

# Neurologie pro praxi

2023

6

www.solen.cz | www.neurologiepropraxi.cz | ISSN 1213-1814 | Ročník 24 | 2023

## HLAVNÍ TÉMA – NEUROSONOLOGIE

Neuro-POCUS – neurosonologické vyšetření prováděné u lůžka pacienta

Transkraniální sonografie u Parkinsonovy nemoci

Ultrasonografická diagnostika subklaviálního steal syndromu a její využití

Muskuloskeletální ultrazvuk v neurologické praxi

Dnešní role duplexní sonografie u ischemické cévní mozkové příhody

Současné možnosti využití transkraniální duplexní sonografie v cévní neurologii

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Multidisciplinární přístup ke kognitivnímu deficitu u pacientů s roztroušenou sklerózou

Migréna a roztroušená skleróza

Epidemiologie a genetik roztroušené sklerózy

## Z POMEZÍ NEUROLOGIE

Dlouhodobá léčba deprese u neurologických nemocí

## SDĚLENÍ Z PRAXE

Časná vysoce účinná léčba roztroušené sklerózy: terapeutický úspěch navzdory bezpečnostním překážkám

Okluze centrální retinální tepny jako podceňovaná forma ischemického iktu

Pompeho choroba – keď nič štandardné neplatí



# Kesimpta® ofatumumab

## VYSOCE ÚČINNÁ TERAPIE (HET) RELAPS-REMITENTNÍ FORMY ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY<sup>1</sup>

- ✓ **Setrvalá účinnost a příznivá bezpečnost<sup>1,3</sup>**
- ✓ **Jednoduché dávkování (1x měsíčně)<sup>1</sup>**
- ✓ **Subkutánní podání (SensReady pero) v domácím prostředí<sup>1\*</sup>**
- ✓ **Bez nutnosti hospitalizace, premedikace a monitorace při podání<sup>1</sup>**

\*První dávka má být podána pod vedením zdravotnického pracovníka.<sup>1</sup>



# SÍLA S ELEGANCÍ



▼ 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.

**Zkrácená informace • Kesimpta 20 mg injekční roztok v předplněném peru • Složení:** Jedno předplněné pero obsahuje ofatumumabum 20 mg v 0,4 ml roztoku (50 mg/ml). **Indikace:** Přípravek Kesimpta je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS) s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo zobrazovacími metodami. **Dávkování:** Doporučená dávka je 20 mg ofatumumabu podávaná subkutánní injekcí s počátečními dávkami v týdnech 0, 1 a 2, pokračující následným měsíčním dávkováním, počínaje týdnem 4. Pokud dojde k vynechání injekce, má být podána co nejdříve bez čekání na další plánovanou dávku. Následující dávky mají být podávány v doporučených intervalech. Tento léčivý přípravek je určen k samoaplikaci pacientem subkutánní injekcí. Obvyklými místy pro podání subkutánní injekce jsou břicho, stehno a horní část paže. První injekce má být aplikována pod vedením zdravotnického pracovníka. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, pacienti v těžce imunokompromitovaném stavu, závažná aktivní infekce až do jejího odeznění, známá aktivní malignita. **Zvláštní upozornění/varování:** Infekce: Podávání přípravku musí být odloženo u pacientů s aktivní infekcí, dokud infekce neodezní. Ofatumumab se nesmí podávat pacientům se závažným oslabením imunity (např. významná neutropenie nebo lymfopenie). Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML): Lékaři by měli být ostražití ohledně anamnézy PML a jakýchkoli klinických příznaků nebo MRI nálezů, které by mohly naznačovat PML. Pokud existuje podezření na PML, musí být léčba ofatumumabem pozastavena, dokud nebude PML vyloučena. Reaktivace viru hepatitidy B: U pacientů léčených anti-CD20 protilátkami došlo k reaktivaci hepatitidy B, což v některých případech vedlo k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí. Pacienti s aktivním onemocněním hepatitidou B nesmějí být ofatumumabem léčeni. Před zahájením léčby má být u všech pacientů proveden screening HBV. Screening má minimálně zahrnovat testování povrchového antigenu hepatitidy B (HBsAg) a testování protilátek proti jadrovému antigenu hepatitidy B (HBcAb). Pacienti s pozitivní sérologií hepatitidy B (HBsAg nebo HBcAb) se mají před zahájením léčby poradit s odborníkem na choroby jater a mají být sledováni a léčeni podle místních lékařských standardů, aby se zabránilo reaktivaci hepatitidy B. Léčba těžce imunokompromitovaných pacientů: Pacienti v těžce imunokompromitovaném stavu nesmí být ofatumumabem léčeni, dokud se tento stav nevyřeší. Nedoporučuje se užívat současně s ofatumumabem další imunosupresiva kromě kortikosteroidů k symptomatické léčbě relapsů. **Očkování:** Všechna očkování mají být podána podle imunizačních pokynů nejméně 4 týdny před zahájením léčby ofatumumabem u živých nebo živých oslabených vakcín a pokud je to možné, nejméně 2 týdny před zahájením léčby ofatumumabem u inaktivovaných vakcín. Ofatumumab může ovlivňovat účinnost inaktivovaných vakcín. Očkování živými nebo živými oslabenými vakcínami se během léčby a po ukončení léčby až do doplnění B-buněk nedoporučuje. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí, protože nejsou očekávány žádné interakce prostřednictvím enzymů cytochromu P450, jiných metabolizujících enzymů nebo transportérů. Při současném podávání imunosupresivních přípravků s ofatumumabem je třeba vzít v úvahu riziko aditivních účinků na imunitní systém. Při zahájení léčby ofatumumabem po jiném imunosupresivním přípravku s prodlouženými imunitními účinky nebo při zahájení jiné imunosupresivní léčby s prodlouženými imunitními účinky po léčbě ofatumumabem je třeba vzít v úvahu dobu trvání a způsob účinku těchto léčivých přípravků z důvodu možných aditivních imunosupresivních účinků. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Kesimpta a po dobu 6 měsíců po posledním podání přípravku Kesimpta používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání ofatumumabu těhotným ženám jsou omezené. Ofatumumab může podle zjištění ze studií na zvířatech procházet placentou a způsobit depleci B-buněk plodu. Léčba ofatumumabem nemá být zahajována během těhotenství, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží potenciální riziko pro plod. Použití ofatumumabu u žen během kojení nebylo studováno. Není známo, zda se ofatumumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, reakce v místě vpichu (lokální), reakce související s injekcí (systémové). Časté: Orální herpes, snížený imunoglobulin M v krvi. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. \* Pokud je to nezbytné, může být přípravek Kesimpta jedenkrát uchován nechlazený po dobu až 7 dnů při pokojové teplotě (ne vyšší než 30 °C). Pokud se během této doby nepoužije, může být přípravek Kesimpta vrácen do chladničky na maximálně 7 dní\*. Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Kesimpta je k dispozici v jednotlivých baleních obsahujících 1 předplněné pero a v mnohočetných baleních obsahujících 3 (3 balení po 1) předplněná pera. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/21/1532/001-004. **Datum registrace:** 26.3.2021 **Datum poslední revize textu SPC:** 09.02.2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Ireland Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

Reference: 1. SPC Kesimpta. 2. Rozhodnutí SÚKL o stanovení výše a podmínek úhrady LP Kesimpta ze dne 10.3.2022 – Správní řízení sp. zn. SUKLS143841/2021. 3. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. N Engl J Med 2020;383:546-57. Suppl. Appendix.

Novartis s. r. o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4

tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

CZ2311299455/11/2023

**NOVARTIS** | Reimaging Medicine

Vážené kolegyně a vážení kolegové,

vidíme mezinárodní pracovní konflikty mezi ženami a muži. Mluví se o horších platech pro ženy, o potlačování jejich odborného růstu. O úspěchu ve volbách. V některých evropských zemích je feminismus velmi hlasitý. Je a bylo to tak i v Česku? Osobně s tím problémem nemám, mí bývalí doktorandi, dnes profesori/profesorky a docentky/docenti, jsou 4 dámy a 6 pánů. Některé dámy porodily děti a mají méně času na práci, takže docentury/profesury budou asi později, ale jsou také často aktivní. Když se podíváme do historie před vznikem Československa, vidíme, že Slovensko bylo součástí Uherska a tam platila uherská pravidla, která nepodporovala ženy. V Česku byla situace složitější.

Ve středověku se ženám moc nevěřilo, mluvilo se třeba o nádobách hříchu... Ale koncem 18. století Rakouské císařství zavedlo všeobecné školství, které umožnilo ženám postoupit víc dopředu. Dívky byly stejně vzdělané jako chlapci. Hospodářské zrovnoprávnění bylo zavedeno v roce 1811, tedy ženy mohly podnikat, nejenom jako vdovy. Také se mohly více vzdělávat, v 19. století se ženy stávaly

učitelkami, písařkami, účetními... Samozřejmě, za 1. světové války musely nahrazovat odvedené muže, byly také zdravotními sestrami a také od konce 19. století již lékařkami. V politice to bylo ovšem složitější. Předpokladem aktivity v politice v 19. století bylo placení daní. Pravidla týkající se voleb žen ovšem nebyla jednoznačná. Mnozí muži byli proti. Třeba v roce 1866 v Hradci Králové ženy nebyly připuštěny k volbám, avšak voličky podaly stížnost a Zemský výbor je podpořil. V Rakousku však byly ženy z voleb vyloučeny. Podle spisovatele Roberta Musila Rakousko-Uhersko byl klerikální stát, v němž se pokusy o politický liberalismus topily ve zpátečnictví. Český sněm v rámci česko-německého konfliktu nemohl měnit svoje pravidla a volební řád z roku 1861 ženy nepodpořil, ale také nevyločoval. V Čechách tak vznikl Výbor pro volební právo žen, který mohl agitovat. Ženské kandidátky do Českého sněmu se objevily v roce 1908. Volby sice nevyhrály, ale bylo evidentní, že ženy mohou kandidovat. Pro byli mladočeši, sociální demokraté, pokrokaři a národní socialisté, proti byli staročeši

a agrárníci. První česká poslankyně byla zvolena v roce 1912. (Jinde v Evropě, s výjimkou Skandinávie, si ženu nevolili). Ovšem místopředseda Thun byl proti, tvrdil, že ženy nemohou být voleny... Sněm byl rozpuštěn v roce 1913, za rok začala válka. Po převratu 28. 10. 1918 vzniklo Revoluční národní shromáždění, kde se objevili Slováci i ženy. Prozatímní československá ústava z 13. 11. 1918 odstranila genderovou nerovnost. Ženy pak byly voleny v prvních komunálních volbách v 1919... Možná, že přístup k ženám není v Česku vždy ideální, ale česká historie ukazuje, že náš přístup k genderové rovnosti má dlouhou tradici. Podporujeme ženy.

Na vaše příspěvky se i s redakční radou těší  
prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.,  
FCMA, FANA, FEAN

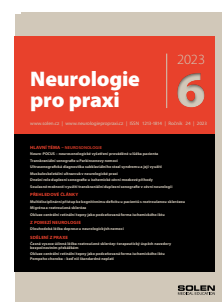
předseda redakční rady



#### LITERATURA

Velek L. Ženy k urnám i do urn. Dějiny a současnost, 8/2023.

[www.neurologiepropraxi.cz](http://www.neurologiepropraxi.cz)



## SLOVO ÚVODEM

- 407** prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN  
**Slovo úvodem**

## HLAVNÍ TÉMA – NEUROSONOLOGIE

- 411** prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO, FEAN  
**Neurosonologie**
- 412** prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO, FEAN, Mgr. David Pakizer  
**Neuro-POCUS – neurosonologické vyšetření prováděné u lůžka pacienta**
- 415** prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO, FEAN, Mgr. Jiří Kozel, Mgr. Patricie Michalčová  
**Transkraniální sonografie u Parkinsonovy nemoci**
- 420** MUDr. Ondřej Škoda, Ph.D., FESO  
**Ultrasonografická diagnostika subklaviálního steal syndromu a její využití**
- 426** MUDr. Martin Kuliha, Ph.D.  
**Muskuloskeletální ultrazvuk v neurologické praxi**
- 435** MUDr. Dagmar Součková  
**Dnešní role duplexní sonografie u ischemické cévní mozkové příhody**
- 441** MUDr. Petra Kešnerová, Ph.D.  
**Současné možnosti využití transkraniální duplexní sonografie v cévní neurologii**

## » **NEUROLOGIE PRO PRAXI ROČNÍK 24, 2023, ČÍSLO 6** **TIRÁŽ**

**Předseda redakční rady:** prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN **Místopředseda redakční rady:** prof. MUDr. Pavol Traubner, PhD.

**Redakční rada:** prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., FRCP, doc. MUDr. Vladimír Donáth, PhD., prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN, prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., MUDr. Radim Mazanec, Ph.D., MUDr. Pavel Rössner, Ph.D., doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D., prof. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.

**Širší redakční rada:** doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D., prof. MUDr. Michal Bar, Ph.D., MUDr. Hana Brožová, Ph.D., MUDr. Miloslav Dvorník, PhD., doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN, prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc., doc. MUDr. Jana Haberlová, Ph.D., doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D., prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D., prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D., prof. MUDr. Peter Kukumberg, PhD., prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D., MUDr. Ján Necpál, MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D., doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D., prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D., prof. MUDr. Jan Roth, CSc., doc. MUDr. Štefan Sívák, PhD., prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD., doc. MUDr. Pavel Šiarnik, Ph.D., prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD., doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., prof. MUDr. Peter Valkovič, PhD., prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D., MUDr. Branislav Veselý, Ph.D., MUDr. David Zeman, Ph.D.

**Vydavatel:**  
SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

**Adresa redakce:**  
SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc  
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

**Šéfredaktorka:**  
Mgr. Zdeňka Bartáková, bartakova@solen.cz

**Grafická úprava a sazba:**  
DTP SOLEN, Mgr. Tereza Krejčí

**Obchodní oddělení:**  
Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz,  
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 233 340 201

**Citační zkratka: Neurol. praxi.**

**Registrace MK ČR pod číslem 10340**  
**ISSN 1213-1814 (print)**  
**ISSN 1803-5280 (online)**

**Časopis je excerpován do:**  
EBSCO, Bibliographia Medica Českoslova.

Články prochází dvojistou recenzí. Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce. Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

**Předplatné** šesti čísel časopisu včetně supplement na rok 2024.

**ČR:** tištěná 1 980 Kč, elektronická 1 188 Kč.

Objednávky na [www.solen.cz](http://www.solen.cz) →  
[predplatne@solen.cz](mailto:predplatne@solen.cz)  
nebo 585 204 335.

**SR:** tištěná 36€, elektronická 24€.

Objednávky na [www.solen.sk](http://www.solen.sk) →  
[predplatne@solen.sk](mailto:predplatne@solen.sk)  
nebo (00421) 252 632 409 .



**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

OD 1. 12. 2023 HRAZENÁ ZE ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ!

# MÉNĚ ZÁCHVATŮ, VÍČ ČASU NA HRANÍ.

FINTEPLA - NOVÝ STANDARD  
KONTROLY ZÁCHVATŮ  
PŘI SYNDROMU DRAVETOVÉ

Fintepla<sup>®</sup> ▼  
(fenfluramin)  
2,2 mg/ml perorální roztok

Mnohé rodiny žijící se syndromem Dravetové mohou zapomenout na koncept „běžného“ života. Frekvence a závažnost záchvatů znamená, že vztahy se těžko udržují, což vede k sociální izolaci dítěte i jeho rodičů.<sup>1</sup>

Fintepla ▼ nabízí naději na svobodu od záchvatů, která by mohla potenciálně otevřít úplně nový svět těm, kteří žijí se syndromem Dravetové.



▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

#### Zkrácená informace o přípravku

**Fintepla 2,2 mg/ml perorální roztok. Složení:** Jeden ml obsahuje fenfluraminum 2,2 mg (ve formě fenfluraminu hydrochloridum). **Indikace:** Léčba epileptických záchvatů spojených se syndromem Dravetové a Lennoxovým-Gastautovým syndromem jako přídavná terapie k dalším antiepileptikům u pacientů od 2 let. **Dávkování:** Podávání přípravku Fintepla má zahájit a dohlížet na něj lékař se zkušenostmi v léčbě epilepsie. **Syndrom Dravetové: Pediatrická populace (děti od 2 let) a dospělá populace: Bez stiripentolu:** počáteční dávka (první týden) - 0,1 mg/kg podávané dvakrát denně (0,2 mg/kg/den), 7. den (druhý týden) - 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), 14. den (další titrace) - 0,35 mg/kg dvakrát denně (0,7 mg/kg/den), maximální doporučená dávka - 26 mg (13 mg dvakrát denně, tj. 6,0 ml dvakrát denně). **Se stiripentolem:** počáteční dávka (první týden) - 0,1 mg/kg podávané dvakrát denně (0,2 mg/kg/den), 7. den (druhý týden) - udržovací dávka 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), 14. den (další titrace) - neuplatňuje se, maximální doporučená dávka - 17 mg (8,6 mg dvakrát denně, tj. 4,0 ml dvakrát denně). **Lennoxův-Gastautův syndrom:** Počáteční dávka (první týden) - 0,1 mg/kg podávané dvakrát denně (0,2 mg/kg/den), 7. den (druhý týden) - 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), 14. den (udržovací dávka) - 0,35 mg/kg dvakrát denně (0,7 mg/kg/den), maximální doporučená dávka - 26 mg (13 mg dvakrát denně, tj. 6,0 ml dvakrát denně). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Onemocnění aortální nebo mitrální srdeční chlopně. Plicní arteriální hypertenze. Období 14 dnů od podání inhibitorů monoaminoxidázy kvůli zvýšenému riziku serotoninového syndromu. **Zvláštní upozornění a opatření při používání: Onemocnění aortální nebo mitrální srdeční chlopně a plicní arteriální hypertenze.** Vzhledem k hlášeným případům onemocnění srdečních chlopní, které mohly být způsobeny fenfluraminem ve vyšších dávkách podávaným k léčbě obezity u dospělých, se musí provádět monitorování srdce pomocí echokardiografie - více viz SmPC. **Snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti.** Tělesnou hmotnost pacienta je třeba sledovat. Byl vytvořen program kontrolovaného přístupu za účelem 1) zabránění použití mimo indikaci ke kontrole tělesné hmotnosti u obézních pacientů a 2) potvrzení, že předepisující lékaři byli informováni o nutnosti pravidelného monitorování srdce u pacientů užívajících přípravek Fintepla. **Somnolence.** Fenfluramin může způsobit somnolenci. **Sebevražedné chování a myšlenky.** U některých pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování. **Serotoninový syndrom.** Stejně jako u jiných serotoninergních látek se může při léčbě fenfluraminem objevit serotoninový syndrom, potenciálně život ohrožující stav, zejména při souběžném užívání dalších serotoninergních látek (včetně SSRI, SNRI, tricyklických antidepresiv nebo triptanů); látek, které narušují metabolismus serotoninu, jako jsou MAOI; nebo antipsychotik, která mohou ovlivnit serotoninergní neurotransmiterové systémy. **Zvýšená frekvence záchvatů.** Stejně jako u jiných antiepileptik může při léčbě fenfluraminem dojít ke klinicky významnému zvýšení frekvence záchvatů, které může vyžadovat úpravu dávky fenfluraminu a/nebo souběžně podávaných antiepileptik nebo ukončení léčby fenfluraminem, pokud je poměr přínosů a rizik nepříznivý. **Cyproheptadin.** Cyproheptadin je silný antagonist serotoninových receptorů, a proto může snížit účinnost fenfluraminu. **Glaukom.** Fenfluramin může způsobit mydriázu a může urychlit rozvoj glaukomu s uzavřeným úhlem. U pacientů s akutním snížením zrakové ostrosti ukončete léčbu. Zvažte ukončení léčby, jestliže se objeví bolest oka a není možné zjistit jiný důvod. **Účinek induktorů CYP1A2 a CYP2B6.** Souběžné podávání se silnými

induktory CYP1A2 nebo CYP2B6 sníží plazmatické koncentrace fenfluraminu, což může snížit účinnost fenfluraminu - více v SPC. **Účinek inhibitorů CYP1A2 nebo CYP2D6.** Zahájení souběžné léčby může mít za následek zvýšenou expozici fenfluraminu. Je nutno sledovat výskyt nežádoucích účinků a může být zapotřebí snížit dávku. Interakce: Farmakodynamické interakce s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém zvyšují riziko zhoršeného útlumu centrálního nervového systému. Více informací viz SmPC. **Interakce:** Farmakodynamické interakce s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém zvyšují riziko zhoršeného útlumu centrálního nervového systému. Více informací viz SmPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Fintepla v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Nebyly zaznamenány žádné účinky fenfluraminu na lidskou fertilitu při klinických dávkách až 104 mg/den. **Nežádoucí účinky: Syndrom Dravetové: Velmi časté:** infekce horních cest dýchacích, snížená chuť k jídlu, somnolence, průjem, horečka, únava, snížená hladina glukózy v krvi, abnormální echokardiogram, časté: bronchitida, abnormální chování, agresivita, agitace, insomnie, výkyvy nálad, ataxie, hypotonie, letargie, epileptický záchvat, status epilepticus, tremor, zácpa, zvýšená tvorba slin, pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina prolaktinu k krvi. **Lennoxův-Gastautův syndrom: Velmi časté:** infekce horních cest dýchacích, snížená chuť k jídlu, somnolence, průjem, zvracení, únava, časté: bronchitida, chřipka, pneumonie, epileptický záchvat, status epilepticus, letargie, tremor, zácpa, zvýšená tvorba slin, zvýšená hladina prolaktinu v krvi, pokles tělesné hmotnosti, pád. **Doba použitelnosti:** 4 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření: do 3 měsíců. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Chraňte před chladem nebo mrazem. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** Lahvička obsahující 60 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. Lahvička obsahující 120 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. Lahvička obsahující 250 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. Lahvička obsahující 360 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** UCB Pharma S.A., Belgie **Registrační číslo:** EU/1/20/1491/001-004. **Datum revize textu:** 31. 8. 2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci léčba epileptických záchvatů spojených se syndromem Dravetové. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci léčby epileptických záchvatů spojených s Lennoxovým-Gastautovým syndromem. Podrobné údaje najdete v Souhrnu údajů o přípravku. Přípravek Fintepla je předepisován a vydáván v souladu s programem kontrolovaného přístupu k přípravku Fintepla.

#### Reference

1. Lagae L, Irwin J, Gibson E, Battersby A. Caregiver impact and health service use in high and low severity Dravet syndrome: A multinational cohort study. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2019;65:72-79.



Inspired by patients.  
Driven by science.

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 449** MUDr. Iva Šrotová, Ph.D., MUDr. Martina Petrášová, MUDr. Sabina Flašarová, PhDr. Radka Michalčáková Neužilová, Ph.D., MUDr. Pavla Hanzlíková, Ph.D., MBA  
**Multidisciplinární přístup ke kognitivnímu deficitu u pacientů s roztroušenou sklerózou**
- 453** MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D., MUDr. Marta Vachová  
**Migréna a roztroušená skleróza**
- 458** MUDr. Mgr. Matouš Rous  
**Epidemiologie a genetika roztroušené sklerózy**

## Z POMEZÍ NEUROLOGIE

- 464** prof. MUDr. Eva Češková, CSc.  
**Dlouhodobá léčba deprese u neurologických nemocí**

## SDĚLENÍ Z PRAXE

- 469** MUDr. Dominika Štastná, Ph.D., prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D., doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.  
**Časná vysoce účinná léčba roztroušené sklerózy: terapeutický úspěch navzdory bezpečnostním překážkám**
- 474** MUDr. Ing. David Černík, MBA, Ph.D., MUDr. Jiří Neumann, FESO, MUDr. Jarmila Neradová  
**Okluze centrální retinální tepny jako podceňovaná forma ischemického iktu**
- 477** MUDr. Viera Holecová, MUDr. Laura Grossmanová, MUDr. Ján Kothaj, MUDr. Martina Martiníková, MUDr. Anna Hlavatá, PhD., MPH, doc. MUDr. Robert Vyšehradský, PhD., RNDr. Slavomíra Mattošová, PhD., MUDr. Pavol Ďurina  
**Pompeho choroba – keď nič štandardné neplatí**

## VIDEOKAZUISTIKA

- 481** MUDr. Zuzana André, MUDr. Martina Chovancová, MUDr. Michaela Pietrzyková, MUDr. Alice Martinkovičová, PhD., prof. MUDr. Peter Valkovič, PhD., doc. MUDr. Zuzana Košutzká, PhD.  
**Adultná forma Tayovej-Sachsovej choroby – videokazuistika**

## INFORMACE

- 484** MUDr. Ondřej Strýček, Ph.D.  
**Zpráva z 35. českého a slovenského epileptologického sjezdu**
- 486** doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.  
**Zpráva z 69. českého a slovenského sjezdu klinické neurofyziologie**

2<sup>h</sup> INFUZE#  
x ROČNĚ\*1

Moje

JISTOTA A POHODLÍ = žiji svůj ŽIVOT

Uvidíme se za 6 měsíců!

Zleva: Iva, Soňa, Jakub a Vendula  
s diagnózou RR-RS léčeni LP OCREVUS®.

- Dlouhodobá účinnost a konzistentní bezpečnost<sup>1-7</sup>
- Vysoká adherence a perzistence díky infuzi jen 2krát za rok<sup>\*1,8</sup>
- >10 let klinických zkušeností<sup>9</sup>
- Celosvětově >300 000 léčených pacientů s RRS a PPRS<sup>10</sup>

\* Počáteční dávka 600 mg se podává ve dvou samostatných intravenózních infuzích<sup>1</sup>. \*\* [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). # V případě, že se u pacientů nevyskytne u žádné z předchozích infuzí reakce související s infuzí (IRR) stupně 3 a závažnější, lze následně dávky podat kratší (2hodinovou) infuzí. † Žádné zvláštní rutinní testování mezi dávkami.<sup>1</sup>

**Reference:** 1. SPC OCREVUS (ocrelizumab), datum poslední revize textu: 30.3.2023. 2. DL Arnold et al, Long-term Suppression of MRI Disease Activity and Reduction of Global/Regional Volume: Loss results from OPERA OPERA I/II and ORATORIO Open-label Extension, ECTRIMS 2021, Poster P407. 3. Hauser SL et al, B-Cell Subset Depletion Following Ocrelizumab Treatment in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. AAN 2021 P15.206. 4. Hauser SL, et al. Association of Higher Ocrelizumab Exposure With Reduced Disability Progression in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023;10:e200094. 5. Savelieva et al. Comparison of the B-Cell Recovery Time Following Discontinuation of Anti-CD20 Therapies, ECTRIMS 2017, EP1624. 6. Giovannoni G, et al, Long-Term Reduction of Relapse Rate and Confirmed Disability Progression after 7.5 Years of Ocrelizumab Treatment in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis in the OPERA OLE. ECTRIMS 2021, Poster P723. 7. Hauser SL et al. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021;97(16):e1546-e1559. 8. Pineda et al, Adherence and Persistence to Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis and Their Impact on Clinical and Economic Outcomes in a US Claims Database, AAN 2021, presentation Number P15.228. 9. Kappos, Ludwig; Traboulsee, Anthony; Li, David K. B.; Bar-Or, Amit; Barkhof, Frederik et al. Ocrelizumab exposure in relapsing-remitting multiple sclerosis: 10-year analysis of the phase 2 randomized clinical trial and its extension. *Online. Journal of Neurology*. ISSN 0340-5354. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11943-4>. [cit. 2023-11-09]. 10. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, et al. Safety of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: Updated Analysis in Patients with Relapsing and Progressive Multiple Sclerosis. Presented at the 9th Joint ECTRIMS-ACTRIMS Meeting, Milan, Italy, 11-13 October 2023 P 304.

Nedílnou součástí inzerce je Zkrácená informace o přípravku uvedená na následující straně.

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](mailto:prague.info@roche.com), [www.roche.cz](http://www.roche.cz)



**Zkrácená informace o přípravku Ocrevus 300 mg – koncentrát pro infuzní roztok.**

**Účinná látka:** okrelizumab. **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, s ohledem na délku trvání onemocnění, stupeň disability a zobrazovacími metodami prokázanou zánětlivou aktivitu. **Dávkování:** Úvodní dávka 600 mg se podává jako dvě samostatné intravenózní infuze; první jako 300 mg infuze, následovaná po dvou týdnech druhou 300 mg infuzí. Následné dávky se poté podávají v podobě jednorázové 600 mg intravenózní infuze jednou za 6 měsíců. Doporučení pro úpravy rychlosti a způsobu dávkování u konkrétních případů naleznete v SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, současná aktivní infekce, pacienti v závažném imunokompromitovaném stavu, známé aktivní maligní onemocnění. **Upozornění:** Při podávání okrelizumabu se mohou vyskytnout reakce související s infuzí (IRR). Příznaky mohou nastat v průběhu jakékoli infuze, ale nejčastěji během první infuze a v průběhu 24 hodin od podání (pruritus, vyrážka, urtika, erytém, iritace hrdla, bolest orofaryngu, dyspnoe, faryngeální nebo laryngeální edém, zrudnutí, hypotenze, horečka, únava, bolest hlavy, závrať, nauzea, tachykardie a anafylaxe). 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 okrelizumab nesmějí být tímto přípravkem léčeni. **Infekce:** Podání okrelizumabu musí být při aktivní infekci odloženo až do jejího odeznění. Těžce imunokompromitovaní pacienti (např. s lymfopenií, neutropenií, hypogamaglobulinemií) by neměli být tímto přípravkem léčeni. Reaktivace viru hepatitidy B (HBV) již byla při léčbě anti-CD20 protilátkami hlášena a měla v některých případech za následek fulminantní hepatitidu, jaterní selhání a smrt. Před zahájením léčby okrelizumabem musí být proveden screening HBV podle místní praxe. Pacienti s aktivní HBV nesmějí být okrelizumabem léčeni. **Pozdní neutropenie:** Byly hlášeny případy pozdního nástupu neutropenie nejméně 4 týdny po podání, většinou st. 1 a 2, ale v některých případech i st. 3 a 4. Při podezření na infekci je doporučeno sledování hodnot neutrofilů v krvi. **Malignity:** Známa aktivní malignita je kontraindikací léčby okrelizumabem. Léčba závažně imunokompromitovaných pacientů nesmí být započata, dokud se stav nevyřeší. **Očkování** živými nebo atenuovanými vakcínami se v průběhu léčby a dokud nedojde k doplnění B-lymfocytů nedoporučuje. Pacienti, kteří potřebují očkování, musí svou imunizaci dokončit nejméně 6 týdnů před zahájením léčby okrelizumabem. Doporučuje se očkovat pacienty sezónními usmrcenými chřipkovými vakcínami. **Lékové interakce** se nepředpokládají, protože okrelizumab se z oběhu odstraňuje katabolismem. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musejí během léčby přípravkem a 12 měsíců po poslední infuzi okrelizumabu používat antikoncepci. Okrelizumab je monoklonální protilátka IgG1 a může procházet skrze placentu. Je třeba se vyvarovat podávání okrelizumabu v těhotenství, pokud možný prospěch pro matku převažuje nad možnými riziky pro plod. **Nežádoucí účinky** byly nejčastěji hlášeny jako IRR a infekce. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2°C–8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabíčce, 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:** 8.1.2018. **Datum vytvoření textu Zkrácené informace o přípravku:** 21.9.2022, aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku je dostupná na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku Ocrevus. Podrobné informace k dispozici na [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).



# Neurosonologie

**prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO, FEAN – editor hlavního tématu**

Neurologická klinika FN Ostrava a Centrum zdravotnického výzkumu LF OU

Vážené kolegyně a vážení kolegové,

v aktuálním čísle časopisu přinášíme informace o současném stavu, aktualitách a nových směrech v oblasti ultrazvukového vyšetření u pacientů s neurologickým onemocněním. Neurosonologie je dynamicky rozvíjející se obor, který se již nevěnuje jen diagnostice cévních onemocnění mozku, ale stává se nedílnou součástí diagnosticko-terapeutického algoritmu u široké škály neurologických onemocnění včetně neurointenzivní péče, neurodegenerativních či neuromuskulárních onemocnění.

Přinášíme také informace o nové koncepci ultrazvukového vyšetření, která získává celosvětově stále větší význam. Jedná se o ultrazvukové vyšetření přímo v místě péče o pacienta, a to pomocí mobilních ultrazvukových přístrojů za účelem získání rychlé odpovědi na konkrétní klinickou otázku.

Nicméně naším cílem nebylo podat komplexní informaci o neurosonologii, ale zaměřili jsme se hlavně na oblasti týkající se běžné neurologické praxe. Pro zájemce o neurosonologii jsme aktuálně vytvořili novou kon-

ceptci neurosonologických kurzů pod záštitou Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČLS JEP. Jedná se o 3 na sebe navazující týdenní kurzy a další 3 krátkodobé (2–3denní) nadstavbové kurzy. Minimálně první z těchto kurzů (Základní kurz neurosonologie) je určen nejen pro zájemce, kteří se chtějí naučit provádět neurosonologické vyšetření, ale také pro neurology či lékaře příbuzných oborů, kteří mají zájem dozvědět se více o indikacích a možnostech diagnostiky pomocí ultrazvukového vyšetření.



prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO, FEAN  
Neurologická klinika FN Ostrava a Centrum zdravotnického výzkumu LF OU  
skoloudik@hotmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(6):411  
Článek přijat k publikaci: 2. 11. 2023

# Neuro-POCUS – neurosonologické vyšetření prováděné u lůžka pacienta

prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO, FEAN, Mgr. David Pakizer

Centrum zdravotnického výzkumu, LF OU Ostrava

Ultrazukové vyšetření se stalo díky své neinvazivitě a relativně nízké ceně nedílnou součástí lékařské praxe. V posledním desetiletí se díky tlaku na rychlejší a přesnější diagnostiku, především u akutních onemocnění, rozvíjí nový koncept ultrazukového vyšetření přímo v místě péče o pacienta, a to pomocí mobilních ultrazukových přístrojů. Tento nový koncept dostal název point-of-care ultrasound neboli POCUS a v posledních letech se rozšiřuje i do neurologie pod názvem Neuro-POCUS.

Neuro-POCUS je definován jako cílené ultrazukové vyšetření hlavy, krku, orbity anebo muskuloskeletálního systému prováděné u lůžka pacienta za účelem získání rychlé odpovědi na konkrétní klinickou otázku související s neurologickými symptomy v reálném čase. Neuro-POCUS vyšetření se jeví v současnosti jako velmi perspektivní alternativa komplexního neurosonologického vyšetření především u pacientů na urgentním příjmu, JIP, u infekčních nebo nestabilních pacientů nebo při potřebě peroperačního monitorování pacientů. Zatím sice chybí podrobné protokoly vyšetření, ale pracovní skupiny začínají vytvářet seznamy klinických otázek a indikací.

**Klíčová slova:** ultrazuk, diagnostika, akutní onemocnění.

## Neuro-POCUS – neurosonological examination performed at the patient's bedside

Due to its non-invasiveness and relatively low cost, ultrasound examination has become an integral part of medical practice. Thanks to the pressure for faster and more accurate diagnosis in the last decade, especially for acute diseases, a new concept of ultrasound examination is being developed directly at the point of care of the patient using mobile ultrasound devices. This new concept was named point-of-care ultrasound or POCUS, and it has also been extended to neurology in recent years under the name Neuro-POCUS. Neuro POCUS is defined as a targeted ultrasound examination of the head, neck, orbit, or musculoskeletal system performed at the patient's bedside to obtain a rapid answer to a specific clinical question related to neurological symptoms in real time. Currently, Neuro POCUS examination appears to be a very promising alternative to a complex neurosonological examination, especially for patients in the emergency room, ICU, infectious or unstable patients, or when perioperative patient monitoring is required. Detailed examination protocols are still lacking, but working groups are beginning to create lists of clinical questions and indications.

