší stupeň myotonie je i velmi invalidizující, přesto ale v terapii myotonie zatím není rutinně využívaný žádný lék. Jedním z hlavních problémů lékových studií bylo chybění validní metodiky ke kvantifikaci myotonie. Cílem naší práce bylo vytvoření metodiky kvantitativního testování myotonie s využitím komerčně dostupného ručního dynamometru (DynX®, MD Systems, USA).
Metodika: Vlastní měření sestávalo ze tří měřících pokusů a tíže myotonie byla stanovena jako relaxační čas nutný k poklesu síly stisku ruky ze 100 % na 10 % tzv. cílové síly. Cílová síla byla definována jako 75 % hodnoty při maximálním možném stisku ve třetí vteřině. Současně všichni pacienti vyplnili českou verzi dotazníku Myotonic Behaviour Scale (MBS).
Výsledky: Bylo vyšetřeno 35 zdravých kontrol (C), 20 pacientů s myotonickou dystrofií typu 1 (MD I) a 25 pacientů s myotonickou dystrofií typu 2 (MD II). Průměrný relaxační čas byl 0,17 s (C), 2,96 s (MD I) a 0,4 s (MD II), rozdíly byly statisticky signifikantní mezi všemi skupinami ($p < 0,0001$). Spearmanův korelační koeficient mezi relaxačním časem a subjektivním hodnocením MBS byl u skupiny MD I 0,627 ($p = 0,001$) a u skupiny MD II 0,581 ($p = 0,003$). Variační koeficient tří pokusů (podíl směrodatné odchylky a průměru) byl roven 0,28 (C), 0,22 (MD I) a 0,29 (MD II). Fyziologická horní hranice normy relaxačního času u zdravých subjektů je v případě využití této metodiky hodnota 0,27 s.
Závěr: Uvedená metodika kvantitativního testování myotonie je rychlá, jednoduchá a kromě samotného přístroje nevyžaduje žádné další speciální vybavení. Spolehlivost metodiky byla ověřena nízkým variačním koeficientem opakovaných měření a dobrou korelací se subjektivním dotazníkem MBS.

Autoimunitná tyreoiditída, polymyozitída, perikarditída a tymóm koexistujúce s myotonickou dystrofiou typ I – kazuistika

Martinka I[1], Špalek P[1], Mečiarová I[2], Radvánszky J[3], Hergottová A[1], Akubžanová E[4]
[1] *Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UN Bratislava, Slovenská republika*
[2] *Alpha medical patológia, s.r.o., Laboratórium patologickej anatómie, Bratislava, Slovenská republika*
[3] *Genexpress s.r.o., PRIF UK, Bratislava, Slovenská republika*
[4] *V. Interná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika*

Úvod: Pre nádory týmusu tymómy je typická asociácia s paraneoplastickými autoimunitnými ochoreniami. Asi u 30 % tymómov sa rozvíja myasténia gravis (MG), môžu byť asociované aj s inými neurologickými (polymyozitída, dermatomyozitída, neuromyotónia...), endokrinologickými, hematologickými, kardiologickými, reumatologickými a kožnými autoimunitnými ochoreniami. Myotonická dystrofia typ I (MD I) je autozomálne dominantné hereditárne svalové ochorenie. V kazuistike popisujeme výskyt tymómu, troch autoimunitných ochorení a MD I u jedného pacienta.
Kazuistika: 38-ročný pacient s autoimunitnou tyreoiditídou, v 10/2014 bol hospitalizovaný na internom oddelení pre flutter predsiení. ECHO vyšetrením srdca sa zistil výrazný perikardiálny výpotok. Na CT hrudníka bola popísaná exsudatívna perikarditída a tymóm. Od 1/2015 sa pacient sťažoval na svalovú slabosť, abnormnú únavu, námahovú dušnosť. Opakovane sa zistili zvýšené hladiny kreatínkinázy

proLékaře.cz | 9.5.2024

(CK) v sére (20–25 µkat/l). Pacient bol prijatý na Neurologickú kliniku SZU. Pre možnú asociáciu tymómu s polymyozitídou sme realizovali svalovú biopsiu. Histologický nález potvrdil aktívnu chronickú polymyozitídu, prítomné boli aj dystrofické zmeny svalových vlákien. Pre fenotyp MD I svedčili frontálna lysosť a ľahká kognitívna porucha. V natívnej EMG boli prítomné myotonické výboje a myogénne zmeny apmj. Očným vyšetrením sa zistila obojstranná katarakta. Diagnóza MD I sa definitívne potvrdila molekulárno-genetickým vyšetrením. Stav sme hodnotili ako asociáciu polymyozitídy, perikarditídy a autoimunitnej tyreoiditídy s tymómom v koexistencii s MD I. Ordinovali sme kombinovanú imunosupresívnu liečbu. Zreteľne sa zlepšila svalová slabosť, zvýšené hladiny CK sa upravili na normu, ustúpil perikardiálny výpotok. Došlo k čiastočnej regresii veľkosti tymómu, tymektómia nebola indikovaná. Pri poslednej kontrole 3/2018 bola manifestná mierna generalizovaná slabosť vyplývajúca z MD I, hladina CK bola v norme, na CT pretrvávala veľkostná regresia tymómu.

Záver: Naša kazuistika asociácie tymómu s polymyozitídou, perikarditídou a tyreoiditídou v súčasnej koexistencii s MD I je raritná, v literatúre doteraz nebola popísaná.

Neurologické prejavy deficitu vitamínu B12

Martinka I[1], Špalek P[1]

[1] Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UN Bratislava, Slovenská republika

Úvod: Vitamín B12 má v ľudskom organizme významnú úlohu ako kofaktor dôležitých enzýmov intermediárneho metabolizmu. Nedostatok vitamínu B12 je spôsobený malabsorpciou v tráviacom trakte, nedostatočným príjmom v potrave alebo geneticky podmieneným deficitom enzýmu metylmalonyl – CoA mutáza. Hypovitaminóza B12 sa prejavuje rôznymi hematologickými, neurologickými a psychiatrickými ochoreniami. K neurologickým prejavom patria myelopatia, neuropatia a vzácne atrofia zrakového nervu. Myelopatia sa manifestuje ako subakútna kombinovaná degenerácia miechy (funikulárna myelóza) s charakteristickým postihnutím postranných a najmä zadných povrazcov miechy. Polyneuropatia je obvykle asociovaná so subakútnou kombinovanou degeneráciou miechy. Typicky ide o axonálnu, prevažne senzitívnu polyneuropatiu, klinicky sa najčastejšie manifestuje parestéziami končatín. Atrofia optického nervu sa prejavuje progredujúcou poruchou vízu. Cieľom našej práce je na základe súboru analýzy súboru pacientov poukázať na rôznorodú manifestáciu neurologických ochorení spôsobených deficitom vitamínu B12.

Súbor pacientov: V rokoch 2007–2016 sme na Neurologickej klinike SZU diagnostikovali neurologické ochorenia v svislosti s deficitom vitamínu B12 u 23 pacientov, 15 mužov a 8 žien. Vek pacientov pri vzniku príznakov sa pohyboval od 43 do 82 rokov. V tomto súbore sa vyskytli nasledovné symptomy – poruchy rovnováhy a koordinácie pohybov zvýrazňujúce sa v šere a za tmy (16 pacientov), slabosť svalstva dolných končatín (10), poruchy jemnej motoriky rúk (7), parestézie trupu a končatín (13), poruchy reči a artikulácie (3), poruchy sexuálnej funkcie (1), poruchy pamäti (2). Pri objektívnom neurologickom vyšetrení sa zistila ataxia postoja a chôdze (16), pozitívny Rombergov príznak (16), hyporeflexia až areflexia RŠO (13), porucha vibračnej citlivosti (13), slabosť svalových skupín dolných končatín (10), taktilná hypestézia (6), poruchy jemnej motoriky rúk (7), dyzartria (3). U deväť pacientov sa zistila myelopatia cervikálnej miechy. EMG abnormality boli v rôznej miere vyjadrené u väčšiny. U deväť pacientov sa pri vyšetrení somato-senzorických evokovaných potenciálov (SSEP) zistili predĺžené latencie, u štyroch pacientov sa nezaznamenala žiadna odpoveď z dolných končatín. U všetkých pacientov sa zistili nízke hladiny vitamínu B12 (od 48 do 152 µkat/l). U 11 pacientov sa zistila makrocytóza, z toho u ôsmich aj anémia ľahkého stupňa. Všetci pacienti mali ordinovanú parenterálnu substitučnú liečbu vitamínom B12, v úvode s vysokými dávkami. U vrtkých pacientov došlo minimálne k parciálnímu zlepšeniu neurologických príznakov.

Záver: Deficit vitamínu B12 je síce zriedkavou, ale závažnou a liečiteľnou príčinou neurologických ochorení. Preto je potrebné u každého pacienta s poruchami postoja a chôdze (zvýrazňujúcimi sa v šere a pri zavretých očiach), parestéziami končatín, poruchami citlivosti a jemnej motoriky, ale aj s poruchami pamäti a spomalením psychomotorického tempa a progresívnym zhoršovaním vízu myslieť na deficit vitamínu B12 ako príčinu neurologického ochorenia. Na hypovitaminózu B12 je potrebné myslieť najmä u niektorých skupín obyvatelstva (starší ľudia, osoby so zvláštnymi stravovacími návykmi, pacienti s ochoreniami gastrointestinálneho traktu v anamnéze).

Diagnostický proces u sportovce s oboustranným postižením brachiálního plexu – rozmanitost interpretace EMG nálezů – kazuistika

Matulová H, Kunc P

Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Autoři referují o složitém diagnostickém procesu u 36letého trenéra sjezdového lyžování, který je 4 roky kontrolován neurologem, elektromyografistou, neurochirurgem, absolvuje opakované vyšetření MR. Má mimo jiné za sebou i genetické vyšetření, neurochirurgickou revizi brachiálního nervu vlevo a histologické vyšetření vzorku postižené tkáně. I přesto se zatím nepodařilo jednoznačně určit etiologii jeho postižení.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Pacient byl odeslán do hradeckého nervosvalového centra privátním neurologem 6/2014 po opakovaných EMG vyšetřeních s diagnózou multifokální motorické neuropatie s lehkou pozitivitou protilátek proti gangliosidům GM1 v likvoru k léčbě intravenózními imunoglobuliny. První potíže se manifestovaly 6/2013 oslabením při elevaci levé paže a od 4/2014 i oslabením flexe v pravém lokti. V klinickém obraze dominovala hypotrofie m. deltoideus, m. supra- a infraspinatus, m. trapezius vlevo, m. biceps brachii vpravo s odpovídajícím oslabením funkce těchto svalů. Po kontrolním EMG jsme se klonili spíše k diagnóze monomelické spinální muskulární atrofie, která byla zvažována též kolegy z pražského pracoviště. MR krční, hrudní, bederní páteře a mozku byla s normálním nálezem. MR obou brachiálních plexů 9/2014 odhalila vřetenovité expanze, v. s. neurofibromy. Vpravo největší v infraklavikulárním úseku 30 × 15 mm, vlevo četnější, infraklavikulárně až 30 mm velké útvary. 12/2014 byla provedena neurochirurgem supra- a infraklavikulární revize levého brachiálního plexu s eliberací infraklavikulárního procesu a s interfascikulární neurolýzou. Odebrán malý vzorek (proužek 15 mm) k histologickému vyšetření. Výsledek byl překvapivý: traumatický neurom. Bylo vyžádáno i genetické vyšetření, které ale nepodpořilo nález z MR a neprokázalo neurofibromatózu typu I ani typu II. Nemocný dochází pravidelně a dlouhodobě na rehabilitační léčbu, pracuje i nadále na plný úvazek a uvádí plíživou mírnou progresi potíží na levé horní končetině. EMG nález se zásadněji nezhoršuje, MR brachiálních plexů 5/2017 s nálezem mírné progrese vřetenovitých lézí a další léze nalezeny při vyšetření předloktí na n. ulnaris a n. medianus vpravo. V plánu je další kontrolní MR brachiálních plexů po roce a vyšetření periferních nervů na dolních končetinách sonograficky.

Na této kazuistice chtěli autoři ukázat nejen medicínsky zajímavý případ, ale také to, že srovnatelné EMG nálezy mohou být na různých pracovištích interpretovány i diametrálně odlišnými způsoby.

Toxické neuropatie

Mazanec R[1], Baumgartner D[1], Potočková V[1], Ehler E[2]
[1] Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motole, Praha
[2] Neurologická klinika FZS UP a Pardubická krajská nemocnice, a.s.

Toxické neuropatie patří do diferenciální diagnostiky idiopatických neuropatií v dospělém věku. Subjektivní neuropatické symptomy, objektivní a elektromyografické nálezy se neliší od většiny jiných, získaných či hereditárních, neuropatií. Diagnostický algoritmus se však opírá hlavně o cílenou anamnézu pracovní a farmakologickou s průkazem relevantní expozice toxické látce či medikaci a o celkové vyšetření pacienta, vč. dalších orgánových systémů. Důležitá je speciální laboratorní diagnostika k průkazu toxických látek nebo jejich metabolitů v krvi a moči. Nezbytná je spolupráce s experty v oblasti průmyslové neurotoxikologie či pracovního lékařství. Ve většině případů ukončení neurotoxické medikace, podpora eliminace toxické látky či vyřazení pracovníka z toxického prostředí, doplněné symptomatickou léčbou, vede ke zlepšení neuropatie. Znalost toxického účinku léků či průmyslových neurotoxinů je zásadní pro účinnou prevenci vzniku toxických neuropatií.

Lambert-Eatonův myastenický syndrom – patogeneza a klinika

Mazanec R[1], Špalek P[2]
[1] Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
[2] Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UN Bratislava, Slovenská republika

Lambert-Eatonův myastenický syndrom (LEMS) představuje vzácnou autoimunitní poruchu nervosvalového přenosu presynaptického typu. Incidence LEMS se odhaduje 0,5 : 1 milion/rok a prevalence 2,3 : 1 milion. Ve 40–50 % případů LEMS se jedná o primárně autoimunitní onemocnění, v 50–60 % případů se jedná o etiologii paraneoplastickou. Příčinou je v 93 % malobuněčný karcinom plic, vzácně lymfomy. V patogeneze se uplatňují autoprotilátky třídy imunoglobulin G (IgG) proti napěťově řízeným P/Q kalciovým kanálům (VGCC) v axolemě presynaptických axonových terminál. U paraneoplastických forem lze autoprotilátky detekovat u 98 % a u neparaneoplastických v 90 % případů. Klinické příznaky LEMS se obvykle objevují u osob > 50 let, u paraneoplastické formy jsou postiženi více muži (70 : 30). Hlavním symptomem je svalová únava a slabost, hlavně proximálních svalů dolních končetin, dále horních končetin a ve 30–50 % případů svalů hlavy a krku. Důležité jsou projevy autonomní dysfunkce (80–90 %) např. sucho v ústech, obstipace, ortostatická hypotenze, poruchy pocení a erektilní dysfunkce u mužů. Časté jsou senzitivní neuropatické symptomy (parestezie a dysestezie). Respirační insuficience je vzácná a je spojená s pokročilým stádiem LEMS. V objektivním nálezu je důležité hodnotit výbavnost reflexů a svalovou sílu nejprve v klidu a pak po aktivaci (např. patelární reflex po kontrakci kvadricepsu, bicipitový reflex po aktivaci bicepsu) nebo svalovou sílu při stisku (hand grip před a po několikerém stisku). Diagnostika LEMS se kromě kliniky opírá o typické elektrofyziologické nálezy, odpovídající presynaptické poruše. Např. iniciálně nízká amplituda sumačního svalového akčního potenciálu (CMAP) se po izometrické kontrakci 20 sec zvýší > 100 %, nízká frekvence repetitivní stimulace < 5 Hz vyvolá dekrement, ale stimulační frekvence > 20 Hz vyvolá inkrement, podobně jako postkontrakční facilitace. Single fiber EMG prokazuje zvýšený jitter podobně jako u myastenia gravis. Dalším diagnostickým testem je pozitivní průkaz autoprotilátek IgG anti VGCC (viz výše). Diferenciální diagnostika LEMS zahrnuje především myastenia gravis, periferní polyneuropatii pro senzitivní symptomy a zánětlivé myopatie. Po stanovení diagnózy LEMS je zásadním úkolem podrobný onkologický screening, zejména plicní.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Skóre k hodnocení klinické závažnosti facioskapulohumerální svalové dystrofie

Parmová O, Voháňka S
Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Úvod: Facioskapulohumerální svalová dystrofie (FSHD) je druhou nejčastější svalovou dystrofií v dospělém věku. Velmi jednoduchou a široce využívanou škálou ke zhodnocení míry svalového postižení u FSHD je Clinical Severity Scale (CSS). CSS škála o rozsahu 0,5–5 bodů (celkem desetistupňová) vychází z klinického vyšetření pacienta a hodnotí přítomnost a míru svalové slabosti v jednotlivých oblastech těla. Škála předpokládá pro FSHD typický descencentní průběh progrese slabosti z obličeje a ramenního pletenec ke svalům pánve a dolních končetin. Výhodou CSS je i možnost věkové korekce, kdy škála zohledňuje věk pacienta v době vyšetření. Věkově korigované CSS skóre může nabývat hodnot v rozsahu 10–1 000 bodů.
Cílem práce bylo posoudit použitelnost CSS u pacientů s FSHD.
Soubor a metodika: U skupiny 28 pacientů s FSHD (průměrný věk 42,0 ± 13,7 let; rozmezí 22–80 let) byla hodnocena tíže svalového postižení s použitím skóre CSS (vč. jeho věkově korigované verze) a škály Medical Research Council (MRC). MRC škála s maximem získaných 170 bodů hodnotí svalovou sílu celkem 18 svalů (svalových skupin) hodnocenou rutinním způsobem, tedy stupnicí o rozmezí 0–5 bodů pro každý hodnocený sval.
Výsledky: Průměrné hodnoty jednotlivých skóre byly ve sledovaném souboru následující: CSS = 2,8 ± 1,3 bodů; věkově korigované CSS = 143,7 ± 80,1 bodů a MRC = 143, 2 ± 23,0 bodů. Uvedené hodnoty všech tří skóre svědčí pro mírné svalové postižení, což odpovídá klinickému stavu pacientů v hodnocené skupině. Hodnoty CSS a jeho věkově korigované verze navzájem velmi úzce pozitivně korelují ($r = 0{,}755$; $p < 0{,}001$). Daleko méně významná korelace byla prokázána mezi hodnotami MRC skóre a CSS škály ($r = -0{,}397$; $p = 0{,}030$) a korelace mezi MRC a věkově korigovaným CSS nedosáhla statistické významnosti ($r = -0{,}2435$; $p = 0{,}195$). Uvedené rozdíly jsou zřejmě podmíněny odlišností hodnocených svalových skupin v rámci jednotlivých skóre. CSS skóre reflektuje mj. slabost obličejových svalů, která je velmi častá již v iniciálních stádiích postižení. V rámci MRC škály však tato svalová skupina chybí. Použití CSS i jeho věkově korigované verze bylo v provedené studii jednoduché a rychlé s průměrnou dobou vyšetření 3,0 min ± 0,8 min (rozsah od 2 do 5 min).
Závěr: Provedená studie potvrdila dobrou použitelnost a nenáročnost provedení CSS skóre u pacientů s FSHD. Výsledky CSS do jisté míry korelují s MRC škálou, reflektují však lépe klinický stav pacienta a to zejména v iniciálních stádiích postižení.

Vzácná varianta CIDP s pozitivními protilátkami proti paranodálním proteinům – přehled a kazuistika

Potočková V, Baumgartner D, Mazanec R
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie (CIDP) s pozitivitou protilátek proti paranodálním proteinům, tj. neurofascinu 155 (NF-155) a contactinu 1 (CNTN1), byla poprvé popsána v roce 2014 a představuje její vzácnou variantu. Vyznačuje se akutním začátkem a rychlou progresí do klinického obrazu chabé kvadruparézy s převahou distální svalové slabosti se senzitivní ataxií a tremorem prstů horních končetin. Pro tuto formu je typická rezistence na terapii intravenózními imunoglobuliny G (IgG). Preferuje se léčba steoidy v kombinaci s cytostatiky a v případě malého efektu léčby se doporučuje léčba rituximabem. V elektronové mikroskopii byly nalezeny charakteristické ultrastrukturální léze – paranodální disekce vláken, bez klasické markofágy zprostředkované demyelinizace. Za hlavní patofyziologický mechanismus je považována demyelinizace způsobená protilátkami typu IgG4 proti NF-155 nebo CNTN1. Elektrofyziologické, likvorové nálezy a nálezy magnetické rezonance v CNS a PNS se významně neliší od ostatních typů CIDP.

Naši zkušenost s touto jednotkou budeme prezentovat v kazuistice 41leté ženy s akutním rozvojem chabé kvadruparézy s převahou distálně, senzitivní ataxií a tremorem končetin. Pacientka je rezistentní na léčbu IgG, ale částečně reaguje na léčbu prednizonem a azathioprinem. Její sérum a likvor jsme zaslali k vyšetření paranodálních protilátek NF-155 a CNTN1 do zahraničí a v době podání abstraktu nebyl výsledek k dispozici.

Včasné rozpoznání této vzácné varianty CIDP pacientů má významný terapeutický a prognostický dopad, neboť umožní včas zahájit účinnější kortikoterapii v kombinaci s cytostatiky, event. podat rituximab.

Myozitida s inkluzními tělísky – kazuistika s atypickým průběhem

Potužník P, Matoušek V
Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Zánětlivé myopatie tvoří heterogenní skupinu získaných myopatií. Klinicky se vyznačují různou mírou svalové slabosti, zvýšenými hladinami svalových enzymů a myopatickým nálezem v EMG.

Dělí se na idiopatické, mezi které patří polymyozitida, dermatomyozitida a myozitida s inkluzními tělísky (inclusion body myositis; IBM), a na infekční myozitidy.

Prezentace popisuje etiopatogenezi, epidemiologii, klinickou manifestaci, diagnostiku a léčbu myozitidy s inkluzními tělísky.

Dále obsahuje kazuistiku pacientky s atypickým průběhem onemocnění, kdy prvním klinickým projevem byla dysfagie. Je uvedena diferenciální diagnostika bulbárního syndromu, souhrn paraklinických vyšetření a potvrzení diagnózy svalovou biopsií.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Polyneuropatie indukovaná chemoterapií při léčbě vinca-alkaloidy

Rajdová A[1], Vlčková E[1], Raputová J[1], Šmardová L[2], Janíková A[2], Bednařík J[1]
[1] *Neurologická klinika LF MU a FN Brno*
[2] *Hematoonkologická klinika LF MU a FN Brno*

Úvod: Polyneuropatie indukovaná chemoterapií (chemotherapy-induced peripheral neuropathy; CIPN) představuje jeden z nejčastějších a nejzávažnějších dlouhodobých nežádoucích účinků protinádorové chemoterapie, který významně negativně ovlivňuje život pacientů Klinická manifestace CIPN u pacientů léčených vinca-alkaloidy (V-A) je převážně senzitivní a polyneuropatie postihuje především tenká, málo myelinizovaná a nemyelinizovaná nervová vlákna.
Cílem studie bylo zhodnotit výskyt CIPN u pacientů léčených V-A a srovnat diagnostickou validitu kvantitativního testování senzitivity (QST) (odrážejícího funkce tenkých i silných nervových vláken) s běžně užívaným EMG vyšetřením (reflektujícím výhradně postižení silných nervových vláken).
Metodika: Skupina 20 pacientů (12 mužů, 8 žen, medián věku 39 let; rozmezí 23–72 let) s maligním lymfomem podstoupila detailní klinické a anamnestické vyšetření vč. hodnocení přítomnosti a intenzity bolesti a jejích deskriptorů, EMG vyšetření a podrobné vyšetření QST a to před aplikací protinádorové chemoterapie s obsahem V-A a následně znovu při kontrolním vyšetření 6 měsíců po ukončení této léčby.
Výsledky: Při kontrolním vyšetření udávalo 12 pacientů (60 %) senzitivní symptomy a/nebo neuropatickou bolest, lokalizovanou zejména na dolních končetinách (DK) (11 pacientů), případně na končetinách horních (HK) (7 pacientů). Potíže byly obvykle mírné až střední intenzity. Na HK potíže ve většině případů odpovídaly klinické manifestaci syndromu karpálního tunelu (která byl asymptomatický a/nebo nebyl prokázán před aplikací chemoterapie). Vyšetření EMG potvrdilo polyneuropatie s postižením silných nervových vláken u 10 pacientů (50 %, z toho u 7 symptomatických a 3 asymptomatických). QST prokázalo alespoň jeden abnormální test na DK u 18 pacientů (90 %) (a na HK u 8 pacientů). Ve většině případů šlo o abnormity termického či termoalgického čití, naznačující možnost dysfunkce tenkých nervových vláken u těchto pacientů.
Závěr: Senzitivní symptomy odpovídající periferní neuropatii (vč. neuropatické bolesti) přetrvávají u 60 % pacientů ještě 6 měsíců po ukončení protinádorové léčby obsahující V-A. Senzitivní abnormity (detekovatelné v rámci QST vyšetření a vyjádřené zejména v termických a termoalgických modalitách) ukazují na velmi častou (až 90 %) dysfunkci tenkých nervových vláken u těchto pacientů jako pravděpodobný podklad jejich senzitivních obtíží.

Koincidencia prechodovej formy Guillain-Barrého syndrómu a akútnej autoimunitnej myelitídy – kazuistika

Serdahely V[1], Paldaufová M[1], Špalek P[2]
[1] *Neurologické oddelenie FNsP Skalica, Slovenská republika*
[2] *Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UN Bratislava, Slovenská republika*

Syndróm Guillain-Barré (GBS) je akútna autoimunitné ochorenie periférneho nervového systému a akútna myelitída môže byť spôsobené autoimunitným postihnutím CNS. GBS s prechodom do Miller-Fisherovho syndrómu a Bickerstaffovej kmeňovej encefalitídy s pozitivitou antiGM1 a antiGD1 protilátok je vzácne popisovaným autoimunitne podmieneným neurologickým ochorením. Koincidencia tejto klinickej jednotky s akútnou autoimunitnou myelitídou je extrémne raritná. V liečbe GBS je účinná plazmaferéza alebo terapia intravenóznym imunoglobulínom, u autoimunitnej myelitídy sú liečbou prvej voľby bolusy intravenózneho metylprednizolónu s prechodom na perorálnu kortikoterapiu. V našej kazuistike prezentujeme diagnostiku a liečbu 43-ročného muža prijatého na neurologické oddelenie našej nemocnice s akútne vzniknutou slabosťou dolných končatín po prekonanej gastroenteritíde. Ochorenie malo komplikovaný priebeh s rýchlym ascendentným šírením, postihnutím hlavových nervov, autonómnymi príznakmi a poruchou vedomia. Včasné určenie diagnóz a kombinovaná imunoterapia viedli k stabilizácii a postupnému zlepšeniu klinického stavu pacienta s diagnostikovanou primárnou axonálnou formou GBS a viacúrovňovým postihnutím C a Th miechy v rámci akútnej myelitídy.

Lambert-Eatonov myastenický syndróm – diagnostika a liečba

Špalek P[1], Mazanec R[2]
[1] *Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UN Bratislava, Slovenská republika*
[2] *Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha*

Určenie správnej diagnózy Lambert-Eatonovho myastenického syndrómu (LEMS) robí obvykle veľké ťažkosti. Klinické podozrenie na diagnózu LEMS potvrdzuje EMG nález výrazného vzostupu (> 100 %) amplitúdy evokovaného motorického akčného potenciálu pri vysoko frekvenčnej stimulácii (30 Hz) periférneho nervu alebo plexus brachialis elektrickými impulzami. Diagnózu definitívne potvrdzuje aj pozitívny nález autoprotilátok v sére proti napäťovo-závislým kalciovým kanálom v presynaptických motorických zakončeniach nervosvalového spojenia. U našich pacientov s LEMS boli pozitívne autoprotilátky potvrdené vyšetrením v Institute of Molecular Medicine, Oxford. Po stanovení diagnózy LEMS je zásadný podrobný onkologický skríning, najmä pľúcny. Zahrňuje CT pľúc, bronchoskopiu a PET. Pri negatívnych nálezoch je potrebné opakovať pľúcny sreening 1× za 6 mesiacov po dobu 2 rokov. V liečbe LEMS má kľúčový význam kortikoterapia a imunosupresia. Intravenózny imunoglobulín alebo plazmaferéza sú indikované u ťažkých foriem LEMS a foriem refraktérnych na konvenčnú imunosupresívnu

proLékaře.cz | 9.5.2024

liečbu. Niektorí pacienti s LEMS však reagujú nedostatočne na všetky druhy imunoterapie, majú pretrvávajúcu a zneschopňujúcu neurologickú symptomatológiu. Prognóza paraneoplastickej formy LEMS závisí predovšetkým od účinnosti chirurgickej a onkologickej liečby (rádioterapia, chemoterapia). V roce 2013 bol Európskou liekovou agentúrou schválený amifampridín pre pacientov s LEMS ako jediná prvolíniová symptomatická liečba. Amifapridín blokuje napäťovo-závislé káliové kanály a tým prolonguje depolarizáciu presynaptickej motorickej membrány. Predĺženie akčných potenciálov zvyšuje vstup kalcia do presynaptických zakončení a následne uvoľňovanie acetylcholínu, čo vedie k zlepšeniu nervosvalového prenosu a k zlepšeniu klinických príznakov LEMS. V práci referujeme o našich skúsenostiach s liečbou amifampridínom u 3 pacientov, ktorí ho užívajú od roku 2015. Predchádzajúca dlhodobá imunoterapia zlepšila klinický stav len čiastočne. Pri liečbe amifampridínom sa u všetkých pacientov klinická symptomatológia LEMS zreteľne zlepšila. Amifampridín má veľmi dobrý bezpečnostný profil, u našich pacientov sme nezaznamenali žiadne vedľajšie príznaky.