**Key words:** ultrasound, diagnostics, acute diseases.

## Úvod

Ultrazukové vyšetření se stalo díky své neinvazivitě a relativně nízké ceně nedílnou součástí lékařské praxe. Díky technickému pokroku, novým ultrazukovým modalitám, moderním sondám a miniaturizaci, která dovoluje tyto technologie využít i v přenosných ultrazukových přístrojích, se indikace ultrazukového vyšetření stále rozšiřují (Bhargava, 2020).

V posledních desetiletích vznikaly standardní vyšetřovací protokoly pro jednotlivé vyšetřované oblasti. Postupem času však tyto relativně rigidní a časově náročné protokoly přestaly plnit svou roli, a to především u pacientů v akutní fázi onemocnění, u kterých je potřeba rychlé a relativně přesné stanovení diagnózy. Navíc mnozí pacienti v akutní fázi onemocnění nejsou schopni převozu do

ultrazukové laboratoře, resp. tento převoz by mohl vést ke zbytečné časové prodlevě v léčbě či potenciální ohrožení zdravotního stavu, jak se ukázalo v období pandemie covidu-19. Proto vnikl nový koncept pro ultrazukové vyšetření pomocí přenosného ultrazukového přístroje přímo v místě péče o pacienta, který v anglosaské literatuře dostal název point-of-care ultrasound neboli



prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO, FEAN  
Centrum zdravotnického výzkumu, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita  
skoloudik@email.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(6):412-414

Článek přijat redakcí: 2. 4. 2023

Článek přijat k publikaci: 10. 5. 2023

POCUS (Dietrich et al., 2017; Moore et Copel, 2011). Tento koncept se v posledních letech rozšířil i do neurologie a dostal název Neuro-POCUS (Valaikiene et al., 2022).

## Point-of-care ultrasound v neurosonologii

Neuro-POCUS je definován jako cílené ultrazvukové vyšetření hlavy, krku, orbity anebo muskuloskeletálního systému prováděné u lůžka pacienta nebo tam, kde je pacient pozorován či léčen, za účelem získání rychlé odpovědi na konkrétní klinickou otázku související s neurologickými symptomy v reálném čase v rámci diagnostiky (např. vyšetření na základě symptomů) a léčby, včetně terapeutických podpůrných postupů (např. navádění pomocí ultrazvuku) (Valaikiene et al., 2022).

Vyšetření je prováděno zpravidla mobilním ultrazvukovým přístrojem, který lze dovézt kamkoli, kde se pacient nachází. Díky

pokrokům ve výpočetní technice jsou nyní vysoce kvalitní přenosné ultrazvukové přístroje široce dostupné.

K obecným indikacím Neuro-POCUS patří situace, kdy jsou omezeny možnosti transportu pacienta, pokud potřebujeme rychlejší odpověď na definovanou klinickou otázku, pokud potřebujeme zkrátit dobu vyšetřování, snížit časovou prodlevu u pacientů s akutním onemocněním nebo pokud je potřeba okamžitá změna v managementu pacienta (Dietrich et al., 2017; Moore et Copel, 2011; Valaikiene et al., 2022; Park et al., 2019).

## Jak provádět Neuro-POCUS?

Podobně jako standardní neurosonologické vyšetření by měl Neuro-POCUS vyšetření provádět lékař, který má zkušenosti v klinické neurologii, stejně jako alespoň v dané specifické oblasti neurosonologie, do které spadá příslušná indikace vyšetření. Pro zvýšení vý-

těžnosti vyšetření je potřeba úzká spolupráce všech zúčastněných specialistů, kteří se podílejí na péči o pacienta.

Jelikož indikace Neuro-POCUS vyšetření jsou velmi široké a obsahují více či méně složitější otázky, v jednotlivých případech vyžadují různé úrovně zkušeností sonografisty v neurosonologii. Jednoduché otázky z pohledu neurosonologie dokáže spolehlivě zodpovědět i sonografista s nižší erudicí. U složitějších otázek je pak potřeba přítomnosti zkušeného neurosonografisty. Z těchto důvodů je blízká spolupráce mezi indikujícím lékařem a vyšetřováním provádějícím sonografistou velmi důležitá.

Obecné požadavky u jednotlivých Neuro-POCUS otázek zahrnují vždy minimální teoretické znalosti z dané oblasti, klinické a anamnestické znalosti, technické znalosti včetně potenciální výtěžnosti a přesnosti použité metody a techniky, sonografické dovednosti

Tab. 1. Indikace Neuro-POCUS

| Onemocnění                                   | Indikace  | Potenciální nález  |
|--|---|--|
| <b>Akutní cévní mozková příhoda</b>          | Diagnóza a diferenciální diagnóza cévní mozkové příhody<br>Ověření průchodnosti mozkových tepen<br>Podezření na nitrolební hypertenzi<br>Kontrola hemodynamických změn v mozkových tepnách                        | Detekce tepenného uzávěru nebo stenózy<br>Detekce rekanalizace tepny<br>Detekce reokluze tepny<br>Detekce disekce tepny<br>Detekce mikromebolizace do mozkových tepen<br>Detekce intracerebrálního krvácení<br>Detekce vazospazmů<br>Detekce známek edému mozku a nitrolební hypertenze<br>Detekce hyperperfuze syndromu   |
| <b>Porucha vědomí, bezvědomí</b>             | Zjištění příčiny poruchy vědomí<br>Detekce změny nitrolebního tlaku v průběhu léčby<br>Detekce mozkové smrti  | Detekce okluze bazilární tepny<br>Detekce známek neuroinfekce/vaskulitidy<br>Detekce známek edému mozku a nitrolební hypertenze<br>Detekce známek syndromu zadní reverzibilní encefalopatie/akutní hypertenzní encefalopatie   |
| <b>Bolesti hlavy</b>                         | Zjištění příčiny bolestí hlavy  | Detekce známek migrény<br>Detekce známek reverzibilního cerebrálního vazokonstrikčního syndromu (vazospazmu)<br>Detekce disekce tepen<br>Detekce známek neuroinfekce/vaskulitidy (meningitida, encefalitida)<br>Detekce známek temporální arteriitidy  |
| <b>Kraniotrauma, polytrauma, jiné trauma</b> | Podezření na poranění periferních nervů<br>Podezření na nitrolební hypertenzi   | Detekce intrakraniálních krvácení<br>Detekce hydrocefálu<br>Detekce známek zvýšeného intrakraniálního tlaku<br>Detekce léze periferních nervů  |
| <b>Operace a jiné intervenční výkony</b>     | Monitoring průtoku v mozkových tepnách v průběhu operací s vyšším rizikem peroperační mozkové ischemie<br>Detekce úspěšnosti operačního/intervenčního výkonu<br>Optimalizace cesty provedení intervenčního výkonu | Monitorování změn průtoku krve mozkem (hypoperfuze/hyperfuze)<br>Detekce mikroembolií<br>Detekce reziduálního průtoku u arteriovenózní malformace nebo aneuryzmatu po embolizaci/klipování/coilingu<br>Detekce optimálního místa pro lumbální, venózní a arteriální punkce<br>Optimalizace místa vpichu pro intramuskulární/intraglandulární injekce botulotoxinu<br>Monitoring v průběhu implantace hluboké mozkové stimulace<br>Monitorování šíře komorového systému |
| <b>Jiné</b>                                  | Podezření na abnormální srdeční nebo cévní zkrat  | Detekce pravo-levého zkratu<br>Kvantifikace pravo-levého zkratu včetně reziduálního zkratu<br>Detekce arteriovenózní píštěle<br>Detekce durální píštěle  |

na příslušné úrovni, včetně vyšetření dostatečného počtu pacientů s relevantními, resp. podobnými diagnózami pomocí doporučené sonografické modality.

Neuro-POCUS vyšetření lze v zásadě provádět v jakémkoli prostředí, kde se pacient nachází, a klinický pracovní postup je okamžitě řízen ultrazukovými nálezy v závislosti pouze na velikosti a pohyblivosti ultrazukového přístroje a samotného pacienta. Může být aplikován již při prvním kontaktu s lékařem či záchranářem u pacienta doma, v sanitním voze nebo dokonce ve vrtulníku, u lůžka na urgentním příjmu, na pohotovosti, JIP, iktové jednotce, neurologii, chirurgii nebo jiném nemocničním oddělení, operačním sále, ambulanci nebo dokonce na odlehlejších místech pomocí telemedicíny (Moore et Copel, 2011; Lin, Sanossian et Liebeskind, 2015; Harrer et al., 2012; Herrer et al., 2012; Rubin et al., 2015).

K provedení neuro-POCUS vyšetření je obvykle potřeba přenosný (mobilní) duplexní ultrazukový přístroj, který umožní vyšetření u lůžka v přednemocničním i nemocničním prostředí. Je možné také využít přenosné transkraniální dopplerovské (TCD) přístroje, a to především v případě potřeby monitorování mozkové hemodynamiky, kdy lze s výhodou využít i oboustranné monitorování s použitím helmy, což umožňuje kon-

tinuální monitorování průtokových parametrů či mikroembolizace do mozkových tepen bez asistence sonografisty (Azarpazhooh et Chambers, 2006). Obecné požadavky na sondu a kvalitu zobrazení se neliší od klasického neurosonologického vyšetření.

### Indikace Neuro-POCUS

Neuro-POCUS vyšetření je indikováno zejména v případech, kdy lékař zodpovědný za péči o pacienta potřebuje k diagnostice či léčbě pacienta informace, které může podat ultrazukové vyšetření, ale lékař usoudí, že transport pacienta do ultrazukové laboratoře není proveditelný (např. při intervenčním výkonu) nebo riskantní z důvodu časového zpoždění léčby či intervence u pacientů v nestabilním stavu. Typické indikace Neuro-POCUS vyšetření jsou uvedeny v Tabulce 1. V době pandemie covidu-19 se ukázalo, že další důležitou indikací je snížení rizika šíření infekce nebo snížení rizika nákazy pacienta.

Neurosonografista by měl provést klinicky orientované Neuro-POCUS vyšetření u lůžka pacienta ve vhodné poloze na zádech či jiné vhodné poloze, zezadu zpoza hlavy pacienta nebo z boku pacienta. V závislosti na čase, klinické otázce a potřebách se provádí duplexní sonografické vyšetření krčních cév, očníce, intrakraniálních cév, mozkového pa-

renchymu, muskuloskeletálního systému nebo i jiných tkání (Valaikiene et al., 2022). Obecně platí, že volba rozsahu neurosonologického vyšetření závisí na klinické otázce a stavu pacienta.

V současnosti vytváří pracovní skupina při Evropské akademii neurologie a Evropské neurosonologické společnosti (EAN-ESNCH Neuro-POCUS Working Group) seznam klinických otázek, indikací a protokoly pro Neuro-POCUS vyšetření (Valaikiene et al., 2022). V České republice letos vznikla pod záštitou České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně Mezioborová pracovní skupina v oblasti point-of-care ultrasonografie, která by měla podporovat rozšiřování tohoto konceptu ultrazukové diagnostiky a vytvářet legislativní podmínky u nás.

### Závěr

Neuro-POCUS vyšetření je velmi perspektivní alternativou komplexního neurosonologického vyšetření. Toto vyšetření by mohlo být výhodné především u akutních pacientů na urgentním příjmu, ARO, JIP, iktové jednotce, u infekčních nebo nestabilních pacientů nebo při peroperačním monitorování pacientů. Zatím sice chybí podrobné protokoly vyšetření, ale jsou vytvářeny seznamy klinických otázek a indikací.

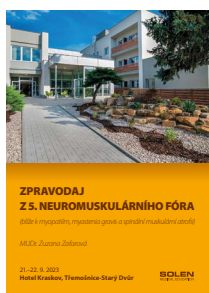
### LITERATURA

1. Azarpazhooh MR, Chambers BR. Clinical application of transcranial Doppler monitoring for embolic signals. *J Clin Neurosci*. 2006;13(8):799-810.
2. Bhargava SK. Principles and Practice of Ultrasonography. London : Jaypee Brothers Medical Publishers, 2020.
3. Dietrich CF, Goudie A, Chiorean L, et al. Point of Care Ultrasound: A WFUMB Position Paper. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(1):49-58.
4. Harrer JU, Eyding J, Ritter M, et al. The potential of neurosonography in neurological emergency and intensive care medicine: monitoring of increased intracranial pressure, bra-

- in death diagnostics, and cerebral autoregulation – part 2. *Ultraschall in Med*. 2012;33(4):320-331.
5. Harrer JU, Eyding J, Ritter M, et al. The potential of neurosonography in neurological emergency and intensive care medicine: basic principles, vascular stroke diagnostics, and monitoring of stroke-specific therapy – Part 1. *Ultraschall in Med*. 2012;33(3):218-232.
6. Lin MP, Sanossian N, Liebeskind DS. Imaging of prehospital stroke therapeutics. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(9):1001-1015.
7. Moore CL, Copel JA. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med*. 2011;364:749-757.

8. Park JS, Cho Y, You Y, et al. Optimal timing to measure optic nerve sheath diameter as a prognostic predictor in post-cardiac arrest patients treated with targeted temperature management. *Resuscitation*. 2019;143:173-179.
9. Rubin MN, Barrett KM, Freeman WD, et al. Teleneurosonology: a novel application of transcranial and carotid ultrasound. *J Stroke Cerebrovasc, Dis*. 2015;24(3):562-565.
10. Valaikiene J, Schlachetzki F, Azevedo E, et al. Point-of-Care Ultrasound in Neurology – Report of the EAN SPN/ESNCH/ERcNsono Neuro-POCUS Working Group. *Ultraschall Med*. 2022;43(4):354-366.

### VĚRNÝM ČTENÁŘŮM



## ZAZNĚLO NA 3. DNECH PRAKTICKÉ NEUROLOGIE 14.–15. 9. 2023

Clarion Congress Hotel Ústí nad Labem

## ZPRAVODAJ Z 5. NEUROMUSKULÁRNÍHO FÓRA 21.–22. 9. 2023

Hotel Kraskov, Třemošnice-Starý Dvůr

# Transkraniální sonografie u Parkinsonovy nemoci

prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO, FEAN, Mgr. Jiří Kozel, Mgr. Patricie Michalčová

Centrum zdravotnického výzkumu, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Transkraniální sonografie je jednou z modalit transkraniálního sonografického vyšetření, které umožňuje zobrazení nitrolebních struktur v ultrazvukovém B-obrazu. Pomocí tohoto vyšetření je možno hodnotit změny echogenity, popř. rozměrů vybraných mozkových struktur, např. substantia nigra, ncl. raphe, ncl. lentiformis, ncl. caudatus, inzuly, mediotemporálního laloku či komorového systému. Díky tomu lze transkraniální sonografii využít jako pomocné vyšetření v diagnostice a diferenciální diagnostice neurodegenerativních a dalších neurologických a psychiatrických onemocnění centrální nervové soustavy. Typickým nálezem u Parkinsonovy nemoci je hyperechogenní substantia nigra s asymetrickým stranovým nálezem. Jelikož lze tento znak detekovat i mnoho desetiletí před samotným rozvojem motorických příznaků Parkinsonovy nemoci, lze toto vyšetření využít i při stanovení rizika rozvoje nemoci, a to především v kombinaci s dalšími testy.

**Klíčová slova:** transkraniální sonografie, ultrazvuk, Parkinsonova nemoc, substantia nigra, neurodegenerativní onemocnění.

## Transcranial sonography in Parkinson's disease

Transcranial sonography is one of the modalities of transcranial sonographic examination, which enables to visualize intracranial structures in ultrasound B Mode. Using this examination, it is possible to evaluate changes in echogenicity or dimensions of selected brain structures, e.g. substantia nigra, ncl. raphe, ncl. lentiformis, ncl. caudate, insula, mediotemporal lobe or ventricular system. Thanks to this, transcranial sonography can be used as an auxiliary examination in the diagnosis and differential diagnosis of neurodegenerative and other neurological and psychiatric diseases of the central nervous system. A typical finding in Parkinson's disease is an asymmetric hyperechogenic substantia nigra. Since this sign can be detected many decades before the development of motor symptoms of Parkinson's disease itself, this examination can also be used to determine the risk of developing the disease, especially in combination with other tests.

**Key words:** transcranial sonography, ultrasound, Parkinson's disease, substantia nigra, neurodegenerative disease.

## Úvod

Transkraniální sonografie (TCS) je jednou z modalit transkraniálního ultrazvukového vyšetření, která využívá k zobrazení a hodnocení intrakraniálních struktur pouze zobrazení v B-obrazu. Při tomto vyšetření jsou využívány, obdobně jako u ostatních modalit transkraniálních vyšetření, místa lebky, kde je kost nejtenčí a dovolí ultrazvukovému svazku o frekvencích blízkých 2 MHz (obvykle v rozmezí 1–5 MHz) proniknout do intrakrania a po odrazu od intrakraniálních struktur dorazit zpět k ultrazvukové sondě. Nejčastěji se využívá transtemporální přístup v oblasti kolem ušního boltce

a transfrontální přístup přes frontální kost. Z obou přístupů můžeme zobrazit intrakraniální struktury v transverzálním a koronárním, resp. sagitálním řezu (Školoudík et al., 2003).

První zmínky o možnosti detekovat intrakraniální patologii v transkraniálním B-obrazu jsou z 90. let 20. století, kdy byly publikovány první práce o možnosti detekce mozkových nádorů, ale také intrakraniálního krvácení či hydrocefalu pomocí TCS, popřípadě transkraniální barevná duplexní sonografie (TCCS) (Becker, Winkler et Bogdahn, 1991). V té době se objevují také práce, které ukázaly možnost detekovat změnu echogenity specifických částí mozku u pacientů

s parkinsonskými příznaky s typickým nálezem hyperechogenní substantia nigra či u pacientů s depresí, kde je typickým nálezem snížení echogenity v oblasti rapheální zóny mozkového kmene (Becker et al., 1995; Becker et al., 1994).