Epidemiológia, diagnostika a liečba CIDP v SR

Špalek P[1], Kurča E[2], Cibulčík F[1], Martinka I[1], Gurčík L[3], Hajaš G[4], Koprušáková M[2], Sosková M[1,5], Šaling M[6], Hergottová A[1], Kochanová J[7], Hanáčková E[8], Serdahely V[9]

[1] Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UN Bratislava, Slovenská republika
[2] Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika JLF UK a UN Martin, Slovenská republika
[3] Neurologické oddelenie, Levoča, Slovenská republika
[4] Neurologická klinika, FN Nitra, Slovenská republika
[5] Neurologické oddelenie, Nemocnica sv. Michala, Bratislava, Slovenská republika
[6] II. neurologická klinika LF UK a UNB Nemocnica akad. L. Dérera, Bratislava
[7] Neurologické oddelenie, FN Trenčín, Slovenská republika
[8] Neurologické oddelenie, Komárno, Slovenská republika
[9] Neurologické oddelenie, Skalica, Slovenská republika

Úvod: Chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia (CIDP) je síce najčastejšia autoimunitná chronická polyneuropatia, ale súčasne patrí medzi zriedkavé choroby a je poddiagnostikovaná. V práci analyzujeme naše výsledky s výskytom, diagnostikou a liečbou CIDP v SR
Súbor pacientov: Diagnóza CIDP bola stanovená na základe klinických (vstupných a vylučujúcich), EMG a podporných kritérií podľa EFNS and PNS. Ako liečbu prvej voľby sme ordinovali kortikoterapiu alebo intravenózny imunoglobulín (IVIG).
Výsledky: Definitívna diagnóza CIDP bola potvrdená u 123 pacientov U 76 pacientov bola stanovená v Centre pre neuromuskulárne ochorenia, Bratislava, u 47 na ostatných neurologických pracoviskách v SR. Prevalencia CIDP v SR k 31. 12. 2017 bola 22,8/1 milión. Priemerná ročná incidencia má vzostupný výskyt, čo súvisí so zlepšením diagnostiky. CIDP sa častejšie vyskytuje u mužov – 91, ženy – 32 (2,8 : 1). Priemerný vek pri vzniku bol 45,9 (muži 46,2; ženy 45,1) rokov. V detskom veku vznikla CIDP 5×. Priemerný interval medzi vznikom a určením diagnózy CIDP je 6,8 mesiacov (2 mesiace–11 rokov). 37 pacientov (30,0 %) má asociované 21× diabetes mellitus, 4× monoklonálna gamapatia nejasného významu (MGUS), 12× iné autoimunitné ochorenie – tyreoiditída 7, psoriáza 2, myasténia 1, systémový lupus erythematosus (SLE) 1, skleróza multiplex (SM) 1. Typickú klasickú formu CIDP má 94 pacientov (76,4 %), atypické formy 29 pacientov (23,6 %). Akútny vznik CIDP („GBS like") malo 15 pacientov (12,2 %). Priebeh CIDP je najčastejšie chronicko-progredientný – 81 pacientov (65,8 %), 30 (24,4 %), relaps remitujúci, 12 (9,8 %) chronicko atakovitý. Okrem dvoch, mali všetci pacienti proteinocytologickú disociáciu (530–8 050 mg/l). Všetci pacienti mali EMG nálezy demyelinizačnej polyneuropatie, 60 pacientov (48,7 %) mali známky sekundárnej axonálnej lézie. Kortikoterapia bola ako liečba prvej voľby ordinovaná u 84 pacientov (68,3 %), IVIG u 39 pacientov (31,7 %). Pre neefektívnosť kortikoterapie a/alebo pre jej závažné nežiadúce účinky bol IVIG indikovaný u 31 pacientov Kortikoterapia bola dominujúcou liečbou CIDP v minulosti. Počet indikácii k prvolíniovej liečbe IVIG-om pri CIDP začal v SR stúpať po roku 2010 a najmä od roku 2015. O výsledkoch kortikoterapie a IVIG v liečbe našich pacientov budeme referovať v prednáške. Najlepšie výsledky sa dosiahli u pacientov s krátkym trvaním CIDP.
Záver: CIDP má variabilnú klinickú symptomatológiu a variabilný priebeh. Prognóza pacientov závisí najmä od včasného určenia diagnózy a voľby adekvátneho imunoterapeutického postupu. Pri dlhšom trvaní nediagnostikovanej CIDP dochádza k axonálnej dysfunkcii, ktorá je terapeuticky ťažko ovplyvniteľná („time is axon"). Optimálny prístup k liečbe CIDP predstavuje kombinácia všeobecných odporúčaní a personalizovaného prístupu.

Neuromuskulárne prejavy gluténovej senzitivity – diagnostika a liečba

Špalek P, Martinka I

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UN Bratislava, Slovenská republika

Úvod: Gluténová senzitivita (GS) je spôsobená abnormnou imunologickou reaktibilitou na ingesciu gluténu u imunogeneticky vnímavých jedincov. Ide o systémové ochorenie, ktoré môže postihovať rôzne orgány, vrátane nervového systému a svalov. GS zahrňuje rôzne extraintestinálne klinické prejavy viazané na glutén u pacientov bez enteropatie (celiakie) s normálnou intestinálnou sliznicou. Pri vzniku neurologických a neuromuskulárnych prejavov GS sa uplatňujú antigliadínové a antitransglutaminázové protilátky so skríženou protilátkovou reaktivitou. Z neurologických manifestácií GS sa najčastejšie vyskytujú gluténová cerebelárna ataxia a gluténová polyneuropatia, zriedkavo sa vyskytujú myogénne lézie.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Súbor a metodika: Pacienti s GS majú imunoglobulín (Ig)A a IgG protilátky proti gliadínu a proti transglutaminázam. Gluténová polyneuropatia je definovaná ako sporadická idiopatická neuropatia pri sérologickom dôkaze GS a absencii inej alternatívnej etiológie. Diagnostikovali sme ju u troch pacientov. Pri prísnej bezlepkovej diéte došlo u všetkých k zlepšeniu polyneuropatie. U 54-ročné ženy sme diagnostikovali koincidenciu GS a polymyozitídy. Pri bezgluténovej diéte a imunosupresívnej liečbe sa stav upravil. Gluténovú cerebelárnu ataxiu s MR nálezom cerebelárnej atrofie sme diagnostikovali u 56-ročné ženy. Bezgluténová diéta progresiu gluténovej ataxie zastavila, klinický stav je dlhodobo stacionárny.
Záver: V liečbe klinických prejavoch GS je rozhodujúca striktná bezgluténová diéta, ktorou sa eliminuje imunologický triger. Potrebné je pravidelné sérologické sledovanie pacientov. Eliminácia cirkulujúcich protilátok je najlepším markerom adherencie na bezlepkovú diétu. Pre priaznivú prognózu neurologických porúch je rozhodujúca včasná diagnostika GS a následná bezgluténová diéta. Pri dlhotrvajúcich klinických prejavoch GS môže dôjsť k ireverzibilným zmenám nervových a svalových buniek a diéta vedie len k zabráneniu ďalšej progresie.

Keď syndróm benígnych fascikulácií prestane byť benígny – kazuistika

Turčanová Koprušáková M, Grofik M, Sivák S, Kurča E
Neurologická klinika JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

Benígne fascikulácie sú v bežnej populácii pomerne časté, výskyt sa uvádza cca 70 % u zdravých jedincov. Príčiny vzniku môžu byť rôzne. Cvičenie, úzkosť, kofeín, alkohol, tyreotoxikóza sú faktory, ktoré môžu provokovať vznik fascikulácií. V prípade absencie svalovej slabosti, vylúčenia ochorenia štítnej žľazy a dysbalancie elektrolytov u jedincov mladších než 40 rokov ide o tzv. syndróm benígnych fascikulácií (SBF). Vo všeobecnosti sa uvádza, že ich výskyt súvisí s abnormálnou excitabilitou periférnych neurónov. So SBF môžu byť asociované aj niektoré neurologické ochorenia ako: genetická alebo imunitne podmienená dysfunkcia iónových kanálov, periférne neuropatie, ochorenie predného motoneurónu, metabolické abnormity, tumory (najmä tymóm). Existuje len veľmi málo prípadov, kedy latencia od objavenia sa fascikulácií po rozvoj svalovej slabosti bola niekoľko rokov. Najčastejšie šlo o mužov vo veku 50–60 rokov, u ktorých nebol prítomný SBF v mladom veku. SBF sa často vyskytuje súčasne aj s kŕčmi a stuhnutosťou vo svaloch, pričom lokalizácia fascikulácií nie je rozhodujúca pre benígny respektíve malígny priebeh ochorenia.

Uvádzame prípad 63-ročného pacienta, ktorého prvé ťažkosti v zmysle fascikulácií začali v roku 2006 vo veku 52 rokov. Pacient bol kompletne vyšetrený (laboratórne – krv, likvor) vrátane elektrofyziologického vyšetrenia a zobrazovacích metód – stav bol zhodnotený ako SBF. V roku 2014 bol hospitalizovaný pre rozvoj akútnej asymetrickej periférnej paraparézy dolných končatín ťažkého stupňa po respiračnom infekte. Pre podozrenie na syndróm akútnej polyradikuloneuritídy bola realizovaná lumbálna punkcia – s nálezom proteinocytologickej disociácie. V sére bol zistený paraproteín imunoglobulín (Ig)M. Kondukčné štúdie svedčili pre ľahkú axonálne-demyelinizačnú polyneuropatiu s kondukčnými blokmi. Po doplnení anamnestických údajov a skompletizovaní výsledkov vyšetrení bol stav hodnotený ako chronická zápalová polyneuropatia asociovaná s paraproteínom. Pre opakované recidívy výraznej svalovej slabosti končatín vždy po infekte bol pacient nastavený na dlhodobú udržiavaciu liečbu intravenóznymi imunoglobulínmi. Na tejto liečbe došlo ku kompletnej úprave stavu, pacient je v dispenzárnej starostlivosti neurológa, hematológa, zatiaľ bez ďalšej progresie.

Nutriční polyneuropatie

Vlčková E
Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Nedostatek některých nutričních faktorů je jednou z nejznámějších příčin periferních neuropatií. Ke karenčním syndromům patří obecně deficity některých vitaminů – A (retinoidy), B1 (thiamin), B2 (riboflavin), B3 (niacin), B6 (pyridoxin), B7 (biotin), B9 (kyselina listová), B12 (kobalamin), D (kalciferol) a E (tokoferol). Méně často může jít o nedostatek minerálů (mědi, selenu nebo železa). Výživový deficit hraje klíčovou roli také v rozvoji některých multifaktoriálních syndromů např. polyneuropatie alkoholické, při celiakii, mentální anorexii nebo u pacientů po bariatrických operacích. Nutriční faktory jsou významné také v patofyziologii polyneuromyopatie kriticky nemocných.
Klinický obraz nutričně podmíněných polyneuropatií není odlišný od jiných typů distálních symetrických polyneuropatií. Jedná se o senzitivně-motorické, častěji axonální postižení. V některých případech může být klinický obraz modifikován asociací s myelopatií (např. hypovitaminóza B12, deficitu mědi či vitaminu E), zrakovými obtížemi (v rámci optické neuropatie či retinopatie, případně může jít o poruchu vidění za šera), encefalopatií (např. deficit thiaminu) nebo kognitivním deficitem. Rozvoj obtíží může být akutní, subakutní či chronický.
Suplementace chybějících výživových složek obvykle zastaví další progresi polyneuropatie, úprava již vzniklého postižení je však většinou prolongovaná a inkompletní. V klinické praxi přetrvává často paušální doporučení suplementace vitaminů skupiny B u pacientů s jakoukoli polyneuropatií. Tento přístup vychází z historické zkušenosti: v minulosti patřily nutriční příčiny skutečně k nejčastějším etiologickým faktorům periferních neuropatií a to zejména v období válek či hladomoru, kdy byl přístup ke zdravé a vyvážené stravě obecně omezený. V současnosti se však v ekonomicky vyspělých zemích (kam jsou dle Mezinárodního měnového fondu jednoznačně řazeny i ČR a SR) nutriční polyneuropatie vyskytují především u určitých specifických jednotek, t.j. u pacientů s malabsorpčními syndromy (zejména u onemocnění trávicího traktu, kdy však perorální suplementace nepřináší očekávaný výsledek), pacientek s hyperemesis gravidarum, pacientů na plné parenterální výživě či výjimečně jako nežádoucí účinek medikace (např. izoniazid nebo penicillamin jsou antagonisty vitaminu B6). Rizikové faktory pro nedostatek některých výživových faktorů představují také chronický abúzus alkoholu, striktní adherence k některým specifickým alternativním výživovým

proLékaře.cz | 9.5.2024

směrům (vegani), poruchy příjmu potravy (zejména mentální anorexie) a nízký socioekomonický status. Indikace suplementace vitaminů skupiny B by tak (kromě jedinců s prokázanou malabsorpcí) měla být vyhrazena zejména pro tyto skupiny pacientů.

Myozitida s inkluzními tělísky

Voháňka S
Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Název poprvé použili v roce 1971 Yunis a Samaha, aby odlišili skupinu nemocných se zánětlivou myopatií, u kterých vykazovala svalová biopsie vedle zánětlivého infiltrátu i další abnormality. Epidemiologické studie vykazují rozptyl od 2,2 (Nizozemí) do 10,9 (Austrálie) na 1 milion obyvatel. V ČR není incidence myozitidy s inkluzními tělísky (inclusion body myositis; IBM) známa.

IBM představuje asi 25 % zánětlivých myopatií. Choroba je častější u mužů (3 : 1). Sporadická forma IBM (SIBM) se manifestuje v 80 % ve věku nad 50 let. Výskyt mezi 20–30 lety je typický pro hereditární formu IBM (HIBM), u které byla jako kauzální příčina identifikována AR mutace v genu pro DP-N-acetylglucosamin 2-epimerasu/N-acetylmannosamin kinázu s postižením biosyntézy kyseliny sialové. Prevalence je asi 1 případ na 1 mil. obyvatel a vžil se pro ni název GNE myopatie.

Etiopatogeneze SIBM není dosud jasná – tradičně je tato choroba (vzhledem k obligátnímu nálezu zánětlivých infiltrátů) řazena spolu s dermatomyozitidou a polymyozitidou mezi zánětlivé získané myopatie. Rezistence k imunomodulační terapii a inkluze ukazují spíše na myodegenerativní patologii.

Klinicky dominuje kořenově lokalizovaná slabost dolních končetin s predilekčním postižením kvadricepsů, často jsou také postiženy m. iliopsoas a m. tibialis anterior. Typická je patelární areflexie, ostatní reflexy mohou být zachovány. Na horních končetinách jsou postiženy svaly na paži (biceps a triceps) a hluboké flexory prstů. Dysfagie (30–40 % nemocných) může být i iniciálním příznakem. Postižení bývá často asymetrické. Může být přítomna i slabost mimické muskulatury a šíjového svalstva. Nejsou přítomny hypertrofie.

Naopak u HIBM je typické ušetření kvadricepsů (quadriceps-sparing myopathy), nebývají také poruchy polykání. Nejvíce je postižena přední bércová skupina s obrazem stepáže. Ztráta samostatné lokomoce nastává po 10–20 letech.

SIBM není asociována s vyšším výskytem maligních onemocnění ani se systémovými autoimunitními chorobami. Progrese je velmi pomalá, někteří pacienti jsou ještě po 10 letech od prvních příznaků schopni samostatné lokomoce.

U většiny pacientů se nachází významná endomysiální infiltrace makrofágy a T lymfocyty (především CD8+), která je identická s obrazem u polymyozitidy. Vedle infiltrátu nacházíme ve světelném mikroskopu lemované vakuoly (rimmed vacuoles) a eosinofilní cytoplazmatické inkluze, které při elektronové mikroskopii odpovídají shlukům 15–20 nm širokých filament v cytoplazmě i nukleoplazmě. Vakuoly jsou přítomny v 2–70 % svalových vláken, mají 2–25 µm, jsou lemovány bazofilním materiálem a obsahují cytoplazmatické degradační produkty. Jednosvalové vlákno obsahuje jednu nebo více vakuol, které jsou lokalizovány subsarkolemálně nebo centrálně. Filamenta, které lze ve shlucích pozorovat v světelném mikroskopu jako inkluze, se podobají neurofibrilárním filamentům nacházeným v mozku u Alzheimerovy choroby a obsahují identicky fosforylovaný tau protein, ubiquitin, apolipoprotein E, presenilin 1 a další komponenty. Dále jsou přítomny různé abnormality mitochondrií vč. deficitu cytochromoxidázy.

Pro chorobu je příznačná rezistence vůči terapeutickým postupům obvykle používaným u zánětlivých myopatií (kortikoidy, imunosupresiva, intravenózní imunoglobuliny). Tato vlastnost je i diagnostickým ukazatelem.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Analýza dat v neurologii

LXXII. Statistické hodnocení Pearsonova korelačního koeficientu v příkladech

V tomto díle seriálu reagujeme na dotazy několika čtenářů k předchozímu dílu, který uvedl postupy pro výpočet Pearsonova korelačního koeficientu (*R*) a pro hodnocení jeho statistické významnosti. Nejprve připomeňme, že pomocí tohoto koeficientu měříme sílu lineární (přímkové) závislosti dvou náhodných veličin s dvourozměrným normálním rozdělením hodnot. Formou příkladů zde rozvedeme postupy testování statistické významnosti koeficientu *R*, které zahrnují jednak statistický test nulové hypotézy $R = 0$ a dále výpočet intervalu spolehlivosti pro odhad hodnoty *R*.

Ze vztahu pro výpočet Pearsonova korelačního koeficientu vyplývá, že jde o statistiku standardizovanou, která může nabývat pouze hodnot od –1 do 1. Hodnoty *R* blízké nule značí neexistující lineární vztah obou proměnných, hodnoty záporné ukazují na záporný lineární vztah a naopak kladné hodnoty koeficientu ukazují na vztah kladný:

$$R(X, Y) = \frac{\sum_{i=1}^{N} (x_i - \bar{x}) \times (y_i - \bar{y})}{(N-1) \times s_x \times s_y}$$

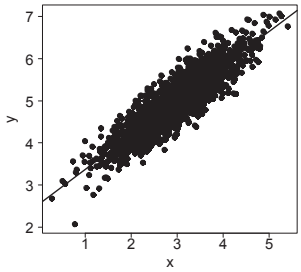
L. Dušek, T. Pavlík,
J. Jarkovský, J. Koptíková

Institut biostatistiky a analýz,
LF MU, Brno

doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.
Institut biostatistiky a analýz,
LF MU, Brno
e-mail: dusek@iba.muni.cz

N – velikost výběrového souboru; *R* – Pearsonův korelační koeficient; $IS_{0,95}$ – interval spolehlivosti odhadu Pearsonova korelačního koeficientu; $\bar{x}, \bar{y}$ – aritmetický průměr proměnných X, Y; s_x, s_y – směrodatná odchylka proměnných X, Y; t – hodnota testové statistiky Studentova rozdělení; *p* – hladina statistické významnosti odhadu Pearsonova korelačního koeficientu (test hypotézy $R = 0$)

Příklad 1a
Velký výběrový soubor a malá variabilita *X* a *Y* vedou k vysoké významnosti *R*. Tomu odpovídá úzký interval spolehlivosti *R*, který nezahrnuje nulu.

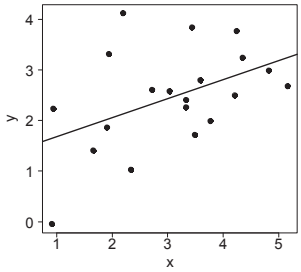


$N = 2\,000$, $\bar{x} = 3{,}00$, $\bar{y} = 5{,}00$, $s_x = 0{,}73$, $s_y = 0{,}62$

$R = 0{,}89$, $t = 86{,}56$, $p < 0{,}001$

$IS_{0,95} = (0{,}88; 0{,}9)$

Příklad 1b
Malý výběrový soubor s hodnotou $R = 0{,}46$. Statistická významnost odhadu *R* je hraniční ($p = 0{,}042$), čemuž odpovídá širší interval spolehlivosti s hraniční hodnotou blízkou nule.

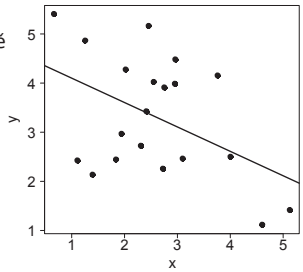


$N = 20$, $\bar{x} = 3{,}07$, $\bar{y} = 2{,}46$, $s_x = 1{,}22$, $s_y = 1$

$R = 0{,}46$, $t = 2{,}19$, $p = 0{,}042$

$IS_{0,95} = (0{,}02; 0{,}75)$

Příklad 1c
Malý výběrový soubor a relativně vysoká variabilita proměnných *X* a *Y*. Příklad opakuje situaci v příkladu 1b, avšak se zápornou korelací proměnných X a Y.



$N = 20$, $\bar{x} = 2{,}6$, $\bar{y} = 3{,}3$, $s_x = 1{,}15$, $s_y = 0{,}23$

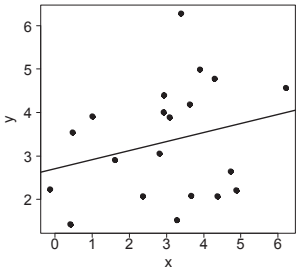
$R = -0{,}46$, $t = -2{,}21$, $p = 0{,}04$

$IS_{0,95} = (-0{,}76; -0{,}02)$

Příklad 1. Korelační analýza v příkladech dokumentujících širokou škálu typů vstupních dat.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Příklad 1d
Malý výběrový soubor a relativně vysoká variabilita proměnných *X* a *Y* vedou k nízké a statisticky nevýznamné hodnotě *R*. Interval spolehlivosti odhadu *R* je široký a zahrnuje nulu.

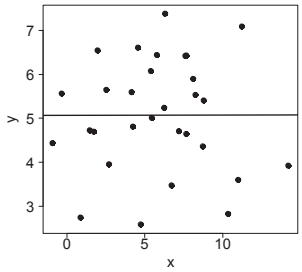


$N = 20$
$\bar{x} = 3{,}00$
$\bar{y} = 3{,}33$
$s_x = 1{,}65$
$s_y = 1{,}31$

$R = 0{,}26$
$t = 1{,}27$
$p = 0{,}259$

$IS_{0{,}95} = (-0{,}21; 0{,}63)$

Příklad 1e
Výběrový soubor s vysokou variabilitou proměnných *X* a *Y* způsobenou i částečně odlehlými hodnotami obou proměnných. Hodnota *R* je velmi nízká, statistiky nevýznamná. Interval spolehlivosti *R* zahrnuje nulu.

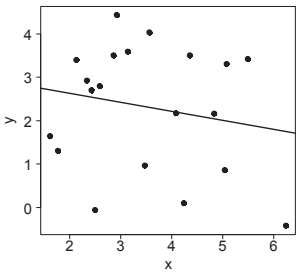


$N = 30$
$\bar{x} = 5{,}82$
$\bar{y} = 5{,}07$
$s_x = 3{,}6$
$s_y = 1{,}28$

$R = 0{,}002$
$t = 0{,}02$
$p = 0{,}98$

$IS_{0{,}95} = (-0{,}36; 0{,}36)$

Příklad 1f
Malý výběrový soubor a relativně vysoká variabilita proměnných *X* a *Y* vedou k nízké a statisticky nevýznamné hodnotě *R*. Příklad opakuje situace v příkladu 1d, avšak se zápornou hodnotou *R*.



$N = 20$
$\bar{x} = 3{,}54$
$\bar{y} = 2{,}31$
$s_x = 1{,}32$
$s_y = 1{,}44$

$R = -0{,}19$
$t = -0{,}82$
$p = 0{,}424$

$IS_{0{,}95} = (-0{,}58; 0{,}28)$

Příklad 1 – pokračování. Korelační analýza v příkladech dokumentujících širokou škálu typů vstupních dat.

V uvedeném vztahu jsou x_i, y_i jednotlivé hodnoty proměnných *X* a *Y* naměřené párově u $i = 1$ až $i = N$ jedinců v analyzovaném souboru; $\bar{x}$, $\bar{y}$ jsou aritmetické průměry proměnných *X* a *Y* a s_x, s_y jsou hodnoty směrodatných odchylek obou proměnných.

Statistickou významnost Pearsonova koeficientu hodnotíme pomocí testové statistiky, se Studentovým rozdělením hodnot (t), která ma N – 2 stupňů volnosti. Konkrétně počítáme hodnotu *t* dle následujícího vztahu:

$$t = \frac{R\sqrt{N-2}}{\sqrt{1-R^2}}$$

Je zřejmé, že hodnotu testové statistiky ovlivňuje vedle samotné hodnoty R také velikost výběrového souboru, na kterém je hodnota korelačního koeficientu odhadována. Považujeme za nutné tento fakt zdůraznit, neboť hodnota korelačního koeficientu bývá často tendenčně posuzována pouze podle její absolutní hodnoty, tedy bez uvedení statistické významnosti. Je ovšem přirozené, že máme tendenci posuzovat míru korelace již podle samotné hodnoty R, neboť tato má jasně dánu minimální a maximální možnou hodnotu. Hodnotu korelačního koeficientu 0,9 tak považujeme za vysokou a naopak hodnotu 0,2 za nízkou. Avšak chceme-li sílu a průkaznost korelace dvou proměnných posoudit skutečně exaktně, pak musíme současně zvažovat nejen velikost korelačního koeficientu, ale i jeho statistickou významnost. Teoreticky totiž mohou při hodnocení významnosti korelace nastat různě rozporuplné situace, při kterých je třeba interpretaci výsledků analýzy pečlivě zvážit. Při analýze velkého souboru můžeme prokázat jako statisticky významný (významně odlišný od nuly) i korelační koeficient s relativně malou hodnotou. A naopak i velmi vysoká hodnota R nemusí být prokázána jako statisticky významně odlišná od nuly, jde-li o analýzu velmi malého souboru dat. V obou případech je na zvážení analytika, jak silně bude korelaci interpretovat. Přitom neexistují žádná paušálně daná pravidla, jak v dané situaci postupovat. Záleží na zadání dané studie, okolnostech výběru vzorku a jeho reprezentativnosti a v neposlední řadě i na odborném úsudku autora analýzy. Lze však doporučit následující tři pomocné postupy, které interpretaci usnadní a umožní také budoucím čtenářům lépe posoudit skutečný význam zjištěné korelace:

1. **Grafická dokumentace.** Korelační analýzu je vždy možné doplnit bodovým diagramem s hodnotami proměnných *X* a *Y*. Toto doporučujeme zejména, pokud nastane některá ze sporných situací popsaných výše. Autor analýzy i její čtenáři tak mohou snadno přímo posoudit rozdělení hodnot proměnných *X* a *Y*, a také interpretační význam zjištěné korelace.
2. **Výpočet koeficientu determinace.** Tato veličina udává, jaký podíl z celkové variability proměnné *Y* vysvětluje přímkový vztah s proměnnou *X*, nebo naopak jaký podíl variability *X* je vysvětlen lineárním

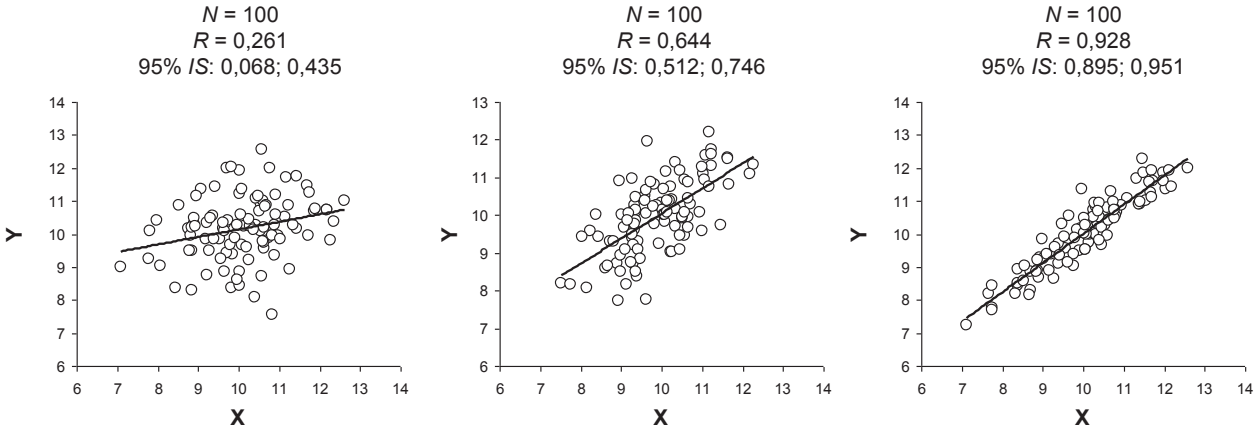
proLékaře.cz | 9.5.2024

Příklad dokumentuje vliv hodnoty Pearsonova korelačního koeficientu na šířku jeho intervalu spolehlivosti (při stejné velikosti vzorku a při statistické významnosti korelačního koeficientu). Vyšším hodnotám korelačního koeficientu odpovídá užší interval spolehlivosti.

Příklad 2a
Nízké hodnotě *R* odpovídá široký interval spolehlivosti, s hranicí blízkou nule.

Příklad 2b
Středně silná korelace proměnných *X* a *Y*, hodnota *R* je užší než v příkladu 2a.

Příklad 2c
Velmi silná korelace proměnných *X* a *Y*, interval spolehlivosti odhadu *R* je úzký.



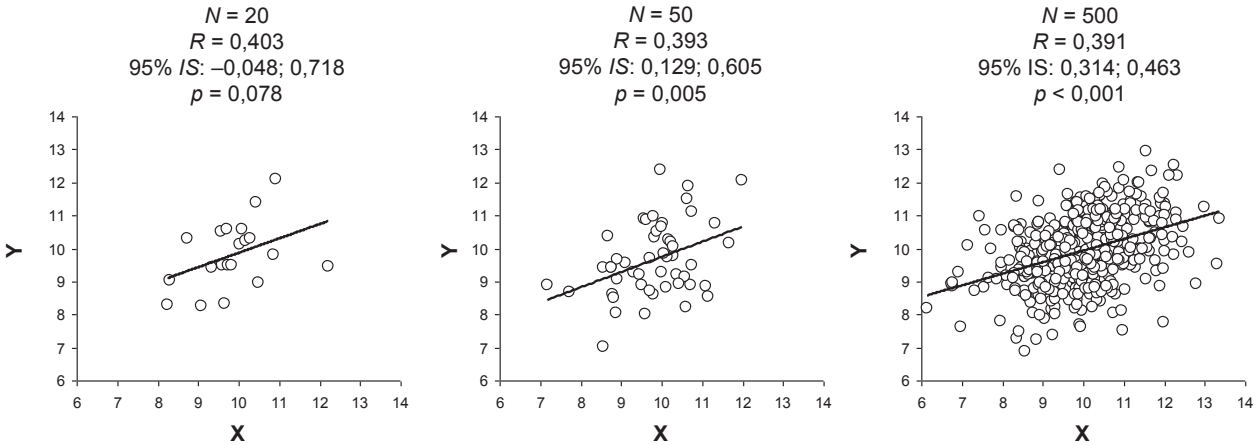
Příklad 2. Interval spolehlivosti při různých hodnotách Pearsonova korelačního koeficientu.