## TCS u neurodegenerativních a psychiatrických onemocnění

V posledních 30 letech dochází k výraznému rozvoji TCS v diagnostice a diferenciální diagnostice různých neurodegenerativních a dalších neurologických a psychiatrických onemocnění (Yilmaz et Berger, 2018). Stále se rozšiřuje výčet intrakraniálních struk-



prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO, FEAN  
Centrum zdravotnického výzkumu, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita  
skoloudik@email.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(6):415–418

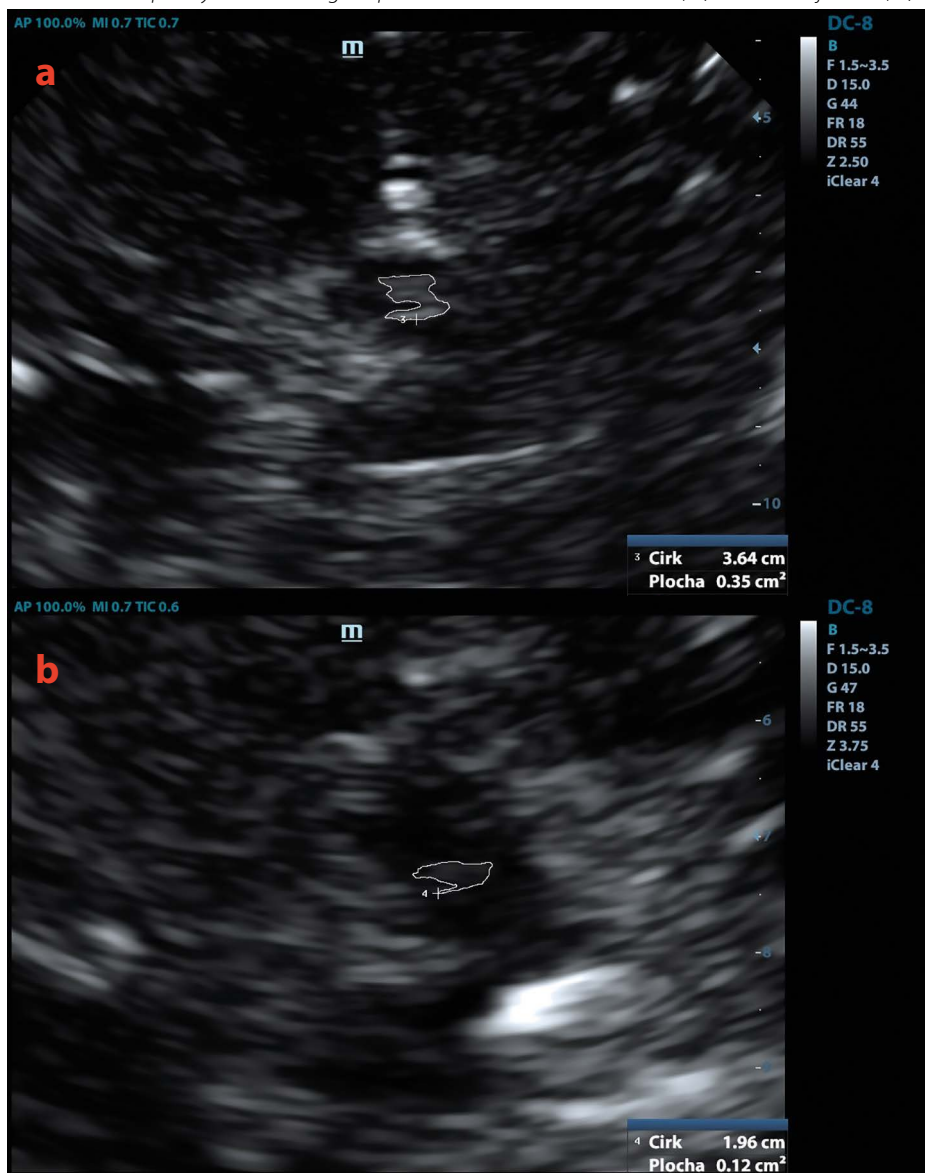
Článek přijat redakcí: 30. 4. 2023

Článek přijat k publikaci: 28. 5. 2023

tur, které lze zobrazit a hodnotit pomocí TCS. K těmto strukturám patří (Yilmaz et Berger, 2018; Mijajlovic, Tsvigoulis et Sternic, 2014):

- Substantia nigra – lehce echogenní struktura v oblasti mesencefala. Hraniční hodnota echogenity je na 90. percentilu echogenity v běžné populaci. Hyperechogenita tohoto jádra s vyskytuje u pacientů s Parkinsonovou nemocí, v menší míře také u pacientů se jinými parkinsonskými syndromy, ale také amyotrofickou laterální sklerózou či jinými neurodegenerativními onemocněními.
- Nuclei raphe – echogenní linie rozdělující pravou a levou část mozkového kmene v pontomesencefalické oblasti. Snížená echogenita je typická pro unipolární depresi.
- Nucleus ruber – nízce echogenní struktura mediálně od subst. nigra.
- Caput nuclei caudati – hypoechogenní struktura dorzálně od frontálního rohu postranní komory. Hyperechogenní caput ncl. caudati lze detekovat u některých neurodegenerativních onemocnění, typicky např. Huntingtonovy chorey.
- Nucleus lentiformis – hypoechogenní struktura dorzálně od caput ncl. caudati. Hyperechogenní caput ncl. caudati lze detekovat u některých neurodegenerativních onemocnění, typicky např. u Wilsonovy nemoci či fokálních dystonií.
- Thalamus – je zobrazitelný jako anechogenní, relativně dobře ohraničená struktura mozku.
- Inzula – je zobrazitelná jako echogenní struktura laterálně od ncl. lentiformis. Zvýšenou echogenitu lze detekovat u některých neurodegenerativních onemocnění, např. Huntingtonovy chorey nebo Wilsonovy nemoci (Školoudík et al., 2020; Kozel et al., 2023).
- Nucleus dentatus – nízce echogenní struktura v mozečkových hemisférách. Zvýšenou echogenitu tohoto jádra lze detekovat u některých typů spinocerebellární ataxie.
- Mediotemporální lalok – anechogenní struktura, která je ohraničena hyperechogenními strukturami subarachnoidál-

**Obr. 1.** Měření plochy substantia nigra u pacienta s Parkinsonovou nemocí (1a) a zdravého jedince (1b)



ních prostor. Atrofie mediotemporálního laloku je detekovatelná pomocí TCS u Alzheimerovy nemoci.

- Cerebrální a cerebellární bílá hmota – je zobrazitelná jako anechogenní struktury. Hyperechogenity zde tvoří např. lakunární infarkty či některé nádory mozku.
- Komorový systém (III., IV. a postranní komory – frontální a okcipitální rohy) – dobře ohraničené struktury s anechogenním mozkomíšním mokem. Pomocí TCS lze měřit šíři komorového systému a detekovat hydrocefalus. Pomocí „shake“ testu lze odlišit normotenzní a hypertenzní hydrocefalus.

### TCS v diagnostice Parkinsonovy nemoci

Typickým nálezem u pacientů s Parkinsonovou nemocí je hyperechogenní substantia

nigra (Walter et Školoudík, 2014; Ressner et al., 2007). Tato změna echogenity lze prakticky měřit dvěma způsoby. Běžnější je hodnocení plochy hyperechogenní oblasti planimetricky (Obr. 1). Hraniční hodnota normy je závislá od typu a nastavení přístroje a také metodiky měření sonografistou. Dle publikovaných studií se tato hraniční hodnota obvykle pohybuje mezi 0,20 a 0,25 cm<sup>2</sup>. Díky tomu je potřeba, aby si každá laboratoř vytvořila vlastní hraniční hodnotu, a to výpočtem 90. percentilu této hyperechogenní plochy u běžné populace. Typickým nálezem u Parkinsonovy nemoci, který lze využít v diferenciální diagnostice jiných parkinsonských syndromů, je asymetrie hyperechogenní plochy minimálně 15 % (Kozel et al., 2023). Druhou možností hodnocení echogenity substantia nigra je srovnání její echogenity s okolními strukturami (Ressner et al., 2007; Školoudík et al., 2007).

Nález asymetricky hyperechogenní substantia nigra má vysokou senzitivitu i specifitu (obě okolo 85–90 %) při odlišení pacientů s Parkinsonovou nemocí od zdravých jedinců nebo pacientů s esenciálním třesem (Heim et al., 2022; Bor-Seng-Shu et al., 2019). Nicméně při diferenciální diagnostice mezi pacienty s Parkinsonovou nemocí a jiným parkinsonským syndromem či jiným neurodegenerativním onemocněním je výtěžnost tohoto znaku na TCS menší (senzitivita 85 %, specifita 71 %) a v praxi tím méně použitelná (Mei et al., 2021). Avšak zde si můžeme pomoci vyšetřením patologií jiných oblastí mozku.

Pro progresivní supranukleární paralýzu (PSP) je typickým nálezem hyperechogenní ncl. lentiformis a rozšíření III. komory, přičemž hyperechogenní substantia nigra je sice častější než v běžné populaci, avšak méně častá ve srovnání s pacienty s Parkinsonovou nemocí (14 % u Richardsonova syndromu, 73 % u PSP parkinsonismu). U pacientů s mnohočetnou systémovou atrofií (MSA) je také častěji detekovatelná hyperechogenní substantia nigra než v běžné populaci (až u 40 %), avšak typickým příznakem je zde hyperechogenní ncl. lentiformis (67–75 %) a normální šíře komorového systému. U pacientů s kortikobazální degenerací můžeme často kromě hyperechogenní substantia nigra nalézt také hyperechogenní ncl. lentiformis či caput ncl. caudati. Pro Lewy body disease je pak typický symetrický nález hyperechogenní substantia nigra. Také u vaskulárního parkinsonismu je častěji detekovatelná substantia nigra než u běžné populace (10–50 %), avšak zde je typickým nálezem patologie v intrakraniálních tepnách (např. zvýšený rezistenční a pulzatilní index v a. cerebri media, stenózy či okluze tepen) (Yilmaz et Berg, 2018; Mijajlović, Tsvigoulis et Sternic, 2014; Walter et Školoudík, 2014; Bártová et al., 2008; Berg, Godau et Walter, 2008).

Výše uvedené nálezy z mnoha studií ukazují, že TCS má určitý potenciál stát se pomocným vyšetřením v diagnostice a diferenciální diagnostice pacientů s parkinsonskými příznaky, nicméně je potřeba zdůraznit, že je nutno při

TCS vyšetření vyhodnotit nálezy na všech zmíněných intrakraniálních strukturách, nejen na substantia nigra, a nález korelovat s klinickým neurologickým nálezem u pacienta a dalšími vyšetřeními (Postupma et al., 2015). Pro objektivní hodnocení, které je méně závislé na zkušenosti sonografisty, je vhodné využít program využívající digitální analýzu obrazu (Školoudík et al., 2014).

### Možnosti využití TCS v pre-motorickém stadiu PN a pacientů se zvýšeným rizikem rozvoje PN

V posledních letech se objevuje stále více prací zabývajících se možnostmi diagnostiky Parkinsonovy nemoci již v pre-motorickém stadiu, resp. stanovením rizika rozvoje Parkinsonovy nemoci u rizikové populace, např. přímých rodinných příslušníků pacienta s Parkinsonovou nemocí. Z tohoto pohledu bylo studováno i využití transkranální sonografie. Jelikož nález hyperechogenní substantia nigra je detekovatelný mnoho let až desetiletí před prvními příznaky Parkinsonovy nemoci, je otázka, zda tento nález není spíše rizikovým faktorem vzniku této nemoci než jeho diagnostickým markerem. Dopusud studie zabývajících se změnami v oblasti substantia nigra v průběhu let nepřinesly jednoznačný výsledek. Některé studie naznačují, že v průběhu Parkinsonovy nemoci dochází k nárůstu echogenity v oblasti substantia nigra, nicméně mnohé studie toto nepotvrdily (Behnke et al., 2013; Toomsoo et al., 2019). Navíc v dětství a dospívání dochází pravděpodobně ke změnám echogenity substantia nigra, resp. k jejímu snížení, avšak dosud není jasné, zda je tato změna způsobena změnou v samotném jádře, nebo jen snížením prostupnosti kalvy pro ultrazvukové vlny v průběhu dospívání. Zde je potřeba vyčkat výsledků dalších studií. Nicméně po 20. roce věku se zdá být nález echogenity substantia nigra již stabilní a lze jej tedy využít jako marker rizika rozvoje Parkinsonovy nemoci (Heinzel et al., 2019).

Dle recentních kritérií pro diagnostiku prodromálního stadia Parkinsonovy nemoci (Heinzel et al., 2019) je TCS vyšetření doporučeno v diagnostickém algoritmu spolu s dalším vyšetřením rizikových a prodromálních markerů. TCS vyšetření je zde zařazeno k vyšetření rizikových faktorů, v případě pozitivního nálezu se zvyšuje riziko rozvoje Parkinsonovy nemoci (likelihood ratio) 3,4x. Nález normální echogenity substantia nigra naopak snižuje riziko rozvoje Parkinsonovy nemoci s mírou pravděpodobnosti jen 0,38.

V současnosti v rámci projektu Národní ústav pro neurologický výzkum je testováno využití TCS vyšetření spolu s biochemickým a genetickým vyšetřením, vyšetřením čichu, neurologickým vyšetřením včetně vyšetření kognitivních a exekutivních funkcí v predikci rizika rozvoje Parkinsonovy nemoci v rizikové populaci, především u lidí s pozitivní rodinnou anamnézou. Cílem je vytvořit baterii rychlých a finančně nenáročných testů, jejichž výsledkem by byl algoritmus stanovující individuální riziko rozvoje Parkinsonovy nemoci.

### Závěr

Transkranální sonografie je levné, neinvazivní vyšetření, které umožňuje detekovat a hodnotit změny vybraných intrakraniálních struktur. Toto vyšetření lze využít jako pomocné vyšetření v diagnostice a diferenciální diagnostice pacientů s parkinsonskými příznaky či příznaky jiných neurodegenerativních onemocnění. V poslední době se testuje také možnost využití tohoto vyšetření při stanovení rizika rozvoje Parkinsonovy nemoci v rizikové populaci nebo u pacientů v prodromálním stadiu této nemoci, a to především v kombinaci s dalšími testy a vyšetřovacími metodami.

*Podpořeno projektem Národní ústav pro neurologický výzkum (Program EXCELES, ID: LX22NPO5107), financováno Evropskou unií – Next Generation EU.*

### LITERATURA

1. Bártová P, Školoudík D, Bar M, et al. Transcranial sonography in movement disorders. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2008;152(2):251-8. doi: 10.5507/bp.2008.039.
2. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, et al. Degeneration of

substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology.* 1995;45(1):182-4. doi: 10.1212/wnl.45.1.182.

3. Becker G, Struck M, Bogdahn U, Becker T. Echogenicity of the brainstem raphe in patients with major depressive

ssion. *Psychiatry Res.* 1994;55(2):75-84. doi: 10.1016/0925-4927(94)90002-7.

4. Becker G, Winkler J, Bogdahn U. Die transkraniale farb-kodierte Real-Time-Sonographie des Erwachsenen. Teil 2: Zerebrale Blutungen und Tumoren [Transcranial color-coded

## HLAVNÍ TÉMA

TRANSKRANIÁLNÍ SONOGRAFIE U PARKINSONOVY NEMOCI

real time sonography in adults. Part 2: Cerebral hemorrhage and tumors]. *Ultraschall Med.* 1991;12(5):211-7. doi: 10.1055/s-2007-1005932.

5. Behnke S, Runkel A, Kassir HA, et al. Long-term course of substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(4):455-9. doi: 10.1002/mds.25193.

6. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol.* 2008;7(11):1044-55. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70239-4.

7. Bor-Seng-Shu E, Paschoal FM, Almeida KJ, et al. Transcranial brain sonography for Parkinsonian syndromes. *J Neurosurg Sci.* 2019;63(4):441-449. doi: 10.23736/S0390-5616.19.04696-4.

8. Heim B, Peball M, Hammermeister J, et al. Differentiating Parkinson's Disease from Essential Tremor Using Transcranial Sonography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Parkinsons, Dis.* 2022;12(4):1115-1123. doi: 10.3233/JPD-213012.

9. Heinzel S, Berg D, Gasser T, et al.; MDS Task Force on the Definition of Parkinson's Disease. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019;34(10):1464-1470. doi: 10.1002/mds.27802.

10. Kozel J, Školoudík D, Rössner P, et al. Echogenicity of Brain Structures in Huntington's Disease Patients evaluated by Tran-

scranial Sonography—Magnetic Resonance Fusion Imaging using Virtual Navigator and Digital Image Analysis. *Ultraschall Med.* 2023; in press.

11. Mei YL, Yang J, Wu ZR, et al. Transcranial Sonography of the Substantia Nigra for the Differential Diagnosis of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders: A Meta-Analysis. *Parkinsons, Dis.* 2021 30;2021:8891874. doi: 10.1155/2021/8891874.

12. Mijajlovic MD, Tsvigoulis G, Sternic N. Transcranial brain parenchymal sonography in neurodegenerative and psychiatric diseases. *J Ultrasound Med.* 2014;33(12):2061-8. doi: 10.7863/ultra.33.12.2061.

13. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424.

14. Rössner P, Školoudík D, Hlustík P, et al. Hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Neuroimaging.* 2007;17(2):164-7. doi: 10.1111/j.1552-6569.2007.00114.x.

15. Školoudík D, Fadrná T, Bártová P, et al. Reproducibility of sonographic measurement of the substantia nigra. *Ultrasound Med Biol.* 2007;33(9):1347-52. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2007.03.013.

16. Školoudík D, Jelínková M, Blahuta J, et al. Transcranial sonography of the substantia nigra: digital image analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(12):2273-8. doi: 10.3174/ajnr.A4049.

17. Školoudík D, Mašková J, Dušek P, et al. Digitized Image Analysis of Insula Echogenicity Detected by TCS-MR Fusion Imaging in Wilson's and Early-Onset Parkinson's Diseases. *Ultrasound Med Biol.* 2020;46(3):842-848. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.12.013.

18. Školoudík D, Škoda O, Bar M, et al. *Neurosonologie*. Praha: Galen, 2003.

19. Toomsoo T, Liepelt-Scarfone I, Berg D, et al. Effect of Age on Substantia Nigra Hyper-echogenicity in Parkinson's Disease Patients and Healthy Controls. *Ultrasound Med Biol.* 2019;45(1):122-128. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.09.018.

20. Walter U, Školoudík D. Transcranial sonography (TCS) of brain parenchyma in movement disorders: quality standards, diagnostic applications and novel technologies. *Ultraschall Med.* 2014;35(4):322-31. doi: 10.1055/s-0033-1356415.