Příklad dokumentuje vliv velikosti vzorku jak na šířku intervalu spolehlivosti (*IS*) odhadu Pearsonova korelačního koeficientu (*R*), tak na statistickou významnost (*p*) při testování hypotézy o korelačním koeficientu (hypotéza: *R* = 0). Příklady dokumentují srovnatelné situace s obdobnou hodnotou korelačního koeficientu 0,4. Se zvětšující se velikostí vzorku se silně zužuje interval spolehlivosti odhadu *R* a tomu odpovídá rostoucí statistická významnost korelačního koeficientu.

Příklad 3a
Malá velikost vzorku, korelační koeficient není statisticky významný, interval spolehlivosti je široký a obsahuje hodnotu nula.

Příklad 3b
Střední velikost vzorku – korelační koeficient je statisticky významný, interval spolehlivosti neobsahuje hodnotu 0 a je užší než v příkladu 3a.

Příklad 3c
Velká velikost vzorku, korelační koeficient je vysoce statisticky významný, interval spolehlivosti je velmi úzký a neobsahuje hodnotu nula.

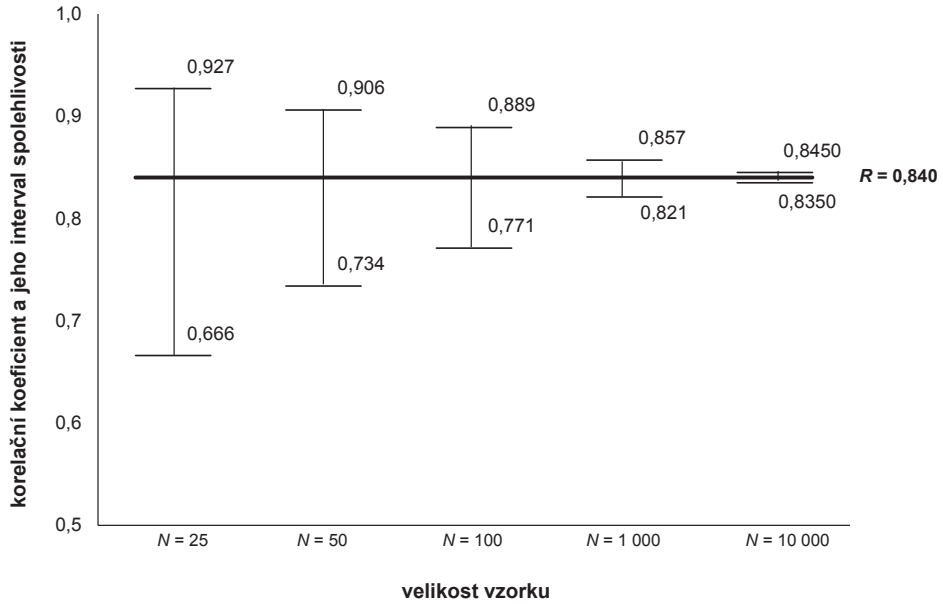


Příklad 3. Vliv velikosti vzorku na šířku intervalu spolehlivosti Pearsonova korelačního koeficientu; implikace pro hodnocení statistické významnosti korelačního koeficientu.

vztahem s proměnnou *Y*. Koeficient determinace jednoduše spočítáme jako druhou mocninu korelačního koeficientu (R^2). Obvykle se násobí 100 a výsledek je pak uváděn v procentech. V případě, že proměnné *X* a *Y* mají mezi sebou absolutní lineární závislost a jejich body v *X-Y* diagramu přesně leží na přímce, pak při znalosti hodnot jedné proměnné můžeme přesně vypočítat hodnotu proměnné druhé. Hodnota korelačního koeficientu je maximální možná (–1 nebo +1) a koeficient determi-

proLékaře.cz | 9.5.2024

S rostoucí velikostí vzorku se při stejném korelačním koeficientu (*R*) významně zužuje interval spolehlivosti odhadu *R*. Z grafu je rovněž patrná asymetrie intervalu spolehlivosti, který v případě Pearsonova korelačního koeficientu nemůže překročit hranice dané minimální a maximální možnou hodnotou *R* (–1; 1).



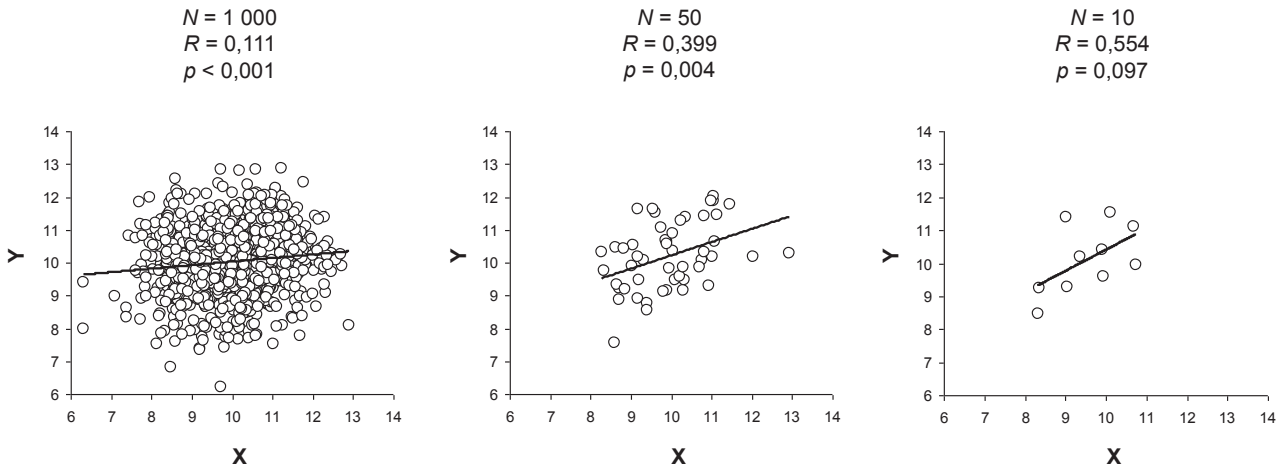
Příklad 4. Vliv velikosti vzorku na šířku intervalu spolehlivosti (95% *IS*).

Příklad dokumentuje vliv velikosti vzorku na statistickou významnost Pearsonova korelačního koeficientu (*R*). S rostoucí velikostí vzorku snáze prokazujeme statistickou významnost *R*, a to i při relativně nízké absolutní hodnotě *R*. A naopak, malá velikost vzorku vede k statisticky nevýznamnému korelačnímu koeficientu i při jeho vysoké absolutní hodnotě.

Příklad 5a
Velmi velký vzorek vede k vysoce statisticky významnému korelačnímu koeficientu, a to i při jeho nízké malé absolutní hodnotě.

Příklad 5b
Střední velikost vzorku a statistická významnost střední hodnoty korelačního koeficientu.

Příklad 5c
Malá velikost vzorku způsobuje statistickou nevýznamnost i relativně vysoké hodnoty korelačního koeficientu.



Příklad 5. Vliv velikosti vzorku na statistickou významnost Pearsonova korelačního koeficientu.

nace je 100 %. Při hodnotě $R = 0{,}8$ je koeficient determinace 64 % a při $R = 0{,}2$ již pouze 4 %.

3. **Výpočet intervalu spolehlivosti *R*.** Šířka intervalu spolehlivosti velmi návodně ukazuje míru spolehlivosti odhadu korelačního koeficientu. Vzhledem k úzké provázanosti mezi výpočtem intervalu spolehlivosti a testováním sta-

proLékaře.cz | 9.5.2024

tistické významnosti stojí za pozornost možnost přímo využít interval spolehlivosti k interpretaci významnosti *R*. V případě, že 95% interval spolehlivosti nezahrnuje nulu, lze tento výsledek považovat za ekvivalentní zamítnutí nulové hypotézy $R = 0$ na hladině významnosti $\alpha = 0{,}05$.

Příklady 1–5 připravené pro tento díl seriálu dokumentují různé výsledky korelačních analýz a vliv velikosti vzorku na konečný výsledek a jeho interpretaci.

Poděkování partnerům České neurologické společnosti

NOVARTIS

generální partner

SANOFI GENZYME MERCK Roche

hlavní partneři

proLékaře.cz | 9.5.2024

Komentář k článku autorů Voháňka et al

Anestezie a nervosvalová onemocnění

Cesk Slov Neurol N 2018; 81/114(4): 501–514.

Autoři práce si vybrali nemocné s myastenií a pak značně nehomogenní skupinu nemocných s nervosvalovými nemocemi. Znalosti problematiky myastenie se většinou omezují na patogenezi s přítomností různých protilátek, diagnostiku včetně různých neurofyziologických technik, klinické nálezy a léčebné možnosti. Přitom v životě myastenika i nemocného s jiným neuromuskulárním onemocněním jsou situace, které vyžadují hlubší pochopení situace a znalosti, jak danou situaci řešit. Z typických zátěží to jsou sport, úrazy, ale také gravidita a porod, operace s nutností anestezie.

V minimonografii jsou uvedeny nejenom informace o problémech jednotlivých neuromuskulárních nemocí, ale také určité zásady anestezie u těchto nemocí. Důležitá je rozvaha anesteziologa, který zvažuje rizika u nemocného s neuromuskulárním onemocněním. Avšak tyto znalosti ze dvojích pramenů jsou pro čtenáře značně náročné. Proto komentář se zdůrazněním nových informací by mohl být vnímán pozitivně jako podpora při studiu této problematiky.

V anestezii nemocných s myastenií je problém příliš výrazná myorelaxace či myorelaxace přetrvávající dlouhou dobu po ukončení anestezie. Stupeň myorelaxace již může anesteziolog sledovat pomocí objektivní metody – akcelerometrie. Při stimulaci čtyřmi pulzy má mít čtvrtá odpověď stejnou amplitudu jako první. Další pokrok je zavedení léku sugammadex (Bridion), který ireverzibilně vyřadí (enkapsulací) molekuly myorelaxancií steroidního typu (rokuronium, vencuronium). Tím se dosáhne rychlého ukončení myorelaxace (non-depolarizující myorelaxancia). Pro myasteniky se doporučuje totální intravenózní anestezie (TIVA), která je zatížena pouze malým výskytem komplikací. Přitom se používají účinná ultrakrátce působící anestetika (propofol, ramifentanyl).

Pro bezpečnou anestezii byly vyvinuty moderní techniky intubace (zavedení moderní laryngeální masky, přes kterou lze zavést vlastní intubaci). Zavedení videolaryngoskopů (kamera je na špičce laryngoskopu) vedlo ke zlepšení vizualizace vstupu do laryngeální štěrbiny. Zavedení programovatelných infuzních pump pro udržení stálé (vypočítané dle matematického modelu) hladiny anestetika výrazně zlepšilo řiditelnost anestezie.

Myotonické dystrofie (I a II) jsou nejčastější svalové dystrofie dospělého věku. V rámci anestezie převažuje názor nepoužívat halogenované plyny a vyhnout se depolarizujícím myorelaxanciím (pro akcentaci myotonie a riziko rabdomyolýzy). Vzhledem k riziku arytmie i náhlé kardiální smrti v průběhu anestezie je nezbytné pečlivé monitorování kardiálních funkcí (i EKG) a omezení léků s možným arytmogenním působením. V pooperačním období je zvýšené riziko žilní trombózy (až 10×).

Maligní hypertermie je farmakogenetická porucha, která se projevuje hypermetabolickou odpovědí při expozici halogenovaným inhalačním anestetikům. Základním patogenetickým momentem je porucha metabolizmu kalcia (mutovaný ryanodinový či dihydropyridinový receptor). Dochází k nekontrolovatelnému úniku kalcia ze sarkoplazmatického retikula. V dalším průběhu se nekontrolovatelně zvyšují spotřeba kyslíku, produkce kysličníku uhličitého, deplece ATP a následně po poškození sarkolemy dochází k úniku draslíku, kreatinkinázy i myoglobinu. Dochází ke zvýšení centrální teploty. Proto monitorování centrální teploty v průběhu anestezie je zcela nezbytné. V terapii se užívá vysokých dávek dantrolenu intravenózně (inhibuje uvolnění kalcia ze sarkoplazmatického retikula), ale také chlazení, korekce acidózy, hypoxémie, arytmie a forsírovat diurézu. Ke vzniku maligní hypertermie inklinují svalové dystrofie, dystrofinopatie, svalové kanálopatie [1–4].

✉
doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN
Neurologická klinika FZS UP
a Nemocnice Pardubického kraje, a.s.
Pardubice
e-mail: edvard.ehler@nempk.cz

Literatura

1. Amato AA, Russel JA. Neuromuscular disorders. New York: McGraw Hill Medical 2008.
2. Karpati G, Hilton-Jones D, Bushby K et al. Disorders of voluntary muscle. Cambridge: Cambridge University Press 2010.
3. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification ant therapeutic strategies. Lancet Neurol 2015; 14(10): 1023–1036. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3.
4. Voháňka S, Štourač P, Klincová M. Anestezie a nervosvalová onemocnění. Cesk Slov Neurol N 2018; 81/114(4): 501–514. doi: 10.14735/amcsnn2018501.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Recenze knih

D. H. Kim, G. Choi, S. H. Lee et al. Endoscopic Spine Surgery. New York: Thieme Stuttgart 2018. ISBN 978-1-62623-264-8, eISBN 978-1-62623-265-5, cena 159,99 EUR.

Kniha má 362 stran a 1 094 obrázků a schémat. V poslední době dochází k výraznému pokroku v endoskopické páteřní chirurgii a objevuje se nepřeberné množství nových přístupů a technik. Tato publikace ukazuje ty, které jsou nejvíce užívané a sofistikované. Navíc využívá zkušeností autorů, kteří se touto problematikou systematicky a dlouhou dobu zabývají. Obsahuje celkem 53 kapitol, které čtenáře systematicky vedou od bederní až po krční oblast páteře vč. kraniocervikálního spojení. Ukazuje možnosti operačních řešení bolestivých syndromů, deformit, úrazů a také nádorů a zánětů v jednotlivých oblastech páteře. Endoskopické operace jsou dokumentovány nejenom dokonalými peroperačními fotografiemi a schématy, ale také 64 on-line videi, která slouží mimo jiné jako velmi přehledné operační postupy.

Kniha je určena jak rezidentům z řad ortopedů a neurochirurgů, tak zkušeným operatérům. Ukazuje současné možnosti endoskopické techniky v páteřní chirurgii. Vzhledem k detailním schématům a videozáznamům poskytuje podrobný návod k různým druhům endoskopických operací páteře.

prof. MUDr. Pavel Haninec, CSc.

M. P. Celda, F. M. Soriano, A. L. Rhoton Jr. Rhoton's Atlas of Head, Neck and Brain. New York: Thieme Stuttgart 2017. ISBN 978-1-60406-900-6, eISBN 978-1-60406-901-3, cena 249,99 EUR.

Atlas má 623 stran a 624 obrázků a schémat a je příspěvkem k dokonalému porozumění chirurgické anatomii v jednotlivých oblastech. Je od autora, který je zároveň zakladatel moderní mikrochirurgie. Obsahuje 2D i 3D fotografie. Každý anatomický obrázek je popsán jak anglickým, tak i latinským názvoslovím. To umožňuje dokonalé pochopení znázorněných situací. Zobrazené oblasti jsou uspořádány do čtyř velkých sekcí: 1. Osteologie hlavy a krku; 2. Obličej a krk; 3. Nos, ucho, pharynx, larynx a orbita; 4. Neuroanatomie baze lební. Obrázky jsou dokonalé. Běžné anatomické preparáty jsou doplněny nástřiky cév barevným silikonem, 3D zobrazení umožňuje prostorovou představu zejména v méně obvyklých krajinách. Výhodou atlasu je vyložená chirurgická anatomie. Preparáty jsou vytvořeny zkušenými klinickými odborníky. Výsledkem je publikace, která umožňuje představu o detailních chirurgických přístupech v jednotlivých krajinách. Touto koncepcí se atlas stává nepostradatelným pomocníkem pro většinu neurochirurgů, zejména rezidentů. Vynikající pomůckou je také pro studenty medicíny. Na rozdíl od běžných anatomických atlasů vyzvedává atlas klinicky důležité souvislosti, a tím je atlas vskutku interaktivní a inovativní.

prof. MUDr. Pavel Haninec, CSc.