21. Yilmaz R, Berg D. Transcranial B-Mode Sonography in Movement Disorders. *Int Rev Neurobiol.* 2018;143:179-212. doi: 10.1016/bs.irm.2018.10.008.

## ON-LINE KURZ

# On-line kurz pro praktické neurology 2023

### PŘEDNÁŠKY

- **Bezpečnost vysoce účinných DMD v léčbě RS** – doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D.
- **Postavení selektivní imunorekonstituce v léčbě relabující RS**  
prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.
- **Glymfatický systém CNS aneb lekce z neurobiologie na AAN 2022**  
MUDr. Jana Lízrová Preiningerová, Ph.D.
- **Poruchy chůze ve stáří** – MUDr. Hana Brožová, Ph.D.
- **Změny kognice ve stáří: jak poznat, že stárneme normálně, a jak stárnout úspěšně** – doc. MUDr. Martin Vyhňálek, Ph.D.
- **Závratě a posturální instabilita ve stáří** – MUDr. Jiří Polívka, CSc., MUDr. Pavel Potužník, Ph.D., Ing. Jiří Polívka, Ph.D.

### ODBORNÝ GARANT:

prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.  
Neurologická klinika, FN Olomouc

POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.

POČET  
KREDITŮ **2**

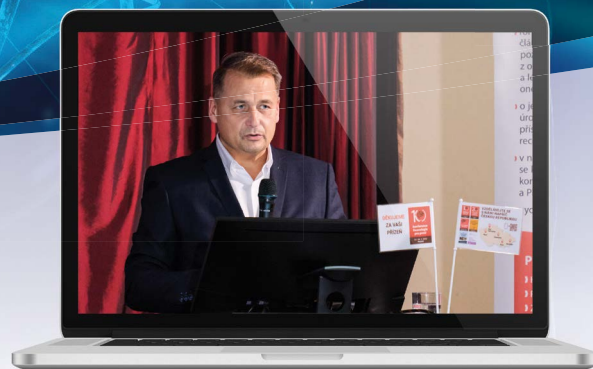
Registrace  
**ZDARMA**

### TERMÍN

červen 2023  
až květen 2024  
dostupný na  
[online.solen.cz](https://online.solen.cz)

ZLATÝ  
PARTNER

**MERCK**





# 11. konference Neurologie pro praxi

31. 1. – 1. 2. 2024  
PLZEŇ

## AKREDITACE

- Účast bude v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena kredity pro lékaře

## PREZIDENTI AKCE

- MUDr. Jiří Polívka, CSc.
- doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

## REGISTRAČNÍ POPLATEK

- od 1. 12. 2023: **2 400 Kč**
- při registraci na místě: **2 700 Kč**
- **25% sleva** pro lékaře do 35 let

## POŘADATEL A KONTAKT

- Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Neurologickou klinikou LF UK a FN Plzeň
- Mgr. Marta Boučková  
tel. 770 194 701, bouckova@solen.cz

Registrace a další informace na  
**www.neuplzen.cz**



www.visitplzen.eu

**Místo konání: Parkhotel Congress Center Plzeň,  
U Borského parku 31, Plzeň**

## STŘEDA 31. 1. 2024

### 9.00 Slavnostní zahájení

MUDr. Jiří Polívka, CSc., doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

### Demence

odborný garant prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D., FEAN

- **Krev a likvor jako okno do patofyziologie Alzheimerovy nemoci** – RNDr. Mgr. Kateřina Veverová, Ph.D.
- **Diagnostická kritéria Alzheimerovy nemoci a PET** – MUDr. Jiří Cerman, Ph.D.
- **Neuropsychiatrické symptomy demence – terapeutické přístupy** – MUDr. Vanda Franková
- **Novinky v léčbě kognice a soběstačnosti u Alzheimerovy nemoci** – prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.

### Křest knihy Ambler J., Potužník P., Polívka J.: **Základy neurologie**,

8. vydání a vzpomínka na prof. MUDr. Zdeňka Amblera, DrSc.

### Křest knihy Štětkařové I. a kol.: **Spinální neurologie**,

2. rozšířené vydání

### „Nové autoimunity“ v neurologii

odborná garantka prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA, FEAN

- **Nežádoucí účinky nádorové imunoterapie** – prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA, FEAN
- **CIS – chronická zánětlivá senzitivní polyradikulopatie** – MUDr. Pavel Potužník, Ph.D.

### Diagnostické metody up-to-date

odborný garant MUDr. Pavel Kunc, Ph.D.

- **Elektromyografie** – MUDr. Pavel Kunc, Ph.D.
- **Likvor** – MUDr. Klára Bořecká, Ph.D.
- **Neurosonologie** – MUDr. Jiří Neumann, FESO

### Status epilepticus

odborný garant prof. MUDr. Petr Marušič, Ph.D.

- **Konvulzivní status epilepticus a iniciační léčba** – prof. MUDr. Petr Marušič, Ph.D.
- **Nekonvulzivní status epilepticus a léčba** – MUDr. David Krýsl, Ph.D.
- **Refrakterní a superrefrakterní status epilepticus a léčba** – MUDr. Hana Vacovská, Ph.D.

### Neurologie, zákony a právo

JUDr. Jaroslav Svejkovský

### 18.30 Závěr odborného programu prvního dne konference

## ČTVRTEK 1. 2. 2024

### 9.00 Začátek odborného programu

#### Autoimunitní nervosvalová onemocnění

odborný garant doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

- **AIDP, CIDP – nové doporučené postupy** – doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
- **Myasthenia gravis, novinky v léčbě** – MUDr. Jakub Vejskal
- **Paraneoplastické syndromy** – MUDr. Pavel Potužník, Ph.D.

#### Vzácná onemocnění motoneuronu a diferenciální diagnostika

odborný garant MUDr. Pavel Potužník, Ph.D.

- **Millsův syndrom** – MUDr. Tomáš Bauer, MUDr. Tomáš Božovský, MUDr. Pavel Potužník, Ph.D.
- **Pátrání po pravdě aneb skrytý příběh dětské mozkové obrny** – MUDr. Pavel Kunc, Ph.D., MUDr. Pavlína Hemerková
- **Diagnostické peripetie u nemocného s dysfagií a dysfonií** – MUDr. Pavlína Hemerková, MUDr. Olga Hübschová, MUDr. Hana Matulová, MUDr. Pavel Kunc, Ph.D.

#### Soutěžní blok kazuistik

odborní garanti MUDr. Jiří Polívka, CSc., doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

- Témata budou doplněna.

### 13.30 Závěr konference

# Ultrasonografická diagnostika subklaviálního steal syndromu a její využití

MUDr. Ondřej Škoda, Ph.D., FESO

Neurologické oddělení, Nemocnice Jihlava, p. o., Jihlava

Neurologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Barevná duplexní sonografie je dostupnou a přesnou zobrazovací metodou pro diagnostiku subklaviálního steal syndromu ve všech fázích jeho rozvoje, stejně tak i pro detekci stenóz a okluzí a. subclavia nebo truncus brachiocephalicus, které vznik stealu způsobují. V přehledném článku předkládám postup vyšetření stenotických procesů podklíčkových tepen a brachiocefalického kmene, posouzení stupně stealu a vyhodnocení kolaterálních zdrojů, kterými je zásobeno povodí postižené a. subclavia, včetně předpokládaných dopadů na cévní zásobení mozku. V závěru článku je zmíněno i praktické využití těchto nálezů pro rozhodování o léčebných možnostech u vybraných skupin pacientů.

**Klíčová slova:** subklaviální steal, stenózy a okluze a. subclavia, barevná duplexní sonografie, klasifikace, vertebrobasilární ischemická CMP.

## Ultrasonographic diagnostics of the subclavian steal syndrome and their practical use

Color duplex sonography is a suitable and accurate imaging method for the diagnostics of the subclavian steal syndrome in all its hemodynamic degrees, as well as for the detection of stenoses or occlusions of the subclavian and anonymous artery. In this overview article I describe methodology of examination of the subclavian and brachiocephalic arterial stenoses, classification of the steal degrees and assessment of all collateral resources, which are involved in blood supply of the impaired subclavian artery region, including supposed impact for the brain blood perfusion. In the final part of this article some aspects of practical use are mentioned, which may be important for decision making process concerning therapeutic possibilities in selected groups of patients.

**Key words:** subclavian steal, subclavian artery stenosis or occlusion, color duplex sonography, evaluation, vertebrobasilar ischemic stroke.

## Subklaviální steal – úvod

Názvem subklaviální steal je již více než půl století označován specifický typ kolaterálního oběhu, který poprvé popsal Ital L. Contorni v roce 1960 na angiografických snímcích. Jedná se o postupně narůstající změny hemodynamiky v krčních větvích podklíčkové tepny – AS (z nichž nejvíce nás zajímá a. vertebralis – AV), jejichž příčinou je těžká stenóza nebo okluze AS v jejím proximálním úseku (před odstupem AV), případně truncus brachiocephalicus (TB). S narůstající

cím stupněm této stenózy dochází postupně k poklesu průtoku AV kranialním směrem a následně až k obrácení toku kaudálním směrem (Ackermann Diener et Dichgans, 1987; Ackermann, Diener et Seboldt, 1988). Změněný charakter hemodynamické křivky, případně i obrácený směr toku ovšem mívají i ostatní krční větve a. subclavia a změny průtokových parametrů mohou být patrné i na řadě dalších tepen, které se mohou stát součástí rozsáhlé kolaterální sítě. Podmínkou diagnózy steal syndromu

je proto vždy potvrzení hemodynamicky významné stenózy (> 60 %) či okluze v proximálním úseku AS nebo TB (Bar, Škoda et Školoudík, 2002; Škoda, Bar et Školoudík, 2002; Školoudík et al., 2003).

Jak jsem již zmínil, poprvé byl steal popsán na základě angiografického vyšetření větví aortálního oblouku, nicméně v dnešní době využíváme přednostně neinvazivních či miniinvazivních metodik pro skrínig, klasifikaci a longitudinální sledování patologických změn na všech magistrálních



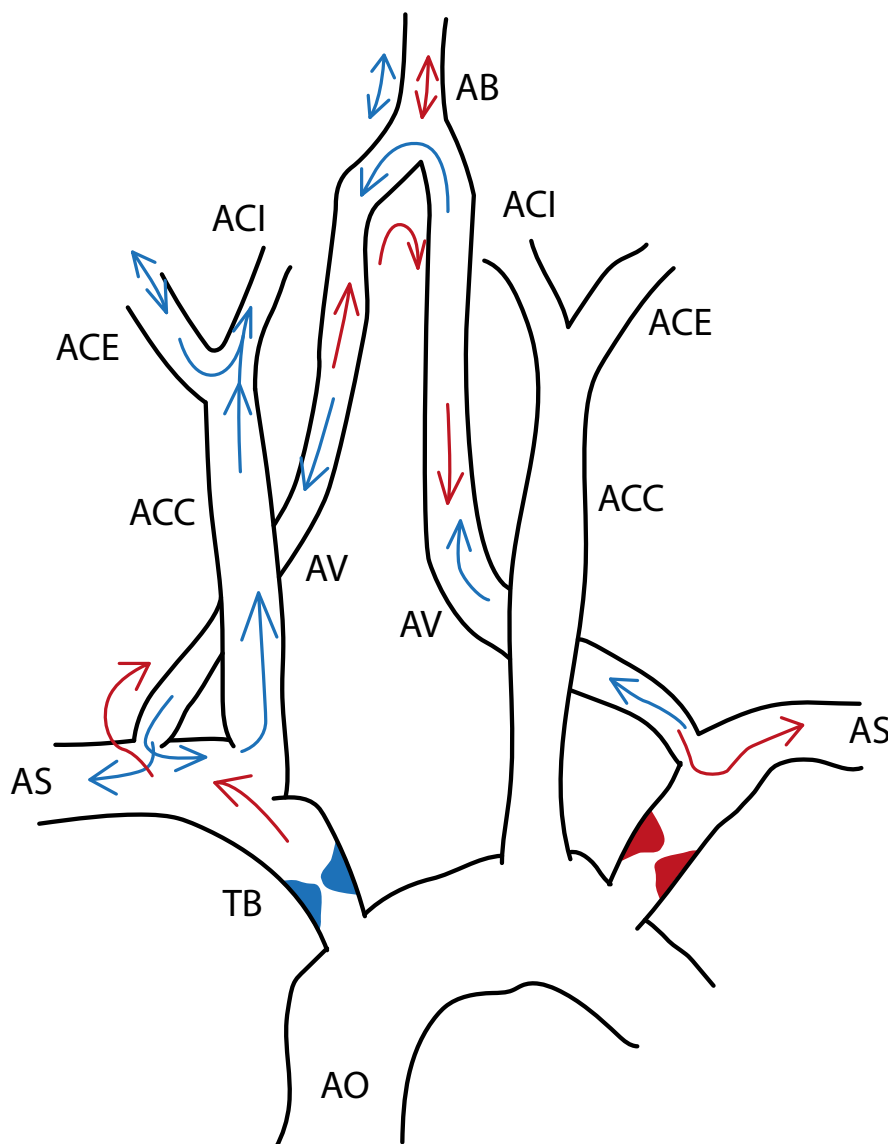
MUDr. Ondřej Škoda, Ph.D., FESO  
Neurologické oddělení, Nemocnice Jihlava, p. o.  
Neurologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha  
skodao@nemji.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(6):420-425

Článek přijat redakcí: 30. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 18. 5. 2023

**Obr. 1.** Schéma kolaterálních cest stealu při stenóze levé a. subclavia (červeně) a truncus brachiocephalicus (modře)



tepnách, které se podílejí na zásobení mozku, tedy barevné duplexní sonografie (CDS), CT a MR angiografie (CTA, MRA) – zejména ve vertebrobazilárním povodí je velmi výhodná jejich kombinace, která umožňuje zužitkovat výhody a eliminovat nevýhody jednotlivých metodik (u CTA případně MRA je zpravidla uváděna o něco vyšší senzitivita pro detekci stenóz AS a AV, zatímco CDS dosahuje vyšší specifity a jako jediná má i fyziologický aspekt se schopností hodnotit průtoky v systolické i diastolické fázi). V případě stealu je v některých fázích jeho rozvoje (s periodickými změnami směru toku v AV v průběhu srdečního cyklu) CDS jedinou diagnostickou metodou, schopnou přesného vyhodnocení průtokových poměrů v AV a také k posouzení podílu jednotlivých kolaterál na zásobení povodí

stenotické AS (Rautenberg et Hennerici, 1988; Škoda et Dvořáková, 2003; Školoudík, Škoda et Bar, 2003).

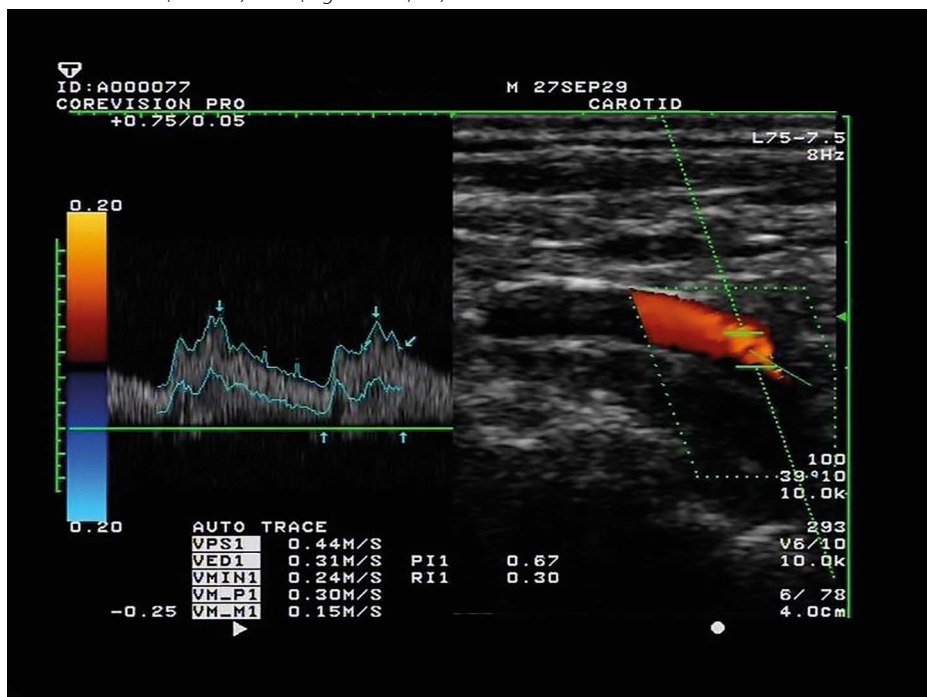
V dalších částech článku uvádím stručný popis anatomických předpokladů pro vytvoření kolaterální sítě v oblasti krčního úseku AS, dále přehled nejčastějších variant stealu při obstrukci AS a TB, včetně jeho zásobujících tepen. Poté jsou vysvětleny základní principy detekce a klasifikace změn průtoků v AV pomocí CDS v jednotlivých fázích rozvoje stealu a rovněž postup ultrasonografické diagnostiky samotných stenóz a okluzí AS a TB. Nakonec bude stručně probrán klinický význam subklaviálního stealu v obecné rovině a také v některých specifických případech, především v kombinaci s vybranými komorbiditami, kdy může vyžadovat další speciální diagnostické, případně i terapeutické postupy.

## Anatomické předpoklady a patofyziologické principy subklaviálního stealu

TB je první arteriální kmen, odstupující z aortálního oblouku zprava. Po odstupu směřuje kraniolaterálně a dosahuje zpravidla do oblasti pravého sternoklavikulárního kloubu, jeho délka je cca 2–3 cm. Dále se dělí na pravou AS a pravou arteria carotis communis (ACC). Druhou arterií, odstupující z aortálního oblouku, je levá ACC, třetí pak levá AS. Obě AS směřují kraniolaterálně do oblasti fissura scalenorum a dále laterálním směrem do axily, kde přechází do a. axilaris. V krčním úseku odstupuje z AS několik větví – kraniálním směrem arteria vertebralis (AV), kaudálním arteria thoracica interna. O něco distálněji pak odstupují truncus thyrocervicalis kraniálním a truncus costocervicalis (s větví arteria intercostalis suprema) dorzokaudálním směrem. Všechny tyto větve mohou za patologických okolností vytvářet rozsáhlou kolaterální síť, způsobíliou nahradit výpadek průtoku do povodí a. axilaris, resp. a. brachialis v případě stenózy či uzávěru TB nebo AS před jejich odstupem.