D. H. Kim, A. R. Vaccaro, R. G. Fessler et al. Spinal Instrumentation. Challenges and Solutions. 2nd ed. New York: Thieme Stuttgart 2017. ISBN 978 -1-60406-895-5, eISBN 978-1-62623-040-8, cena 149,99 EUR.

Kniha má 424 stran a 248 obrázků a schémat. Jde o druhé doplněné vydání, které bylo nezbytné vzhledem k výraznému pokroku ve spinální chirurgii. Je psána autory, kteří mají významnou zkušenost v postgraduální výuce a to se také projevuje na kvalitě uvedené publikace. Čtenář zde najde všechny nové techniky uplatňující se v chirurgii páteře, a to od zadních fixací, klecí, ná-

proLékaře.cz | 9.5.2024

hrad meziobratlových plotének až po různé způsoby meziobratlových fúzí. V tomto přepracovaném vydaní je kladen důraz především na precizní operační techniku a na popis všech možných komplikací tak, aby se jim bylo možné vyhnout. Publikace je rozdělena do 60 kapitol a mnoho z nich je zasvěceno možným komplikacím. Jejich názvy jsou např.: Komplikace C1–2 transartikulární fixace, Komplikace presakrálního přístupu, Komplikace laterální meziobratlové fúze, atd. Jsou zde uvedena také možná řešení těchto komplikací. Vše je dokonale vysvětleno a dokumentováno krok za krokem, takže zde najdeme návody k řešení jednotlivých komplikací a zároveň se těmto komplikacím lépe vyhneme. Z tohoto pohledu je jedinečná a inovativní. Žádná předešlá publikace nebyla tak přesně zaměřena na možné komplikace a jejich řešení.

Kniha je určena všem spondylochirurgům jak z řad ortopedů, tak i z řad neurochirurgů. Představuje současný pohled na různé techniky v páteřní chirurgii, dokonale popisuje možné komplikace a podává návrhy na jejich řešení. Proto by neměla chybět v knihovnách odborníků na tuto problematiku.

prof. MUDr. Pavel Haninec, CSc.

M. T. Lawton. Seven Bypasses. Tenets and Techniques for Revascularization. New York: Thieme Stuttgart 2018. ISBN 978-1-62623-483-3, eISBN 978-1-62623-484-0, cena 234,99 EUR.

Vynikající publikace, která se zabývá cévní problematikou v neurochirurgii, a to zejména v současné době nejčastěji používanými zkratovými operacemi v mozku. Je velmi didaktická a jednotlivé postupy jsou popsány krok za krokem, bohatě ilustrovány a doplněny o vše vysvětlující schémata. Jednotlivé techniky jsou objasněny do naprostých detailů. Klíčové kroky jsou poté znovu ilustrovány fotografiemi a schématy. Ty jsou tak podrobné, že přesně poskytují návod k operačním řešením. Kniha má 668 stran a více než 1 500 obrázků, pooperačních fotografií a schémat. Jde o třetí knihu z trilogie, kterou autor zasvětil cévní neurochirurgii a podrobným technickým popisům jednotlivých strategických bodů v jejich operační léčbě. První dvě publikace se věnovaly aneuryzmatům a arteriovenózním malformacím. Poslední díl zcela bravurně dokumentuje nejnovější metody v cévních zkratech. Publikace je rozdělena do pěti sekcí. První se zabývá obecnou technikou bypassů – end-to-side, end-to-end a side-to-side anastomózou. Druhá sekce podrobně popisuje techniku provedení anastomózy. V třetí sekci čtenář najde podrobné informace o jednotlivých bypassech – např. extrakraniální-intrakraniální bypass; in-situ bypass; reanastomóza atd. V páté sekci jsou závěry.

Nejenom tato kniha, ale kompletní trilogie je naprosto nepostradatelná pro neurochirurgy, kteří jsou zaměřeni na cévní problematiku. Svoje místo najde také v knihovnách neurologů, pokud chtějí získat moderní poznatky v této problematice. To jim umožní současný pohled na indikace k operacím u různých typů cévních onemocnění mozku.

prof. MUDr. Pavel Haninec, CSc.

Vážení čtenáři,
v edici osobnosti 3. LF UK vyšla autobiografie Neurochirurg. Autorem knihy je prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc, FCMA, profesionálně a společensky aktivní legenda české neurochirurgie. MUDr. Zvěřina knihu pojal v souvislosti s oslavou osmdesátin jako ohlédnutí za půlstoletím svého aktivního působení v oboru i jako reflexi proměňujícího se společenského a kulturního dění.
K dispozici na: www. zverinaeduard.cz.

prof. MUDr. Martin Sameš, CSc.
předseda České neurochirurgické společnosti ČLS JEP

proLékaře.cz | 9.5.2024

Prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN slaví významné životní jubileum

Dne 5. 11. 2018 oslaví v plné síle svých 70 let emeritní přednosta 1. neurologické kliniky LF MU a FN u sv. Anny a stávající vedoucí Centra pro neurovědy Středoevropského technologického institutu Masarykovy univerzity (CEITEC MU), prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN.

Nejvýznamnější část profesního života prof. Rektora je spojena s neurologickou klinikou ve FN u sv. Anny v Brně, jejímž vedením byl pověřen v roce 1992 a kterou vedl úctyhodných 20 let. Za tuto dobu se mu podařilo velmi úspěšně navázat na slavnou tradici brněnské neurologické kliniky prof. Bělohradského a následně prof. Popka a po dlouhé době „komunistické devastace" z ní znovu vybudovat špičkové neurologické pracoviště, které získalo vynikající renomé i v evropském a světovém kontextu. Nejvýznamnějším přínosem prof. Rektora nejen pro kliniku, ale i pro celou českou neurologii je početná skupina vynikajících zanícených neurologů a kliniků, u jejichž zrodu a růstu systematicky asistoval svými vizemi, náročností a současně velkorysostí. Mezi nimi dnes najdeme mnoho profesorů a docentů, ale i přednosty neurologických klinik a nakonec i stávajícího děkana LF MU v Brně.

Od roku 2013, vedle svých pokračujících aktivit klinických a pedagogických, působí prof. Rektor jako vedoucí Centra pro neurovědy CEITEC MU v Brně. Tento vývoj poměrně přesně vystihuje prof. Rektora jako široce rozkročeného klinického neurovědce, jehož neutuchající zájem o obor a tajemství lidské mysli neustále pohání k novým obzorům.

Profesor Rektor je mimo jiné zakládající člen České lékařské akademie (FCMA, 2004), člen (korespondent) Americké neurologické asociace (FANA, 2013), Evropské neurologické akademie (FEAN, 2018) a nositel nejvyššího světového ocenění na poli epileptologie – Ambasador for Epilepsy (2017). V letech 2006–2011 působil jako prorektor pro rozvoj Masarykovy univerzity, v letech 2003–2007 jako prezident České ligy proti epilepsii ČLS JEP a konečně v letech 2008–2012 byl prezidentem European Society for Clinical Neuropharmacology (ESCN). Je zakladatel a předseda redakční rady časopisu Neurologie pro praxi a také nadšený organizátor mnoha národních a mezinárodních konferencí a kurzů, vč. 15. evropského kongresu klinické neurofyziologie (Brno, 2015) či pravidelných mezinárodních konferencí Epilepsy, Brain and Mind (EBM) a Evropských kurzů epileptochirurgie (EPODES). Ačkoli bych ještě dlouho mohl pokračovat ve výčtu řady dalších zásluh, funkcí a ocenění, které jsou s prof. Rektorem spojeny, raději bych se zde již zastavil a závěrem svého krátkého laudatia zdůraznil význam prof. Rektora pro formování moderní české a slovenské neurologie přelomu 20. a 21. století. Díky svým četným společenským aktivitám v ČR i za jejími hranicemi, schopnostem nadchnout kolegy pro dobrou věc, dokonalému zvládnutí logistiky a především díky své neuvěřitelné výkonnosti představuje prof. Rektor „hnací motor" obrovského množství vzdělávacích a dalších odborných neurologických akcí v ČR i v zahraničí. Vždy se iniciativně zasazoval o urychlené zavádění nejmodernějších postupů do diagnostiky a terapie neurologických pacientů v ČR, o propojení s nejlepšími světovými pracovišti a cíleně usiloval o příznivý obraz české neurologie mimo její hranice. Za zmínku stojí i jeho zcela nezastupitelná role v udržování česko-slovenské neurologické vzájemnosti.

Ivan Rektor je výjimečný a velký člověk, jemuž bych jménem svým i jménem kliniky rád do dalších let popřál hodně zdraví, neutuchající elán a jen vše dobré.

prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., FCMA

proLékaře.cz | 9.5.2024

Prof. MUDr. Martin Bareš, Ph.D., padesátiletý

Jednou z nejvýraznějších tváří současné české neurologie je bezpochyby čerstvý padesátník, nový děkan Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, prof. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

Martin Bareš se narodil 25. 11. 1968 v Brně, kde také vystudoval Lékařskou fakultu Masarykovy univerzity. Po promoci nastoupil na 1. neurologickou kliniku LF MU a FN u sv. Anny. Velmi brzy se na klinice začal specializovat na problematiku extrapyramidových a neurodegenerativních onemocnění a zapojovat se do činnosti pedagogické a výzkumné. Mimo specializace 1. a 2. stupně v klinické neurologii získal záhy i funkční odbornosti v elektromyografii a evokovaných potenciálech. Stran dosaženého vzdělání je důležité i to, že v průběhu svého dlouhodobého pobytu v USA získal Certifikát USMLE nutný pro práci lékaře v amerických nemocnicích.

Doktorské studium absolvoval na LF MU v oboru neurologie v roce 2002 (Ph.D.), habilitoval se v roce 2005 a v roce 2009 byl jmenován profesorem neurologie na LF MU. Od roku 2015 je současně mimořádným profesorem na Neurologické klinice Lékařské fakulty Univerzity v Minneapolis.

Profesní život prof. Bareše velmi výrazně a v pozitivním slova smyslu ovlivnil jeho dlouhodobý pobyt na Oddělení neurověd a na Neurologické klinice University of Minnesota v Minneapolis v letech 2003–2005, zprvu financovaný z prestižního Fulbrightova stipendia. V druhém roce se mu zde podařilo získat pozici postdoca a intenzivně se zapojit do výzkumu v oblasti neurozobrazování. Po svém návratu do ČR se vedle extrapyramidových chorob začal velmi intenzivně věnovat problematice postižení mozečku a také diagnostice a terapii pacientů se spasticitou v rámci různých neurologických onemocnění. V roce 2014 inicioval založení Akademického centra pro spasticitu při 1. neurologické klinice LF MU a od téhož roku je jeho vedoucím lékařem. V rámci našeho pracoviště zastával prof. Bareš až do konce minulého roku i pozici zástupce přednosty pro vědu a výzkum.

Profesor Bareš strávil řadu měsíců a let na prestižních zahraničních pracovištích. Pomineme-li již zmíněný dvouletý pobyt ve Spojených státech, kam se Martin opakovaně a rád vrací v rámci svých přednáškových a konzultačních povinností, dalšími pracovišti, kde získával cenné zkušenosti, byly Oddělení psychofyziologie v Tilburku (Nizozemí), Klinika neurologie a neurověd v Ljubljani (Slovinsko) a Klinika Charité v Berlíně (Německo).

Profesor Bareš je členem řady odborných společností v ČR i zahraničí, členem mnoha vědeckých a oborových rad na univerzitách a fakultách v Brně a Olomouci, jakož i členem vědecké rady brněnského výzkumného ústavu – Středoevropského technologického institutu Masarykovy univerzity CEITEC MU. Je členem redakčních rad časopisů Clinical Neurophysiology, Tremor and Other Hyperkinetic Movements, Basal Ganglia a Cerebellum and Ataxias. Jeho H-index je 24, počet citací na Web of Science je 1 297 (bez autocitací) a kumulativní impakt faktor více než 500. Kromě autorství vysokého počtu původních i přehledových prací v ČR i zahraničí je autorem dvou monografií a deseti kapitol v monografiích. Je vyhledávaným recenzentem pro řadu zahraničních časopisů (např. Clinical Neurophysiology, The Cerebellum, Neurotoxicology, European Journal of Neurology a dalších) a hlavním řešitelem řady grantových projektů, vč. projektu v rámci H2020.

Po stránce odborné je naším předním specialistou v oblastech extrapyramidových onemocnění (řadu let zastával i funkci předsedy Extrapyramidové sekce České neurologické společnosti ČLS JEP), mozečkových poruch, spasticity a klinické neurofyziologie.

Od roku 2011 se prof. Bareš paralelně, leč velmi intenzivně zapojil do správy Masarykovy univerzity. Nejdříve jako prorektor pro rozvoj MU (2011–2015) a následně jako prorektor pro akademické záležitosti MU (2015–2018). Od května 2012 do začátku roku 2018 působil také jako statutární zástupce rektora MU. Od února 2018 pak byl po bezprecendentně souhlasném konkurzu jmenován děkanem LF MU a následně se plnou silou a zatím velmi úspěšně vrhl do výkonu této nelehké funkce.

Po stránce lidské je Martin extrémně pracovitý, cílevědomý, poctivý a morálně pevně ukotvený jedinec, který je náročný nejen na sebe, ale i své okolí. Má rád výzvy a naopak nesnáší jakoukoli nespravedlnost, povrchnost a prospěchářství. Snad proto je mu tolik blízká americká mentalita a zřejmě i z tohoto důvodu se tak rád do USA opakovaně vrací.

Závěrem bych rád jménem svým i jménem svých spolupracovníků na 1. neurologické klinice LF MU a FN u sv. Anny Martinovi popřál do zralejší poloviny života vše dobré, pevné zdraví, hodně elánu, sil a trpělivosti a konečně mnoho dalších úspěchů v práci lékařské, pedagogické, výzkumné i manažerské.

Ad multos annos…

prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., FCMA

proLékaře.cz | 9.5.2024

Výroční kongres České neurochirurgické společnosti

Na Výročním kongresu České neurochirurgické společnosti v Ústí nad Labem poprvé v historii oboru přednášel prezident Světové federace neurochirurgických společností

Ústecká neurochirurgie oslavila 50 let své existence

Ve dnech 25.–27. 9. 2019 se v Ústí nad Labem konal Výroční kongres České neurochirurgické společnosti a Slovenské neurochirurgické společnosti. Součástí kongresu byly i oslavy 50 let založení neurochirurgie v Ústí nad Labem primářem Zdeňkem Malým v roce 1968.

Kongres byl zahájen premiérou filmu „50 let neurochirurgie v Ústí nad Labem" (Mendelart) shrnujícím historické počátky oddělení i současnost moderního pracoviště (možno shlédnout na YouTube – 50 let neurochirurgie v Ústí nad Labem). Kongres se konal symbolicky v Kampusu Univerzity J. E. Purkyně, tedy v místech, kde byla neurochirurgie založena a kde působila po dobu dlouhých 35 let. V roce 2004 se pak oddělení neurochirurgie přestěhovalo do moderně vybaveného areálu na Bukově. Kongresu a oslav se zúčastnili předchozí přednostové prim. Eva Urbánková a prof. Vladimír Beneš (současný přednosta v ÚVN Praha) a prof. Petr Suchomel, který pracoval na ústecké neurochirurgii 10 let a poté založil neurochirurgii v Liberci.