V závislosti na závažnosti subklaviální obstrukce i na dalších anatomických okolnostech (funkční zdatnosti a průchodnosti jednotlivých tepen) vzniká jeden či více kolaterálních okruhů, zpravidla s vícezdrojovým zásobením, jehož cílovou oblastí je periferní povodí postižené podklíčkové tepny. K nejvýraznějším změnám průtoku přitom zpravidla dochází v ipsilaterální a. vertebralis, která má většinou předpoklady stát se nejvydatnější kolaterálou. Podle zdrojové oblasti, která celý tento kolaterální oběh zásobuje, rozlišujeme čistě vertebrální steal syndrom („vertebro-vertebral crossover“), kdy zdrojem kolaterálního průtoku je druhostranná a. vertebralis cestou vertebrobazilární junkce, nebo bazilární steal syndrom („carotido-basilar crossover“), kdy zdrojem kolaterálního průtoku se stávají částečně nebo plně obě karotická povodí prostřednictvím Willisova okruhu a obráceného toku v bazilární tepně (Obr. 1). V různém poměru se ovšem mohou zapojit i další kolaterály v krční oblasti prostřednictvím spojek s a. vertebralis v meziobratlových prostorech, nebo prostřednictvím ostatních krčních větví a. subclavia (Ackermann, Diener

Obr. 2. Presteal (latentní) steal (segment V1, AV)



Obr. 3. Kyvadlový (alternující) steal (segment V1, AV)



et Dichgans, 1987; Bornstein et Norris, 1986; Frima-Verhoeven, 1992).

V případě těžké stenózy nebo uzávěru TB (někdy je označován také jako arteria anonyma) je kromě pravé AS sníženo i plnění pravostranné ACC a jejích větví. Proto bývá vzniklý kolaterální okruh ještě rozsáhlejší a mimo jiné zahrnuje i možnost plnění pravé ACI z pravé ACE (ve které může být rovněž obrácený tok) cestou karotické bifurkace (Obr. 1).

Z hemodynamického hlediska je většina větví AS (kromě AV) tepnami rezistenčního

typu, které zásobují periferní svaly a tkáň, případně žlázový parenchym gl. thyroidea v krční oblasti. Pouze AV a případně i karotické tepny (uvažujeme-li varianty stealu při uzávěru TB) jsou tepnami s kontinuálním typem průtoku, které zásobují centrální nervový systém a v jejichž cílových povodích se nalézají arterioly schopné aktivně měnit periferní rezistenci (tzv. funkční vazomotorika) a v případě snížení plicního tlaku tak zachovávat konstantní perfuzi mozkové tkáň. Za patologických okolností si tímto mechanismem

mozek zajišťuje přednostní krevní zásobení a představa „krádeže“ toku do povodí stenotické AS je proto stěží obhajitelná. Jde spíše o „nabídku“ náhradního zásobení kolaterální cestou, při které je krevní zásobení mozku stále dostatečné, pouze se nepochybně snižuje jeho rezervní kapacita a také se mohou měnit některá fyziologická povodí vzhledem k možnému obrácení toku v AV, ACE, bazilárním kmeni apod. Tyto skutečnosti potvrzují hemodynamické nálezy při transkraniálním sonografickém vyšetření pacientů se subklaviálním stealem a dále i obvyklý klinicky asymptomatický průběh stealu u většiny nemocných, pokud nedojde k nadměrné fyzické zátěži, oběhovým či dalším komplikacím (Bornstein et Norris, 1986; Škoda et Dvořáková, 2003).

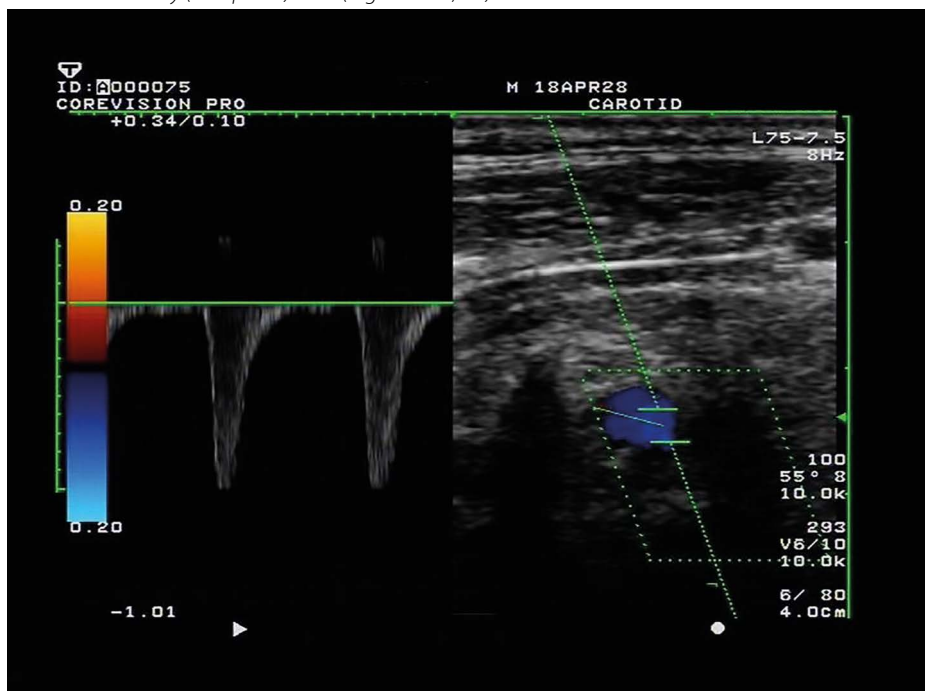
### Ultrazvukové vyšetření a klasifikace stupňů subklaviálního stealu dle hemodynamiky

Jak již bylo zmíněno, nejčastější a zároveň nejvydatnější kolaterální cestou pro náhradní zásobení povodí stenotické či obliterované podklíčkové tepny je AV. Detekce a klasifikace změn hemodynamiky v rámci rozvoje subklaviálního stealu je nejlepší ze segmentů V1 (proximálně od vstupu AV do foramen transversarium obratle C6), nebo V2 (mezi příčnými výběžky krčních obratlů).

Podle zjištěných změn průtokové křivky v a. vertebralis rozlišujeme následující stupně steal syndromu (Bar, Škoda et Školoudík, 2002; Školoudík et al., 2003):

1. Presteal (latentní steal) – v pulzním dopplerovském modu je patrná systolická decelerace průtoku AV s oploštěním vrcholu systolické fáze křivky, postupně se objevuje rozštěpení systoly na 2 vrcholky, respektive systolický propad rychlosti průtoku (ve tvaru mističky či zářezu), s celkovým snížením pulzatilního indexu. Ve všech částech hemodynamické křivky je však nadále zachován průtok kraniálním směrem (Obr. 2).
2. Kyvadlový (nekompletní, alternující) steal – nalezáme již závažnější narušení hemodynamiky v AV, s pravidelnými změnami směru toku v průběhu srdečního cyklu, kdy detekujeme retrográdní

Obr. 4. Rozvinutý (kompletní) steal (segment V2, AV)



(kraniofugální) průtok v systole, zatímco tok v diastole zůstává ještě zachován v původním kranialním směru. Na hemodynamické křivce lze pozorovat po krátkém vzestupu systolické rychlosti výrazný zpětný propad průtoku kaudálním směrem (pod nulovou linií). Diastolická část křivky má však stále ještě zachovaný kontinuální průtok kranialním směrem (Obr. 3). Naměřený index pulzatility (PI) stoupá. V barevném dopplerovském modu (CFM) lze sledovat periodickou změnu barev červená/modrá v souladu s kyvadlovým obrácením směru toku. Tento stupeň stealu je komplikovaný pro vyšetření a. vertebralis jinými radiologickými metodami – na CTA nebo angiografii se průnik kontrastu do a. vertebralis zobrazuje jen minimálně nebo vůbec. Ultrazvukové vyšetření je proto v této kategorii stealu unikátní metodou, umožňující diagnostiku i další sledování vývoje průtoků, zároveň i vhodnou pro vyloučení dalších patologických nálezů v samotné AV.

3. Rozvinutý (kompletní, manifestní) steal – je nejpokročilejším stupněm, s nálezem retrográdního průtoku v a. vertebralis (kaudálním směrem) v systole i diastole (Obr. 4). Průtoková křivka zároveň získává rezistenční charakter, protože v cílovém povodí podklíčkové tepny zasahuje převážně svalstvo a ostatní tkáň horní končetiny. Systolická část průtokové křivky je proto

štíhlejší a vyšší, v diastole jsou zpravidla nízké průtokové rychlosti (někdy až blízké k nulovému toku).

Při kyvadlovém a kompletním stealu již zřetelně najdeme i související změny průtokové křivky ve všech zásobujících tepnách: V druhostranné AV dochází ke zvýšení průtokových rychlostí především v systole a zároveň ke zvýšení pulzatility (jde-li převážně o vertebro-vertebrální typ kolaterál). V bazilární tepně při transkranialním ultrazvukovém vyšetření (subokcipitálním přístupem) můžeme zjistit snížení rychlostí až obrácení směru toku s možností všech stupňů „stealového toku“, obdobně jako v AV (jde-li o karotido-bazilární typ kolateralizace). Při úspěšném zobrazení dalších krčních větví AS (především truncus thyreocervicalis) můžeme detekovat různý stupeň stealových změn hemodynamiky i v těchto tepnách – především v případě, že se jedná o pacienta s hypoplazií, stenózou nebo okluzí AV, protože pak se kolaterální průtoky realizují ve větší míře přes tyto tepenné větve. Při stenóze nebo uzávěru truncus brachiocephalicus patří do obrazu stealových průtokových změn i snížení a oploštění systolické části průtokové křivky v pravostranné ACC a ACI, ke kterým může přibýt i obrácení směru průtoku pravé ACE, jež je další možnou kolaterálou pro krevní zásobení pravé ACI přes karotickou bifurkaci.

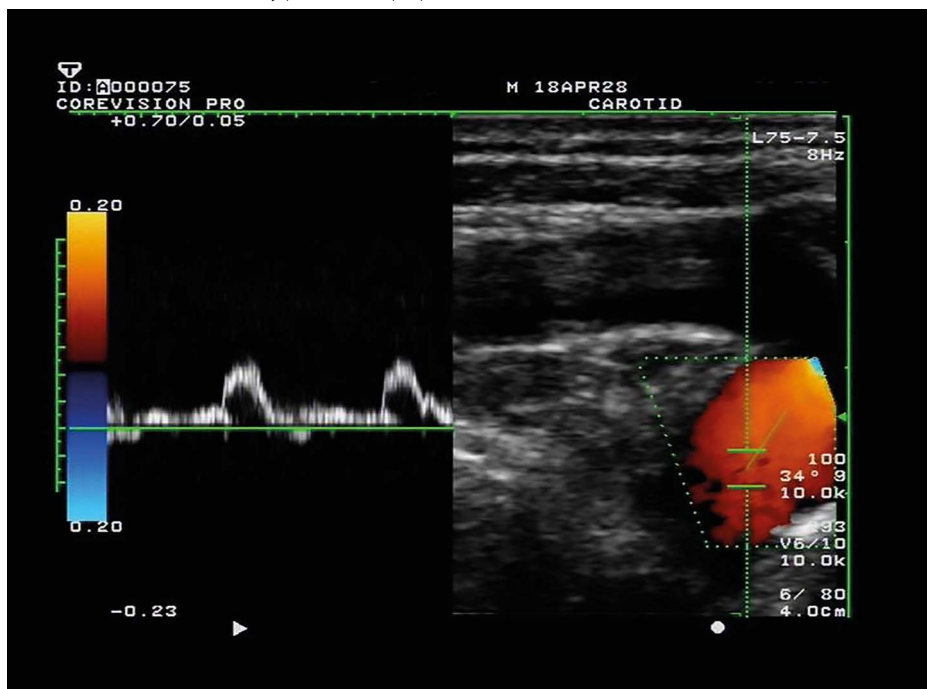
K ověření nálezu steal syndromu na AV, především ve sporných případech, můžeme využít vyšetření kompresivního nebo zátěžového testu horní končetiny. Pravidlem bývá i rozdíl v hodnotách naměřeného krevního tlaku v klidu na obou horních končetinách, jde-li o jednostrannou obstrukci v subklaviálním povodí (na postižené horní končetině jsou naměřené hodnoty TK nižší). Kompresivní test provedeme s pomocí manžety tonometru umístěné na paži, kterou nafoukneme na hodnotu přesahující systolický TK a přibližně po 20 sekundách rychle vypustíme. Při zátěžovém testu vyzveme pacienta, aby stisknul maximální silou pěst (tonická kontrakce) a vydržel ve stisku rovněž cca 20 sekund, s následným rychlým uvolněním. V obou případech dojde v průběhu testu nejdříve ke zmírnění stealových změn průtoku v AV. Za pozitivní výsledek testu ale považujeme zejména následné zvýraznění stealu (snížení ortográdního a/nebo zvýšení retrográdního toku v AV) po uvolnění komprese nebo stisku horní končetiny (Školoudík et al., 2003). Tento test lze úspěšně využít ve všech fázích rozvoje steal syndromu. V případě, že pacient udává tranzitorní klinickou symptomatologii např. charakteru závratí nebo stavů slabosti a nevolnosti, je možné stejný test použít i k posouzení, zda tyto obtíže prohloubený steal provokuje.

### Diagnostika stenóz AS a TB pomocí CDS

Jak již bylo zmíněno, nález hemodynamicky významné stenózy nebo okluze AS nebo TB je podmínkou pro potvrzení diagnózy subklaviálního stealu. Záměrně jsem ale nechal obraz stenózy AS a TB na CDS až na konec – při obvyklém ultrazvukovém vyšetření extrakraniálních tepen většinou detekujeme nejdříve a s vyšší senzitivitou změny toku v AV, odpovídající některému stupni stealu a poté cíleně zobrazíme stenózu, která je jeho příčinou (Bar, Škoda et Školoudík, 2002; Škoda, Bar et Školoudík, 2002).

Ultrazvukový obraz stenózy AS nebo TB (vyšetřujeme lineární sondou v longitudinálním řezu, s umístěním sondy na krku nad klíční kostí): V B-modu lze někdy zobrazit aterosklerotické pláty s kalcifikacemi v luminu AS. Přímé měření velikostí plátů

Obr. 5. Kolaterálně zásobený průtok v AS při proximální okluzi



a redukce lumina ale bývá obtížné. Zásadním nálezem jsou proto změny hemodynamiky, které zahrnují zvýšení průtokových rychlostí na stenóze v dopplerovském modu (přibližně PSV > 200 cm/s pro stenózu nad 60 %), turbulentní charakter toku (bývá patrný také v CFM), výskyt aliasing fenoménu, nízkofrekvenčních šelestů a narušení průtokového spektra s vymizením systolického „okna“ na hemodynamické křivce. Sekundární změny toku lze detekovat v distálnějších segmentech AS (např. při umístění sondy pod klíční kost směrem k rameni). Jedná se o poststenotické narušení průtoku – snížení PSV, snížená pulzilita, narušení obalové křivky, příměs nízkých rychlostí ve spektru (přetrvávající turbulence).

Zobrazení preokluzivní stenózy a okluzi TB nebo AS (uzavřen bývá pouze proximální segment AS do odstupu AV) není vždy snadné. V obliterovaném úseku můžeme zobrazit lumen tepny bez pulzací, s mírně echogenní výplní. V barevném ani energetickém modu se nezobrazí žádný tok a dopplerovskou průtokovou křivku nelze získat. Pravidlem je ale kolaterální plnění distálnějších segmentů AS. Proto je třeba počítat s tím, že průtok v luminu tepny je distálně od odstupu AV přítomen – mívá laminární charakter, bez šelestů a turbulencí, ale s nižší PSV a odlišným tvarem průtokové křivky – typický je zejména nižší (zaoblený) a delší systolický úsek křivky (Obr. 5).

### Klinický význam subklaviálního stealu, terapeutické možnosti

Detekce a zhodnocení rozsahu a typu subklaviálního stealu je vždy cennou informací pro komplexní posouzení hemodynamických poměrů všech arteriálních systémů, zásobujících mozek a pro získání správné představy o průtocích, kolaterálních kapacitách, a tím i riziku komplikací při konzervativní léčbě a zejména při plánovaných intervencích (především v karotické oblasti).

Z hlediska rizika vzniku ischemické CMP ve vertebrobasilárním povodí bývá subklaviální steal považován za poměrně benigní nález (Bornstein et Norris, 1986; Škoda et Dvořáková, 2003). Je to teoreticky vysvětlitelné z patofyziologických principů – pokud platí předpoklad, že ve vertebrobasilárním (VB), podobně jako v karotickém povodí, převládají tromboembolické příčiny vzniku CMP nad hemodynamickými (low-flow infarkt) (Cartlidge, Whisnant et Evelback, 1977; Flosmann et Rothwell, 2003), pak embolizace ze stenózy AS nebo TB do distálního VB povodí v případě alternujícího nebo kompletního stealu není reálná. S tím korelují i literární údaje o nízkém výskytu dokončených CMP u sledovaných pacientů se stealem (Bornstein et Norris, 1986). V našem vlastním souboru 70 pacientů s různými stupni subklaviálního stealu jsme v průběhu čtyřletého sledování zjistili pouze 2,9% vý-

skyt ischemických CMP ve VB povodí, oproti 3,8 % v kontrolní skupině pacientů s karotickými stenózami (Škoda et Dvořáková, 2003). Klinickými projevy stealu byly v některých případech přechodné stavy slabosti, závratí nebo oslabení motoriky ve spojení se zátěží (především izometrickou kontrakcí) na postižené horní končetině – dokončená ischemická CMP se však u žádného z těchto pacientů nevyskytla. 40 % pacientů se subklaviálním stealem však mělo zároveň i hemodynamicky významnou stenózu či okluzi dalších magistralních tepen, především ACI.

Z terapeutického hlediska v současné době existuje několik možností intervenční léčby proximálních stenóz AS nebo TB – mezi operační výkony patří reimplantace odstupů nebo bypassy cervikální cestou (s nižší invazivitou a perioperačním rizikem) a transtorakální bypassy užívané zejména při stenóze více tepenných odstupů, otevřené nebo retrogradní endarterektomie (Ackermann, Diener et Seboldt, 1988; Naylor et al., 2023). Transluminální angioplastiky zahrnují výkony kompletně endovaskulárním přístupem (se stentem), nebo retrogradní otevřené angioplastiky. Neexistují studie s přímým porovnáním jednotlivých metod, podle metaanalýzy dostupných dat mají otevřené chirurgické výkony cca 7% incidenci CMP nebo smrti v 30denním intervalu po výkonu a 2,6 % pozdních restenóz, perkutánní angioplastiky mají 1,5% incidenci CMP a smrti, významné restenózy do 4 let byly zjištěny v 9 % (Naylor et al., 2023).

Pro izolované stenózy AS se stealem neexistuje žádné terapeutické doporučení založené na vědeckých důkazech. Pro asymptomatické stenózy nebo okluzi TB nejsou doporučeny žádné chirurgické ani radiologické intervenční výkony (III/C), u symptomatické stenózy TB lze zvážit angioplastiku se stentem (IIa/C) (Naylor et al., 2023).

Samotný steal syndrom při vyloučení závažných anatomických anomálií a dalších stenotických procesů magistralních tepen není standardní indikací k chirurgické nebo endovaskulární intervenci. U pacientů s vícečetným postižením magistralních tepen by měla být přednostně zvážena možnost řešení

stenózy v karotickém povodí (Kernan et al., 2014; Naylor et al., 2023).

Při konzervativní léčbě lze doporučit (analogicky jako u jiných stenotických procesů tepen zásobujících mozek) trvalou antiagregaci, léčbu statinem, korekci hypertenze (ale zároveň je nutno bránit výrazným hypotenzím). Samozřejmě je potřeba upozornit pacienta i jeho ošetřující lékaře, aby neměřili TK na horní končetině v povodí stenotické AS.

## LITERATURA

1. Ackermann H, Diener HC, Dichgans J. Stenosis and occlusion of the subclavian artery: ultrasonographic and clinical findings. *J Neurol.* 1987;234:396-400.
2. Ackermann H, Diener HC, Seboldt H. Ultrasonographic follow-up of subclavian stenosis and occlusion: natural history and surgical treatment. *Stroke.* 1988;19:431-435.
3. Bar M, Škoda O, Školoudík D. Duplexní sonografie extrakraniálních tepen – národní standard vyšetření v rámci funkční specializace v neurosonologii – odborná příloha. *Ces Slov Neural Neurochir.* 2002;Suppl.2:8-12.
4. Bornstein NM, Norris JW. Subclavian steal: a harmless hemodynamic phenomenon? *Lancet.* 1986;2:303-305.
5. Cartledge NE, Whisnant JP, Evelback LR. Carotid and Vertebral – Basilar Transient Cerebral Ischemic Attacks. A Community Study,

Speciálními skupinami pacientů, u nichž je vhodné vyšetřit TB, AS i AV a vyloučit stenotické procesy spojené se stealem, jsou:

1. Nemocní indikovaní ke koronárním by-passům z povodí arteria mammaria, u kterých může v důsledku stenózy AS nebo TB dojít k rozvoji koronárního stealu s potenciálními závažnými důsledky (ischemie myokardu).
2. Nemocní s terminálním stadiem renálního selhání indikovaní k hemodialýze,

s plánovanou implantací arteriovenózního shuntu na horní končetině, u kterých může shunt v povodí stenotické AS výrazně prohloubit existující steal a ohrozit cerebrovaskulární rezervu.

3. Nemocní s plánovanými revaskularizačními výkony v karotickém povodí a s plánovanými kardiochirurgickými výkony, u kterých může stenóza AS se stealem zvyšovat perioperační riziko.

Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 1977;52:117-120.

6. Flosmann E, Rothwell PM. Prognosis of Vertebrobasilar Transient Ischaemic Attack and Minor Stroke. *Brain.* 2003;9:1940-1954.
7. Frima-Verhoeven PAW. Basilar artery blood flow on vertebrobasilar ischaemia in the subclavian steal phenomenon. *Cerebrovasc, Dis.* 1992;2:293-296.
8. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45:2160-2236.
9. Naylor R, Rantner B, Ancetti S, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Ar-

tery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023;65(1):7-111.

10. Rautenberg W, Hennerici M. Pulsed Doppler assessment of innominate artery obstructive disease. *Stroke.* 1988;19:1514-1520.
11. Škoda O, Bar M, Školoudík D. Duplexní sonografie extrakraniálních tepen – národní standard vyšetření v rámci funkční specializace v neurosonologii. *Ces Slov Neural Neurochir.* 2002;Suppl.2:5-8.
12. Škoda O, Dvořáková L. Subclavian Artery Obstructions and Steal – Do They Mean Any Danger? *Cerebrovasc., Dis.* 2003;16:Suppl.2:12.
13. Školoudík D, Škoda O, Bar M, et al. Neurosonologie: Duplexní sonografie subklaviální – vertebrální oblasti. Praha: Galén, 2003:92-115.



Poliklinika IPP s. r. o., vypisuje výběrové řízení na pozici

## Vedoucí lékař/lékařka ambulantních specialistů

**Poliklinika IPP s. r. o.**, je zdravotnické zařízení nabízející multioborovou zdravotní péči v rámci několika pracovišť na území hl. m. Prahy. Jsme stabilní a rostoucí zdravotnické zařízení s historií sahající do roku 1996. Naším cílem je se rozvíjet a zlepšovat spektrum služeb, které nabízíme našim pacientům a klientům. V blízké době nás čeká přesun do nových zrekonstruovaných prostor v blízkosti náměstí Míru, které poskytnou vysoký standard služeb pro pacienty i moderní zázemí pro zaměstnance.

Vedoucí lékař/lékařka ambulantních specialistů bude mít možnost podílet se na rozvoji společnosti například ve směru prémiové péče, prohloubení multioborové spolupráce nebo prostřednictvím vlastních podnětů směřujících k celkovému rozvoji společnosti a oddělení. Vedoucí lékař/lékařka je klíčovým členem vedení společnosti a je přímo podřízený/á řediteli společnosti, se kterým bude úzce spolupracovat na tvorbě a naplňování strategie poskytování zdravotní péče v rámci svěřeného oddělení.

Rádi se setkáme i s lékaři/lékařkami se zájmem o pozici ambulantního specialisty bez vedoucí funkce.

### CO OČEKÁVÁME

- odbornou způsobilost – vysokoškolské vzdělání lékařského směru
- specializovanou způsobilost podle zákona č. 95/2004 Sb., v platném znění, nejlépe v oboru neurologie nebo kardiologie
- minimálně 5 let praxe
- výborné komunikační, manažerské a organizační dovednosti
- vůdčí a empatickou osobnost se strategickým myšlením
- možnost pracovat alespoň na 0,8 úvazku

### CO NABÍZÍME

- nadstandardní a motivační finanční ohodnocení (fixní a výkonová složka)
- finanční motivaci na hospodářském výsledku oddělení
- možnost vést pracoviště a podílet se na jeho dalším rozvoji (rozvoj prémiové péče, zvýšení efektivity poskytované zdravotní péče)
- přímou spolupráci s ředitelem společnosti
- maximální transparentnost a otevřenost
- práci v akreditovaném, stabilním, prosperujícím zdravotnickém zařízení
- hrazenou prémiovou péči
- mezioborovou spolupráci s širokým spektrem ambulantních specialistů na Poliklinice IPP
- příspěvek na vzdělávání a podporu v dalším vzdělávání
- náborový příspěvek ve výši 100 000 Kč
- pracoviště v centru Prahy s výbornou dostupností MHD
- příjemné pracovní prostředí a kolektiv
- systém firemních benefitů (5 týdnů dovolené, stravenkový paušál, MultiSport karta, sick days a další)

V případě zájmu kontaktujte HR ředitelku Mgr. Adélu Vobořilovou na e-mailovou adresu: [voborilova@poliklinikaipp.cz](mailto:voborilova@poliklinikaipp.cz) nebo telefonicky na číslo: +420 605 495 898

# Muskuloskeletální ultrazvuk v neurologické praxi

**MUDr. Martin Kuliha, Ph.D.**

Neurologie, cerebrovaskulární poradna a fyzioterapie, Bruntál

Muskuloskeletální (MSK) ultrazvuk slouží k zobrazení struktur muskuloskeletálního systému – svalů, šlach, kloubů, kostí, periferních nervů a cév. V poslední dekádě se MSK ultrazvuk stává ve světě běžnou součástí neurologických praxí a významně přibývá množství publikací a studií prokazujících využitelnost ultrazvuku v diagnostice různých neurologických chorob.

Neméně důležitou oblastí, kde lze MSK ultrazvuk uplatnit, jsou intervenční výkony v neurologii – obstruktory periferních nervů, lokální nervové blokády, punkce cév, lumbální punkce, svalové biopsie.

Ultrazvukové vyšetření je rychlou, široce dostupnou, relativně levnou, neinvazivní a pro pacienta pohodlnou vyšetřovací metodou použitelnou při diagnostice a diferenciální diagnostice muskuloskeletálního aparátu včetně periferních nervů. Navíc umožňuje také dynamické vyšetření tkání. Je vhodnou diagnostickou metodou první volby, moderní MSK ultrazvukové sondy poskytují zobrazení tkání mnohdy na vyšší úrovni než magnetická rezonance.

**Klíčová slova:** ultrazvuk, diagnostika, muskuloskeletální, periferní nerv, úžinový syndrom.

## Musculoskeletal ultrasound in neurological practice

Musculoskeletal (MSK) ultrasound is very useful tool for imaging musculoskeletal body structures- muscles, tendons, joints, bones, peripheral nerves and vessels. In last decade becoming MSK ultrasound common diagnostic tool in neurological practices and amount of publications and studies which prove ultrasound as a useful diagnostic tool in neurological diseases increase. Other important field for ultrasound application are interventional procedures in neurology- peripheral nerve injection, nerve block, vessel puncture, lumbar puncture, muscle biopsy. Ultrasound diagnosing is quick, widely available, relatively cheap, non-invasive and for patient comfortable diagnosing method applicable in musculoskeletal diseases including peripheral nerves. Ultrasound in addition enable dynamic investigation. Ultrasound is eligible method of first choice, current MSK ultrasound probes can provided higher quality structure imaging than magnetic resonance.

**Key words:** ultrasound, diagnostic, musculoskeletal, peripheral nerve, entrapment syndrome.

## Úvod

Muskuloskeletální (MSK) ultrazvuk slouží k zobrazení struktur muskuloskeletálního systému – svalů, šlach, kloubů, kostí, periferních nervů a cév. S rostoucí popularitou ultrazvukové diagnostiky se v současnosti touto oblastí zobrazení zabývají také ortopedi, rehabilitační lékaři i neurologové. V poslední dekádě se MSK ultrazvuk stává ve světě běžnou součástí neurologických praxí a významně přibývá množství publikací a studií, prokazujících využitelnost ultrazvuku v diagnostice různých neurologických chorob.

Ultrazvukové vyšetření kromě své relativně dobré dostupnosti a ceny umožňuje velmi kvalitní zobrazení vyšetřovaných struktur a zároveň poskytuje možnost zobrazení dané tkáně při pohybu. Neméně důležitou oblastí, kde lze MSK ultrazvukovou diagnostiku uplatnit, jsou intervenční výkony v neurologii – obstruktory periferních nervů, lokální nervové blokády, punkce cév, lumbální punkce, svalové biopsie.

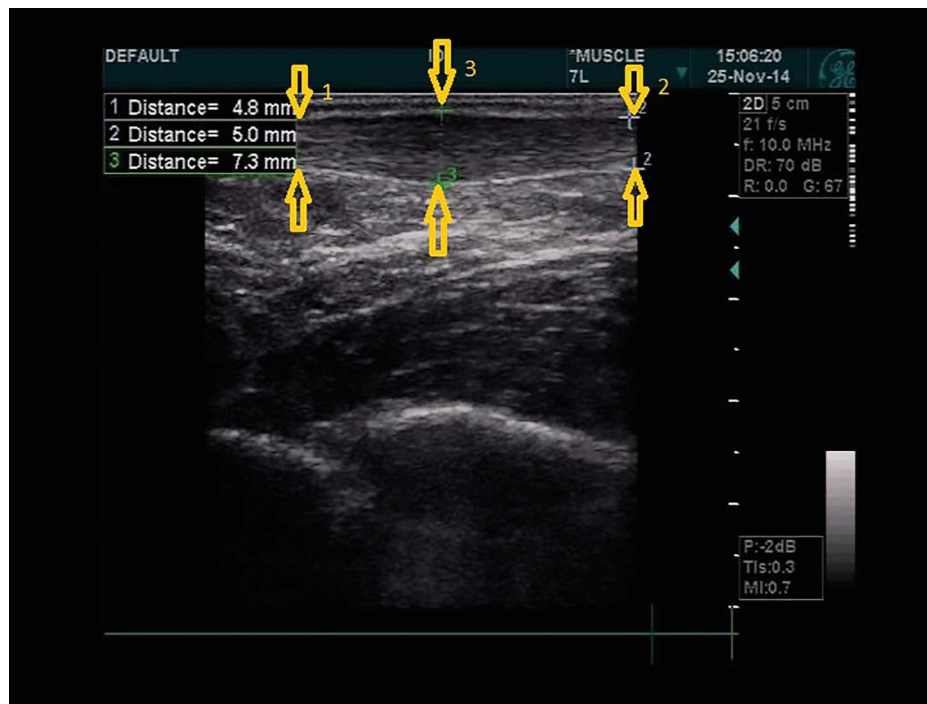
Základním předpokladem k MSK ultrazvukovému vyšetřování je adekvátní duplexní ultrazvukový přístroj s lineární sondou o frekvencích 8–24 MHz (nižší frekvence pro hlubší struktury,

vyšší pro povrchové), znalost anatomie vyšetřované oblasti a znalost základních patologických obrazů vyšetřovaných struktur. Většina dnes používaných ultrazvukových přístrojů nabízí MSK nastavení pro jednotlivé anatomické oblasti a speciální MSK sondy.

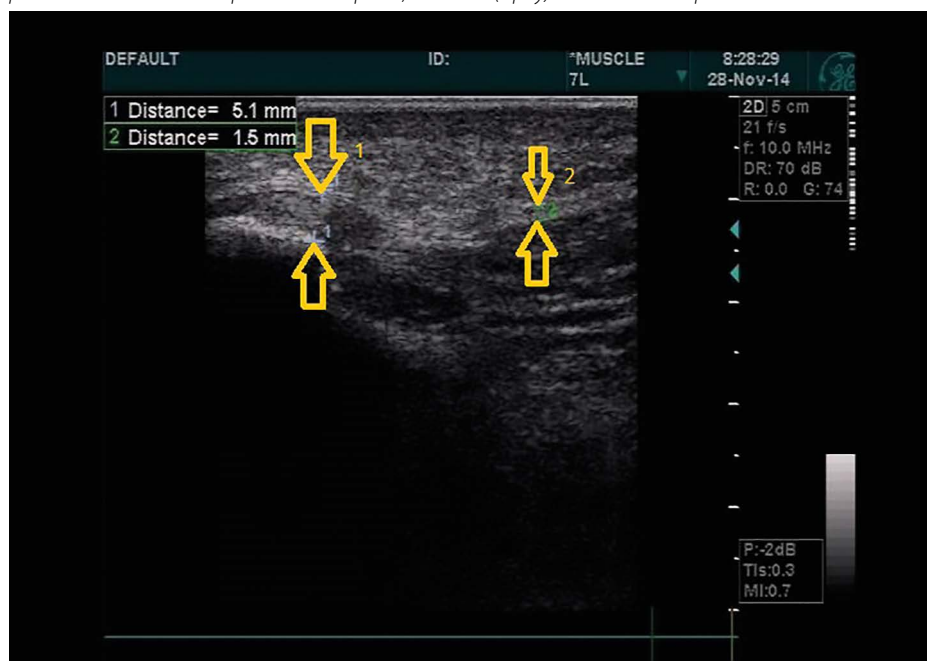
Základním zobrazovacím módem v MSK ultrazvuku je B-obraz, s výhodou použijeme i barevný dopplerovský mód k zobrazení toku krve v cévách či patologické vaskularizace.

Dobrym pomocníkem při MSK vyšetřování a zejména hodnocení patologických nálezů je vyšetření kontralaterální končetiny (je-li

**Obr. 1.** Tendinitis Achillovy šlachy – B-obraz, podélný řez; měření 1 a 2 (šipky) – normální rozměr šlachy, měření 3 (šipky) – vřetenovité rozšíření v místě patologie.



**Obr. 2.** Plantární fasciitis v místě úponu na kost patní – B-obraz, podélný řez; měření 1 (šipky) – rozšíření plantární fascie v místě úponu na kost patní, měření 2 (šipky) – normální šíře plantární fascie



patologie unilaterální), zohledníme tím při hodnocení nálezu interindividuální rozdíly – zejména rozměry jednotlivých struktur a případná patologie tím lépe vynikne.

Pomocí ultrazvuku lze zobrazit většinu periferních nervů, zhodnotit jejich stav, jejich případnou patologii nebo příčinu této patologie. Snadná opakovatelnost ultrazvukového vyšetření umožňuje monitoraci vývoje patologie a její léčby. V případě nejčastější periferní neuropatie, syndromu karpálního tu-

nelu (SKT), je dnes již ultrazvuková diagnostika metodou volby se silným podkladem v evidence based medicine. V běžné neurologické ambulantní praxi často řešíme různé bolestivé stavy, mnohdy jiné než neurogení etiologie (patologie šlach, svalů, kloubů, kostí), a zde může ultrazvukové vyšetření výrazně přispět ke stanovení správné diagnózy. V dalším textu probereme ultrazvukové nálezy jednotlivých struktur a jejich patologií, s důrazem na periferní nervový systém.