Kongres byl současně pořádán jako Joint Meeting s Neurochirurgickou společností Itálie. Na tento významný kongres s 250 účastníky přijel i prezident Světové federace neurochirurgických společností (World Federation of Neurosurgical Societies; WFNS) prof. F. Servadei z Itálie (obr. 1). Bylo to poprvé v historii, kdy na Výročním kongresu České neurochirurgické společnosti přednášel nejvyšší představitel globální organizace neurochirurgů.

Před kongresem byl pořádán dvoudenní anatomický a disekční kurz pod hlavičkou WFNS a Vaskulární sekce Evropské neurochirurgické asociace (EANS). V Ústí nad Labem vyučovali přední světoví odborníci prof. R. Tanikawa z Japonska, prof. J. A. Landeiro z Brazílie – ten je současným prezidentem Skull Base Surgery Committee při WFNS. Dále dr. L. Wessels a N. Hecht z Berlína a prof. W. Tirakotai z Thajska – prezident letošního kongresu Světové federace společností baze lební v Bangkoku. A samozřejmě odborníci z oboru neurochirurgie a ORL v ČR – prof. Zvěřina, prof. Sameš, doc. Vaverka, dr. Fiedler, dr. Vachata. Tématem kurzu byl trénink mikrosutur mozkových bypassů a operační přístupy skrze skalní kost na speciálních laserem vyrobených anatomických modelech z Japonska. Součástí kurzu byla i „live operace" krční tepny, která byla přenášena do auditoria v Masarykově nemocnici a současně internetem společností CESNET do mnoha zemí v zahraničí. Na kurz se přihlásili odborníci a specialisté ze 14 zemí světa, nejvzdálenějšími zeměmi byly Panama a Argentina.

✉
prof. MUDr. Martin Sameš, CSc.
Neurochirurgická klinika
Univerzita J. E. Purkyně
a Masarykova nemocnice
Ústí nad Labem

Obr. 1. Prezident společnosti World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) prof. F. Servadei přednesl sdělení o současných možnostech edukace mladých neurochirurgů na všech kontinentech.

proLékaře.cz | 9.5.2024

Pokyny pro vkládání článků do Open Journal System

Vážení autoři,
děkujeme, že jste si pro publikaci svého článku vybrali časopis Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie. Přijímání článků a redakční práce probíhají s pomocí našeho online redakčního systému Open Journal System (OJS), který Vám mimo jiné zprostředkuje také možnost sledovat postup příspěvku redakčním procesem.

Vložení příspěvku do redakčního systému je snadné a probíhá v pěti krocích, kterými Vás systém sám provede. Postup vkládání článku je následující:

- Pokud jste v redakčním systému ještě nepracovali, a nemáte tedy svůj uživatelský účet, je třeba se nejprve zaregistrovat.
- Zadejte do internetového vyhledávače adresu www.csnn.eu, zde najdete link, který Vás odkáže přímo do OJS nebo můžete vstoupit ze stránky http://redakce.ambitmedia.cz, najděte v nabídce našich časopisů titul Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie – klikněte na link **Registrovat**.
- Vyplňte registrační formulář (**nutné zaškrtnou roli** – RECENZENT a AUTOR na konci formuláře). Po vyplnění formuláře je nutné kliknout na **zelené** políčko **Registrovat** pod formulářem.
- Na Vámi uvedenou e-mailovou adresu Vám bude automaticky zasláno potvrzení registrace spolu s rekapitulací Vašeho uživatelského jména a hesla.
- Poté je možné se do systému přihlásit pomocí tohoto uživatelského jména a hesla.
- Pokud jste již zaregistrováni, můžete v nabídce časopisů pod titulem Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie rozkliknout link Zobrazit časopis, následně na pravé liště domovské strany časopisu naleznete políčka k zadání uživatelského jména a hesla.
- Po přihlášení se otevře stránka s názvem **Uživatel**, odkud je možné kliknout na link [Nový příspěvek].
  - Příspěvek je také možné vložit po kliknutí na link **Autor** po levé straně, který odkazuje na stránku určenou pro přehled aktivních příspěvků.
  - Níže na této straně je v části **Můj účet** možné upravit si svůj profil, změnit si své heslo nebo se odhlásit.
- Vložení příspěvku se skládá z 5 kroků: 1. ZAHÁJENÍ, 2. NAHRÁT PŘÍSPĚVEK, 3. VLOŽIT INFORMACE O PŘÍSPĚVKU, 4. NAHRÁT PŘÍLOHY, 5. POTVRZENÍ:
- **Krok 1. Zahájení příspěvku**
  - Zvolte sekci a jazyk příspěvku a potvrďte zaškrtnutím 5 prohlášení nezbytných pro přijetí článku do procesu. Klikněte na tlačítko **Uložit a pokračovat**.
- **Krok 2. Nahrání příspěvku**
  - V tomto kroku nahrajte do systému pouze text Vašeho příspěvku, který neobsahuje jména autora, spoluautorů a jejich pracovišť, aby byla zajištěna anonymita následného recenzního řízení. Doporučujeme také ve Vlastnostech postupovaného dokumentu vymazat jméno tvůrce dokumentu. Přílohy k manuskriptu (např. obrázky, tabulky a další) bude možné do systému uložit v příštích krocích.
  - Na této stránce klikněte na **Procházet**, čímž otevřete okno sloužící pro nalezení příspěvku na harddisku Vašeho počítače. Najděte soubor, který chcete odeslat a označte ho. V okně pro výběr souboru klikněte na **Otevřít,** tím dojde k umístění jména souboru na tuto stránku. Na této stránce klikněte na **Nahrát,** tím se soubor z Vašeho počítače nahraje do časopisu a bude přejmenován v souladu s pravidly časopisu. Jakmile byl příspěvek nahrán, klikněte na **Uložit a pokračovat** dole na této stránce.
- **Krok 3. Vložení informací o příspěvku**
  - Vyplňte informace o autorovi. Po vyplnění prvního autora je možné přidat další autory kliknutím na tlačítko **Přidat spoluautora**. Určete, který z autorů bude tzv. hlavním **kontaktem**, tj. korespondenčním autorem.
  - Klikněte na **PRAVIDLA UPRAVUJÍCÍ STŘET ZÁJMŮ** a ze směrnic vyberte pravdivou variantu textu o Vašem střetu zájmů (1A nebo 1B – lze vybrat pouze jednu variantu) a variantu textu o Vašem podílu na publikaci (2A až 2I – lze vybrat i více variant) a vložte je do pole **Střet zájmů a podíl autora** (Směrnice pro střet zájmů se Vám otevře v nové záložce Vašeho internetového prohlížeče, při kopírování variant prohlášení je tedy možné pohybovat se mezi těmito dvěma záložkami). Pole Střet zájmů pak např. může vypadat takto:
  - *1A) Prohlašuji, že v souvislosti s výše uvedeným příspěvkem, jehož jsem autorem/spoluautorem, nemám žádný střet zájmů.*
  - *2D) Přímá práce s pacienty/subjekty;*
  - *2F) Statistická analýza dat;*
  - Dále je do systému třeba samostatně vložit:
    - **stručný a výstižný název práce;**
    - **souhrn** – u původní práce a přehledu je vyžadován souhrn **o rozsahu 200–300 slov**, který rozčleňte na: a) Východiska, b) Soubor pacientů a metody nebo Materiál a metody, u přehledových článků Cíl, c) Výsledky (pouze u původní práce), d) Závěr;
    - **klíčová slova** – maximálně **8 klíčových slov**, nutné je použít **minimálně 3 termíny** zahrnuté v tezauru deskriptorů **Medical Subject Headings (MeSH)** a jejich českého překladu **MeSH-CZ** a ověřit, že pro vybrané klíčové slovo neexistuje jiný význam;
    - termíny pro indexování článku;
    - po změně jazyka formuláře na English je požadováno také **anglické znění názvu práce, Key words** podle databáze **MeSH** a ***Summary*** s výše uvedeným vnitřním členěním na: *a) Backgrounds, b) Patients and Methods nebo Materials and Methods, c) Results, d) Conclusion;*
    - poděkování spolupracovníkům a sponzorům projektu, vč. případných grantových čísel.
- **Krok 4. Nahrání příloh**
  - V tomto kroku můžete stejným postupem jako při nahrávání textu článku vložit tabulky (ve formátech doc, xls), grafy (nejlépe xls nebo jiný editovatelný formát), obrázky (jpg ve vysokém rozlišení), schémata (v editovatelném formátu).

proLékaře.cz | 9.5.2024

- **Krok 5. Potvrzení příspěvku**
  - Klikněte na **Dokončit příspěvek**. Autor, kterého jste ve 3. kroku označili jako **tzv. hlavní kontakt**, obdrží emailem oznámení o vložení příspěvku a bude moci po přihlášení na stránky časopisu sledovat postup příspěvku redakčním řízením.
  - V tomto kroku je také možné přidat komentář pro editora.
- Pro vracení se zpět v jednotlivých krocích **nepoužívejte tlačítko Zpět v prohlížeči**, ale klikněte na název předchozího kroku v seznamu 5 kroků pod nadpisem v aplikaci.
- V systému budete moci po přihlášení se svým uživatelským jménem a heslem sledovat, v jakém stadiu redakčního zpracování se Váš příspěvek nachází. Poté Vám také bude e-mailem sdělen výsledek recenzního řízení.
- Po všech redakčních úpravách a korekturách Vám bude doručeno náhledové PDF Vašeho článku a budete požádáni o autorskou korekturu a schválení zpracované verze k publikaci.
- V případě jakýchkoli dotazů nebo nesrovnalostí nás neváhejte kontaktovat na e-mailové adrese: lucie.dvorakova@ambitmedia.cz.

Těšíme se na spolupráci.

Pokyny naleznete také na webových stránkách časopisu – www.csnn.eu.

proLékaře.cz | 9.5.2024

ČESKÁ A SLOVENSKÁ NEUROLOGIE A NEUROCHIRURGIE

ČASOPIS ČESKÉ NEUROLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP, ČESKÉ NEUROCHIRURGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP, SLOVENSKEJ NEUROLOGICKEJ SPOLOČNOSTI SLS, SLOVENSKEJ NEUROCHIRURGICKEJ SPOLOČNOSTI SLS A ČESKÉ SPOLEČNOSTI DĚTSKÉ NEUROLOGIE ČLS JEP

VEDOUCÍ REDAKTOR

prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO, FEAN
Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
roman.herzig@fnhk.cz

ZÁSTUPCE VEDOUCÍHO REDAKTORA

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN
Neurologická klinika FZS UP a Pardubické krajské nemocnice, a. s.
edvard.ehler@nempk.cz

REDAKCE

doc. MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D.
Neurologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha
bartos@pcp.lf3.cuni.cz

prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., FCMA
Neurologická klinika LF MU a FN Brno
bednarik.josef@fnbrno.cz

prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, PhD., FESO
Neurologická klinika LF UPJŠ a FN L. Pasteura Košice
zuzana.gdovinova@upjs.sk

prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
petr.marusic@fnmotol.cz

doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.
Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno
hoslej@fnbrno.cz

prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc., FCMA, FEAN
Hennerova neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze
Evzen.Ruzicka@vfn.cz

prof. MUDr. Peter Valkovič, PhD.
II. neurologická klinika LF UK a UN Bratislava
peter.valkovic@gmail.com

prim. MUDr. Stanislav Voháňka, CSc., MBA
Neurologická klinika LF MU a FN Brno
svohanka@fnbrno.cz

SEKRETÁŘ REDAKCE

prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO
Fakulta zdravotnických věd UP v Olomouci
david.skoloudik@upol.cz

REDAKČNÍ RADA

čestní členové
prof. J. Jankovic (Houston)
prof. O. Kolar (Indianapolis)
prof. R. Fahlbush (Erlangen)
prof. B. George (Paris)

členové
doc. MUDr. M. Bar, Ph.D., FESO
prof. MUDr. J. Benetin, PhD.
prof. MUDr. M. Galanda, CSc.
prim. MUDr. J. Hadač, Ph.D.
doc. MUDr. D. Horáková, Ph.D.
prof. MUDr. E. Kurča, PhD., FESO
prof. MUDr. Ľ. Lisý, DrSc.
prof. MUDr. M. Sameš, CSc.
prof. MUDr. M. Smrčka, Ph.D., MBA
prof. MUDr. P. Suchomel, Ph.D.
prof. MUDr. J. Šteňo, DrSc.
prof. MUDr. I. Štětkářová, CSc.
prof. MUDr. P. Turčáni, PhD.

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2018

ČESKÁ A SLOVENSKÁ NEUROLOGIE A NEUROCHIRURGIE **http://www.csnn.eu**

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně

Vedoucí redaktor prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO, FEAN

Registrační značka MK ČR E 4653. ISSN 1210-7859. ISSN pro on-line přístup 1802-4041.

Nakladatel: Ambit Media, a.s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno.
Odpovědný redaktor: Mgr. Lucie Dvořáková. Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Alena Šmídová

Vychází 6× ročně. Předplatné na rok činí 750 Kč (30 EUR + poštovné).
Objednávka předplatného na adrese: www.centram.cz.
Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Pavel Doležal, e-mail: pavel.dolezal@ambitmedia.cz, GSM: +420 602 632 249

Rukopisy zasílejte elektronicky na e-mail: csnn@ambitmedia.cz a nahrávejte přes redakční systém Open Journal System na webu www.csnn.eu.

Zaslané příspěvky se nevracejí. Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučně nakladatelské právo k jeho užití. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, vč. pořizování fotokopií, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Podrobná verze platných Pokynů pro autory je dostupná na http://www.csnn.eu.

Toto číslo vychází: 30. 11. 2018

proLékaře.cz | 9.5.2024

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku, bod 4.8.

GILENYA® (fingolimod) 0.5 mg

Zkrácená informace • GILENYA 0,5 mg tvrdé tobolky

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 0,5 mg fingolimodum (ve formě hydrochloridu). **Indikace:** Přípravek Gilenya je indikován v monoterapii jako léčba modifikující průběh onemocnění u vysoce aktivní relabující-remitentní formy roztroušené sklerózy u následujících skupin dospělých pacientů: u pacientů, kteří mají vysoce aktivní formu onemocnění i přes úplnou a odpovídající terapii nejméně jedním chorobu modifikujícím lékem nebo u pacientů s rychle progredující závažnou relabující-remitentní formou roztroušené sklerózy definovanou 2 nebo více těžkými relapsy během jednoho roku a s 1 nebo více gadolinium enhancující lézí na MRI mozku nebo s významně zvýšeným výskytem T2 lézí ve srovnání s předchozím vyšetřením MRI. **Dávkování:** Doporučená dávka je jedna 0,5 mg tobolka podávaná perorálně jednou denně. Přípravek Gilenya může být užíván s jídlem nebo nalačno. **Kontraindikace:** Známý syndrom imunodeficience. Pacienti se zvýšeným rizikem oportunních infekcí, včetně pacientů se sníženou imunitou (včetně těch, kteří jsou v současné době na imunosupresivní léčbě nebo pacientů s imunitou oslabenou předchozími terapiemi). Závažné aktivní infekce, aktivní chronické infekce (hepatitida, tuberkulóza). Známé aktivní maligní onemocnění. Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída C). *Pacienti s infarktem myokardu (IM), nestabilní anginou pectoris, cévní mozkovou příhodou/tranzitorní ischemickou atakou (TIA), dekompenzovaným srdečním selháním (vyžadujícím hospitalizaci), nebo New York Heart Association (NYHA) srdečním selháním třídy **III/IV** během předchozích 6 měsíců (viz bod 4.4). Pacienti se závažnou srdeční arytmií vyžadující léčbu antiarytmiky třídy **Ia** nebo **III** (viz bod 4.4). Pacienti s atrioventrikulárním (AV) blokem druhého stupně typu Mobitz **II** nebo AV blokem třetího stupně, sick-sinus syndromem, pokud nemají zavedený kardiostimulátor (viz bod 4.4). Pacienti s výchozí hodnotou QTc intervalu ≥500 ms (viz bod 4.4)* Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění/varování:** Zahájení léčby vede k přechodnému zpomalení srdeční frekvence. Všichni pacienti musí mít provedeno EKG vyšetření a mít změřen krevní tlak před a 6 hodin po podání první dávky přípravku Gilenya. Všichni pacienti by měli být monitorováni s ohledem na subjektivní a objektivní příznaky bradykardie po dobu 6 hodin s měřením srdeční frekvence a krevního tlaku každou hodinu. Pokud by pacient během monitorování po první dávce vyžadoval farmakologickou intervenci, je nutné zajistit monitorování přes noc ve zdravotnickém zařízení a je nutno po podání druhé dávky přípravku Gilenya opakovat monitorování. Je doporučeno totéž monitorování jako po podání první dávky při zahájení léčby, pokud je léčba přerušena: na 1 den nebo více během prvních 2 týdnů léčby, na více než 7 dní během 3. a 4. týdne léčby, na více než 2 týdny po jednom měsíci léčby. Pokud je přerušení léčby kratší než uvedeno výše, může léčba pokračovat následující dávkou podle plánu. S ohledem na riziko závažných poruch rytmu nesmí přípravek Gilenya užívat pacienti s poruchami atrioventrikulárního vedení. Před zahájením léčby u pacientů s anamnézou významného kardiovaskulárního onemocnění se doporučuje konzultace kardiologa. Během léčby je doporučeno pravidelně kontrolovat krevní obraz, po třech měsících a poté nejméně jedenkrát ročně, a provést kontrolu krevního obrazu v případě výskytu známek infekce. Je-li absolutní počet lymfocytů $<0{,}2\times10^9$/l, je třeba léčbu až do zotavení přerušit. U pacientů bez protilátek proti VZV je před zahájením léčby doporučena vakcinace. Po uvedení na trh byly hlášeny izolované případy kryptokokové meningitidy. Pokud se potvrdí diagnóza kryptokokové meningitidy, fingolimod má být vysazen a má být zahájena vhodná léčba. Makulární edém byl hlášen u 0,5 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg. Po 3 – 4 měsících od zahájení léčby se doporučuje provést oční vyšetření. Je doporučeno monitorovat sérové hladiny jaterních transamináz a bilirubinu před zahájením léčby a dále v 1., 3., 6., 9. a 12. měsíci terapie a pravidelně poté. Při opakovaném průkazu hodnot jaterních transamináz nad 5násobek ULN by měla být přerušena terapie přípravkem Gilenya. Při převádění z jiných chorobu modifikujících léků na přípravek Gilenya je nutné zvážit eliminační poločas a mechanismus působení těchto látek, aby se zabránilo aditivním účinkům na imunitu za současné minimalizace rizika reaktivace choroby. Léčbu přípravkem Gilenya lze většinou zahájit bezprostředně po vysazení interferonu nebo glatiramer acetátu. U dimetylfumarátu je před zahájením léčby přípravkem Gilenya nutná dostatečně dlouhá washout perioda k normalizaci krevního obrazu. Kvůli možným souběžným účinkům na imunitu je při převádění pacientů z natalizumabu nebo teriflunomidu na přípravek Gilenya nutná obezřetnost. Eliminace natalizumabu trvá obvykle 2 – 3 měsíce od ukončení léčby. Bez zrychlené eliminační procedury může eliminace teriflunomidu z plazmy trvat několik měsíců až 2 roky. Zahájení léčby přípravkem Gilenya po převedení z alemtuzumabu se nedoporučuje, pokud prospěch z této léčby jasně nevyváží riziko pro konkrétního pacienta. V klinických studiích i během postmarketingového sledování byly hlášeny vzácné případy posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu (PRES). Pokud existuje podezření na PRES, je nutné přerušit léčbu přípravkem Gilenya. *U pacientů léčených přípravkem Gilenya byl hlášen karcinom bazálních buněk. Pozornost vůči kožním lézím je zcela namístě a při zahájení léčby, nejdéle po roce od zahájení a dále v ročních intervalech se doporučuje vyhodnocení stavu pokožky ošetřujícím lékařem s ohledem na klinický stav. Po uvedení na trh byla hlášena při léčbě fingolimodem progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Před zahájením léčby fingolimodem je nutné mít k dispozici MRI sken (ne starší 3 měsíců) jako referenci. Pokud je podezření na PML, musí být MRI provedeno neprodleně k diagnostickým účelům a léčba fingolimodem musí být přerušena do vyloučení diagnózy PML. Návrat aktivity onemocnění (rebound fenomén): Po uvedení na trh byly po přerušení léčby fingolimodem u některých pacientů vzácně pozorovány závažné exacerbace onemocnění.* **Interakce:** Antineoplastická, imunosupresivní nebo imunomodulační léčba by neměla být současně s přípravkem Gilenya podávána vzhledem k riziku aditivních účinků na imunitní systém. Během léčby přípravkem Gilenya a až dva měsíce po ní může být vakcinace méně účinná. Použití živých oslabených vakcín může vést k riziku infekcí a je třeba se mu vyhnout. U pacientů léčených betablokátory nebo jinými látkami, které mohou snižovat srdeční frekvenci, jako například antiarytmika třídy **Ia** a **III**, blokátory kalciových kanálů (jako ivabradin, verapamil nebo diltiazem), digoxin, inhibitory cholinesterázy nebo pilokarpin, nesmí být zahájena léčba přípravkem Gilenya. Měla by být zvážena potenciální rizika a přínosy zahájení léčby fingolimodem u pacientů, kteří jsou již léčeni látkami snižujícími srdeční frekvenci. Je třeba dbát opatrnosti u látek, které mohou inhibovat CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolová antimykotika, některé makrolidy jako například klarithromycin nebo telithromycin). **Těhotenství a kojení:** Během léčby by pacientka neměla otěhotnět a doporučuje se aktivní antikoncepce. Pokud žena otěhotní v průběhu užívání přípravku Gilenya, doporučuje se léčbu přerušit. S ohledem na možnost závažných nežádoucích účinků fingolimodu na kojené děti by neměly ženy léčené přípravkem Gilenya kojit. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Chřipka, sinusitida, bolest hlavy, kašel, průjem, bolest zad, zvýšení jaterních enzymů (ALT, GGT, AST). Časté: *Karcinom bazálních buněk*, infekce herpetickým virem, bronchitida, gastroenteritida, tinea, lymfopenie, leukopenie, deprese, závrať, migréna, rozmazané vidění, bradykardie, atrioventrikulární blokáda, hypertenze, dušnost, ekzém, alopecie, svědění, astenie, zvýšení triglyceridů v krvi, snížení tělesné hmotnosti. U pacientů léčených fingolimodem byly v souvislosti s infekcí hlášeny velmi vzácné fatální případy hemofagocytárního syndromu. **Podmínky uchovávání:** Neuchovávat při teplotě nad 25°C. Uchovávat v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 7, 28 nebo 98 tvrdých tobolek nebo vícenásobná balení obsahující 84 (3 balení po 28) tvrdých tobolek. PVC/PVDC/Al perforované jednodávkové blistry v balení obsahujícím 7×1 tvrdou tobolku. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/11/677/001-006. **Datum registrace:** 17.03.2011. **Datum poslední revize textu SPC:** 2.7.2018. Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

*Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. Cohen J et al. New Engl J Med 2010. **2.** Cohen J et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015. **3.** He A et al. JAMA Neurol 2015. **4.** Cohen J et al. Poster P591 presented at ECTRIMS 2015. **5.** Ziemssen T et al. Poster P3.251 presented at AAN 2015. **6.** Khatri B et al. Lancet Neurol 2011. **7.** De Stefano N et. al. Poster P290 presented at ECTRIMS-ACTRIMS 2014. **8.** Cohen J et al. J Neurol 2013. **9.** Montalban X et al. Poster P4.001 presented at AAN 2015. **10.** Agius M et al. CNS Neurosci Ther 2014. **11.** Bergvall N et al. PLoS ONE 2014. **12.** Kappos L et al. New Engl J Med 2010. **13.** Calabresi P et al. Lancet Neurol 2014. **14.** Radue E et al. Poster P439 presented at ECTRIMS-ACTRIMS 2014. **15.** Cree B et al. Poster P627 presented at ECTRIMS 2015. **16.** Braune S et al. J Neurol 2015. **17.** DiMarco J et al. Mult Scler Relat Disord 2014. **18.** Warrender–Sparkes M et al. Mult Scler 2016. **19.** Limmroth V et al. Poster S4.005 presented at AAN 2015. **20.** Hughes B et al. Mult Scler Relat Disord 2014. **21.** Duquette P et al. P1035 presented at ECTRIMS 2015. **22.** SPC GILENYA (červenec 2018). **23.** GILENYA Prescribing Information. **24.** Lapierre Y et al. Can J Neuro Sci 2016. **25.** Duerr H et al. Abstract P7.019 presented at AAN 2015. **26.** Fox E et al. Mult Scler Relat Disord 2014. **27.** Ziemssen T et al. Poster O1112 presented at EAN 2015. **28.** Ziemssen T et al. Poster P593 presented at ECTRIMS 2015. **29.** Francis G et al. Mult Scler 2014. **30.** Kappos L et al. Mult Scler Relat Disord 2014. **31.** Novartis Pharmaceuticals Q4 2015 Financial Report dated Jan 2016. **32.** Kappos L et al. Neurology 2015. **33.** Montalban X et al. J Neurol 2015.

CZ180786306Z/07/2018

NOVARTIS

Gilenya© je registrovaná obchodní značka společnosti Novartis AG.

Novartis s.r.o.,
Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4,
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

proLékaře.cz | 9.5.2024

MERCK

Welcome to

MAVENCLAD®

Přetrvávající vysoká účinnost

Pouze 20 dní perorální léčby přípravkem MAVENCLAD® v prvních 2 letech umožňuje zvládnout onemocnění po dobu 4 let[1–4]*

Inovativní mechanizmus účinku

MAVENCLAD® je selektivní imunorekonstituční terapie (SIRT) s minimálním dopadem na vrozenou imunitu[1,5–10]

Dobře charakterizovaný profil bezpečnosti a snášenlivosti

Více než 12 let klinických zkušeností v léčbě roztroušené sklerózy[2,8,11–15]

Minimum kontrolních návštěv

MAVENCLAD® nevyžaduje náročné sledování pacienta[1,16–19]

Inovativní a snadná† léčba pro pacienty s vysoce aktivní relabující roztroušenou sklerózou

MAVENCLAD®
cladribine tablets

INNOVATIVELY SIMPLE*

Reference: 1. MAVENCLAD® SmPC, 2017. **2.** Giovannoni G et al. N Engl J Med 2010;362:416–426. **3.** Giovannoni G et al. EAN 2017; [P0542]. **4.** Giovannoni G et al. Mult Scler J DOI: 10.1177/1352458517727603. **5.** Muraro PA et al. J Clin Invest 2014; 124:1168–1172. **6.** Williams T et al. BioDrugs 2013; 27:181–189. **7.** Baker D et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2017; 4:e360. **8.** Giovannoni G et al. N Engl J Med 2010; 362: 416–426 (supplementary information). **9.** Soelberg-Sorensen P et al. ENS 2009; [P359]. **10.** Soelberg-Sorensen P et al. ENS 2010; [P442]. **11.** Cook S et al. Mult Scler 2011; 17:578–593. **12.** Soelberg-Sorensen P et al. EAN 2017; [P0544]. **13.** Leist TP et al. Lancet Neurol 2014; 13:257–267. **14.** Freedman M et al. AAN 2016; [P3456]. **15.** Cook S et al. EAN 2017; [P0543]. **16.** Tecfidera SmPC, 2017. **17.** Gilenya SmPC, 2017. **18.** Lemtrada SmPC, 2016. **19.** Tysabri SmPC, 2017.

*Zvládnutí onemocnění odkazuje na 75,6% pacientů bez relapsu při absenci následné léčby během roku 3 a 4.[3]
†Maximálně 20 dní perorální léčby v prvních dvou letech.

Zkrácená informace o přípravku MAVENCLAD® (cladribinum)
Název přípravku a složení: MAVENCLAD® 10 mg tablety. Jedna tableta obsahuje cladribinum 10 mg. **Indikace:** Přípravek MAVENCLAD® je indikován k léčbě dospělých pacientů s vysoce aktivní relabující roztroušenou sklerózou (RS), definovanou na základě klinických charakteristik nebo pomocí zobrazovacích metod. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: lymfopenie. Časté: snížení počtu neutrofilů, labiální herpes, dermatomální herpes zoster, vyrážka, alopecie. Ostatní nežádoucí účinky byly hlášeny u nižších frekvencích. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená kumulativní dávka přípravku MAVENCLAD® je 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti v průběhu 2 let podávaná jako 1 léčebný pulz v dávce 1,75 mg/kg za rok. Každý léčebný pulz zahrnuje 2 týdny léčby, jeden na začátku prvního měsíce a jeden na začátku druhého měsíce příslušného léčebného roku. Každý léčebný týden zahrnuje 4 nebo 5 dnů, během kterých dostane pacient 10 mg nebo 20 mg (jednu nebo dvě tablety) v jedné denní dávce v závislosti na tělesné hmotnosti. Po dokončení 2 léčebných pulzů není nutná žádná další léčba kladribinem během 3. a 4. roku. Opakované zahájení léčby po 4. roce nebylo hodnoceno. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku, infekce virem lidské imunodeficience, aktivní chronická infekce (tuberkulóza nebo hepatitida), zahájení léčby kladribinem u imunokompromitovaných pacientů, včetně pacientů dostávajících v současné době imunosupresivní nebo myelosupresivní léčbu, aktivní malignitida, středně těžká nebo těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <60 ml/min), těhotenství a kojení. **Těhotenství a kojení:** Zkušenosti získané u člověka s jinými látkami inhibujícími syntézu DNA naznačují, že kladribin podávaný během těhotenství by mohl způsobit vrozené vady. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Není známo, zda se kladribin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům u kojených dětí je kojení během léčby přípravkem MAVENCLAD® a 1 týden po poslední dávce kontraindikováno. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** Blistr z orientovaného polyamidu (OPA)/aluminia (Al)/polyvinylchloridu (PVC) - aluminia (Al), zatavený do kartonové krabičky a upevněný do dětského bezpečnostního vnějšího obalu. **Velikost balení:** 1, 4, 5, 6, 7 nebo 8 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Registrační čísla:** EU/1/17/1212/001, 002, 003, 004, 005, 006. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu:** 07/2018. Lék je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku, kterou poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

MERCK spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4
telefon: +420 272 084 211, www.merck.cz, www.medimerck.cz

CZ/CLA/0918/0024