## Ultrazvukové vyšetření šlach

V podélném B-obrazu se šlacha jeví jako svazek paralelních hyperechogenních linií, v příčném řezu má pak kulatý nebo ovoidní obraz hyperechogenních teček s hypoechoickým pozadím – tzv. jemně zrnitý obraz (Martinoli et al., 2002).

B-obraz šlachy a periferního nervu má velmi podobný obraz, struktura nervu je na příčném řezu hruběji zrnitá, k rozlišení pomůže anatomický průběh, pohyb šlachy při stlačení příslušného svalu nebo při pohybu v příslušném segmentu. Dalším pomocným diferenciativním znakem je (obvykle) průběh nervu podél cévy a efekt zvaný anizotropie při změně sklonu sondy se výrazně mění echogenita u šlachy oproti poměrně stálému obrazu u nervu.

## Základní patologické nálezy

Tendinitis – obecným nálezem při zánětu šlachy je její lokální vřetenovité rozšíření se snížením echogenity v místě patologie (nejčastěji na podkladě opakovaných mikrotraumat přetěžované šlachy); v chronickém stavu je možné v místech úponu šlachy na kost zobrazit v místě rozšíření i kalcifikace a osteofyty (patní ostruha).

Peritendinitis – zánět v oblasti kolem šlachy (šlachové pochvy); zde dominuje výrazné hypoechoické halo (kolečka tekutiny) okolo normální šlachy.

Parciální a kompletní ruptura šlachy – hypoechoické defekt v kontinuitě šlachy; odlišení parciální a kompletní ruptury lze provést pohybem v daném segmentu.

Tumory šlach jsou extrémně vzácné. Ganglionové cysty se vyskytují v kontaktu se šlachou a mají anechogenní až hypoechoické kulatou cystickou strukturu v B-obrazu (Martinoli et al., 2002).

Patologie šlach spadá většinou do odbornosti ortopedické, v neurologii nález těchto patologií může být výrazným vodítkem v diferenciativní diagnostice zejména bolestivých syndromů na končetinách. S výhodou ultrazvukové diagnostiky využijeme při bolestech v oblasti nohy a kotníku – tendinitida Achillovy šlachy (Obr. 1), plantární fascitida (Obr. 2), v oblasti zápěstí v diferenciativní diagnostice tendinitidy a neuropatie n. medianus, v oblasti ramene

k diagnostice patologie v oblasti rotátorové manžety nebo tendinitis bicipitalis.

## Ultrazukové vyšetření kloubů a kostí

Pomocí ultrazukového vyšetření lze zobrazit klouby a kostní struktury jen částečně; limitací je minimální průchod ultrazukem (zejména vyšších frekvencí) kostí. Ultrazukem lze zobrazit povrch kostí a kloubů, u kloubu lze hodnotit příslušnou část kloubního prostoru a struktury v něm (např. menisky), dále kloubní chrupavku, kloubní pouzdro a struktury kolem kloubu – vazy, burzy, šlachy a jejich úpony, přičemž velké klouby jsou lépe vyšetřitelné než malé. B-obraz povrchu kosti je výrazně hyperechogenní (kontinuální hyperechogenní linie), chrupavka pak hypoechogenní, kloubní pouzdro hyperechogenní a kloubní vazy mají podobně jako šlachy fibrilární hyperechogenní strukturu (Bianchi et al., 2002).

## Základní patologické nálezy

Známky artrózy nebo artritidy – je detekovatelná změna echogenity a zejména kontinuity kloubního povrchu (z hladké kontury do „kvěťákovitého“ obrazu), osteofyty, zúžení až zánik kloubní štěrbiny. U revmatoidní artritidy ultrazuk dobře zobrazí okrajové kloubní eroze vyplněné zbytnělou synoviální membránou – pannus.

Ruptura ligament – zobrazuje se jako rozšíření a hypoechogenita v kontinuitě jinak hyperechogenní fibrilární struktury vazy; je detekovatelná zejména v oblasti kotníku, kolene a ramene.

Patologický obsah kloubu – echogenita této patologie závisí na etiologii kloubního výpotku, event. krve, lze detekovat i volná intraartikulární tělesa („kloubní myšky“).

Bursitis – v tomto případě detekujeme výrazné zmožnění tekutiny v burze, která je hypoechogenní; zde výrazně pomůže kontrola s kontralaterálním kloubem.

Fraktury kostí – nacházíme v B-obrazu diskontinuitu fyziologicky kontinuální hyperechogenní linie odpovídající povrchu kosti, s různým posunem; v barevném a dopplerovském modu zobrazíme výraznou hypervaskularizaci, a to zejména v době tvorby svalku. U stresových fraktur zobrazí ultrazuk patologii dokonce o několik týdnů dříve než rentgenové vyšetření.

Patní ostruha – v B-obrazu chybí zaoblená až kulovitá (směr do planty) hyperechogenní linie patní kosti, hyperechogenní linie vybíhá rovnoběžně do planty (do plantární fascie), kde ostře končí; navíc je zde velmi dobře zobrazitelné rozšíření úponu plantární fascie (Obr. 2).

## Ultrazukové vyšetření svalů

Sval se v B-obrazu jeví jako výrazně hypoechogenní hmota protkaná mnoha hyperechogenními liniemi odrážející anatomickou strukturu svalu. Ultrazuk umožňuje zobrazit i svalovou kontrakci, a to jak izometrickou, tak izotonickou, kdy dochází k viditelnému tenčení svalových vláken i viditelnému pohybu svalu či svalových skupin. Už 5% kontrakce svalu vede k zobrazitelnému tenčení vláken ultrazukem. Např. při kineziologickém vyšetření stabilizačních svalů ukáže ultrazuk svalový pohyb dříve než klinické vyšetření (Walker, 2004). Mezi základní patologické nálezy patří: atrofie/hypertrofie svalu, změna echogenity svalu a lokální patologie jako ruptury, hematomy, abscesy či tumory.

Ultrazuk můžeme využít k rozlišení mezi myopatickou a neurogenní etiologií postižení, kdy základním nálezem zde bude difúzní patologický nálezu u myopatií a jen izolovaný nálezu u neurogenní léze, kde zároveň diagnózu podpoří nálezu fascikulací (fokální svalové stahy v relaxovaném svalu). Ultrazukové vyšetření v těchto případech může být v časných fázích denervace (pod 4 týdny) dokonce senzitivnější než elektromyografické vyšetření (Walker, 2004).

Ultrazukové studie u Duchennovy muskulární dystrofie (DMD) využívající softwarové kvantitativní analýzy echogenity svalů prokázaly vyšší echogenitu u nemocných s DMD oproti zdravým kontrolám v důsledku infiltrace svalů fibrózní tkání a tukem. Tato echogenita se dále zvyšuje s progresí onemocnění. Nálezu vyšší echogenity svalů však není typický jen pro DMD. Může se vyskytovat i u jiných typů myopatií a svalových dystrofií. Ultrazuk zde může být nápomocný v rámci diagnostiky, sledování progresu onemocnění a ev. i v hodnocení efektu léčby (Koppaka et al., 2016).

Zvýšená echogenita svalů byla u myopatií kriticky nemocných prediktorem svalových nekrot (Puthuchery et al., 2015).

## Ultrazukové vyšetření periferních nervů

Možnost UZ vyšetření periferních nervů neurologem spojí znalost anatomie nervů, ultrazukový nálezu, klinické příznaky pacienta a znalost neurologické problematiky. Pokud je neurolog vyškolen v technice MSK ultrazuku, umožňuje mu toto potenciálně široce dostupné vyšetření stanovit diagnózu nebo výrazněji zúžit diferenciálně diagnostický okruh onemocnění již při první návštěvě pacienta. Zcela ideální situace nastává, pokud ultrazukové vyšetření provádí elektromyografista, kdy se vyšetřením klinickým, ultrazukovým a elektromyografickým maximalizuje množství informací pro stanovení konečné diagnózy.

Identifikace periferního nervu není pro sonografistu při znalosti jeho anatomické lokalizace většinou obtížná, začátečník si s výhodou může pomoci identifikací nervu v jeho snadno zobrazitelném místě (např. n. ulnaris v oblasti lokte, n. medianus v oblasti zápěstí apod.). Následně lze průběh nervu sledovat proximálně i distálně.

Periferní nerv má v B-obrazu v příčném řezu hrubě zrnitou strukturu, tubulární hypoechogenní fascikly (axony) jsou obklopeny hyperechogenní matrix a vše je ohraničeno jasně hyperechogenním lemlem (epineurium). V podélném řezu je struktura nervu velmi podobná šlachám, které se zobrazují jako svazek paralelních hyperechogenních linií. K odlišení je nejjednodušší provedení pohybu v příslušném kloubu s vyvoláním pohybu šlachy (event. více šlach).

Základním parametrem měření – je měření šířky (resp. rozšíření) periferního nervu tzv. cross section area (CSA) – obsah průřezu nervu v příčném řezu B-obrazu v mm<sup>2</sup>. Tato hodnota je používána ve většině studií a existují základní normální i patologické referenční hodnoty pro jednotlivé periferní nervy a úžinové syndromy (Hobson-Webb, Padua et Martinoli, 2012; Cartwright et al., 2008; Hobson-Webb et Padua, 2016) (Tab. 1). Základními předpoklady ke správnému změření CSA jsou měření ve správném

anatomickém místě a adekvátní orientace sonda/nerv při měření (sonda kolmo na nerv zobrazený v příčném řezu). Součástí vyšetření periferního nervu není jen změření CSA, ale i zhodnocení echogenity nervu a jeho změny v místě patologie, zhodnocení okolních struktur, zhodnocení změn ve vyšetřované oblasti při jejím pohybu (zejména v oblasti lokte), ev. i zhodnocení patologické vaskularizace v barevném a dopplerovském modu. Ultrazvukem můžeme sledovat prakticky všechny periferní nervy od plexů do periferie (omezením je jen lokalizace za kostí nebo kalcifikací). U mononeuropatií je výborným pomocníkem porovnání nálezu na kontralaterální končetině.

Ultrazvukové vyšetření periferních nervů má charakteristický obraz u následujících patologií: úžinové syndromy, hereditární demyelinizační polyneuropatie, zánětlivé polyneuropatie, traumata nervů a tumory nervů.

### Nejčastější lokální patologie periferních nervů a úžinové syndromy

Syndrom karpálního tunelu (SKT) je nejčastější periferní neuropatií. Zlatým standardem v diagnostice SKT jsou elektrofyzilogické studie, tyto však poskytují informaci zejména o tíži léze nervu. Ultrasonografie v diagnostice SKT prokázala v mnoha studiích stejně dobrou specificitu a senzitivitu jako elektromyografické vyšetření (Tai et al., 2012; Roll et Case-Smith, 2011; Mondelli et al., 2008; Yurdakul et al., 2016). Navíc vizualizací n. medianus a okolních struktur v karpálním tunelu poskytuje ultrazvukové vyšetření užitečné informace pro určení etiologie SKT. V akutní fázi SKT byla studiemi prokázána vyšší senzitivita ultrazvukové diagnostiky než u elektromyografického vyšetření, které prokazuje lézi nervu až v subakutní a chronické fázi (Tai et al., 2012; Mondelli et al., 2008; Yurdakul et al., 2016). Z tohoto důvodu by mohlo být ultrazvukové vyšetření ideální skriningové vyšetření první linie u pacientů s anamnestickými a klinickými příznaky SKT.

Ultrazvuková diagnostika SKT je založena na zobrazení n. medianus v karpálním tunelu v B-obrazu, kdy zobrazujeme lokální rozšíření a změnu echogenity nervu. CSA měříme

v úrovni os pisiforme a v oblasti maximálního rozšíření nervu v karpálním tunelu. CSA menší než 8 mm<sup>2</sup> svědčí pro normální nálezu a prakticky diagnózu SKT vylučuje, CSA 9–11 mm<sup>2</sup> má 80% senzitivitu a 70% specificitu pro diagnózu SKT a CSA větší než 13 mm<sup>2</sup> má 100% senzitivitu pro diagnózu SKT. Jinou možností je hodnocení dle rozdílů CSA v oblasti karpálního tunelu a v oblasti předloktí – rozdíl větší než 2 mm<sup>2</sup> svědčí pro diagnózu SKT. Další možností v diagnostice SKT je použití barevného Dopplerova modu k zobrazení fokální hypervaskularizace kolem nervu, která může být známkou akutního postižení nervu ještě v době, kdy nedošlo k otoku nervu, které způsobuje jeho fokální rozšíření. Dle studií je přítomna u 87 % pacientů s SKT a jen u 11 % kontrol (Hobson-Webb, Padua et Martinoli, 2012; Hobson-Webb et Padua, 2016; Tai et al., 2012; Roll, Case-Smith et Evans, 2011; Mondelli et al., 2008; Yurdakul et al., 2016).

Tab. 1.

|                               | Normální CSA; průměr ± SD (mm <sup>2</sup> ) | Patologická CSA (mm <sup>2</sup> )* | Literární zdroj |
|-------------------------------|--|-------------------------------------|-----------------|
| n. medianus – canalis carpi   | 8,5 ± 1,3                                    | > 13                                | 6,8–12          |
| n. ulnaris – kubitální kanál  | 6,6 ± 1,1                                    | > 10                                | 6,8,15          |
| n. ulnaris – Guyonův kanál    | 5,9 ± 1,1                                    | > 10                                | 6,8,15          |
| n. radialis – loket           | 9,3 ± 2,4                                    | Data chybí                          | 7               |
| n. peroneus – hlavička fibuly | 11,2 ± 3,3                                   | Data chybí                          | 7               |
| n. tibialis – kotník          | 13,7 ± 4,3                                   | Data chybí                          | 7               |

CSA – cross section area, obsah průřezu nervu v příčném řezu B-obrazu; SD – směrodatná odchylka; \* senzitivita pro fokální neuropatii > 90 %

Obr. 3. Syndrom karpálního tunelu – B-obraz, příčný řez; masivně prosáklý n. medianus (NM) v karpálním tunelu v příčném řezu, obsah průřezu nervu (CSA) je 33 mm<sup>2</sup>



Obr. 4. *N. medianus bifidus* (NM) zobrazený – B-obraz, příčný řez



diagnózu neuropatie (Hobson-Webb, Padua et Martinoli, 2012; Hobson-Webb et Padua, 2016; Beekman, Visse et Verhagen, 2011). Velmi užitečný může být ultrazvukový nález luxace *n. ulnaris* v kubitálním kanále při flexi lokte s návratem nervu do kanálu při extenzi, čímž dochází k opakovaným mikrotraumatům nervu, nebo nález trombózy ulnární arterie, která běží spolu s nervem v Guyonově kanále.

Neuropatie *n. ischiadicus* nebo jen *n. tibialis* (dle variability odstupu) může nastat v podkolenní jamce často v souvislosti s přítomností nebo intervencí Bakerovy cysty – zde si zobrazením anatomických poměrů můžeme ozřejmit anatomické souvislosti a zejména vztah cysty a nervu.

Neuropatie *n. peroneus* nejčastěji nastává kompresivně ischemickým inzultem v oblasti hlavičky fibuly, kde lze nerv ultrazvukem zobrazit. Ultrazvukové vyšetření zde využijeme zejména k vyloučení jiné lokální patologie.

Neuropatie *n. cutaneus femoris lateralis* (mialgia parestetica) nastává nejčastěji při útlaku tohoto nervu v oblasti spina iliaca anterior superior, kde nerv běží v blízkosti inkuinálního ligamenta. Ultrazvukové vyšetření nervu provedeme se sondou orientovanou podél inkuinálního ligamenta s laterálním pólem sondy u spina iliaca anterior superior, mediální pól sondy směřuje k os pubis. Velmi důležité je zobrazení nervu při provádění lokálního obstríku z důvodu výrazné anatomické variability průběhu nervu, která vede k selhání „na slepo“

prováděné intervence až v 60 % (Klause et al., 2016).

Neuropatie *n. tibialis* (syndrom tarzálního tunelu) vzniká nejčastěji netraumatickým útlakem nervu v oblasti tarzálního tunelu. Příčinou zde jsou ganglia, varikózní cévy a talokalkaneární koalice. Ultrazvukové vyšetření *n. tibialis* v tarzálním tunelu se provádí sondou orientovanou kolmo na nerv mezi vnitřním kotníkem a kostí patní. *N. tibialis* zde typicky běží podél cév. Studie u pacientů s syndromem tarzálního tunelu prokázala četný výskyt ganglií jako příčiny útlaku nervu a zároveň senzitivita detekce ganglií ultrazvukem byla vyšší než při vyšetření MRI. Nálezy ultrazvukové zde byly plně konzistentní s perioperačním nálezem u všech pacientů (Nagaoka et Matsuzaki, 2005).

Mortonova neuralgie vzniká drážděním a až vznikem neuromu na nn. digitales plantares communes (konečné větve *n. tibialis*) v metatarzálních prostorech, vzhledem k malé velikosti těchto konečných větví a jejich uložení není zobrazení ultrazvukem jednoduché, výrazně se zlepšuje, pokud je na nervu již vytvořen neurom (nejčastěji v oblasti mezi hlavičkami metatarzů). Přímé zobrazení je možné pouze MR nebo UZ metodou (průkaznost 93 % u MR a 90 % u UZ metody) (Xu et al., 2015). Výhodou UZ metody je zde její využití v intervenci – obstrík postižené oblasti pod UZ kontrolou, kdy následně vymizení kliniky diagnózu potvrdí.

*N. saphenus* je zde zmíněn zejména v důsledku možnosti jeho léze při cévně-

-chirurgických výkonech v oblasti žil dolních končetin. Jde o čistě senzitivní větev *n. femoralis*, která od canalis adductorius běží distálně v těsném sousedství s vena saphena magna. Ultrazvukové zobrazení nervu saphenus a jeho anatomického vztahu k okolí může být při intervenci v oblasti vena saphena magna nápomocné v redukci rizika jeho poškození.

U většiny výše zmiňovaných úžinových syndromů, kromě syndromu karpálního tunelu, chybí dostatečně silná data ke stanovení patologických CSA hodnot a musíme si zde vystačit zejména se stranovým srovnáním a hodnotami normálních CSA (Hobson-Webb, Padua et Martinoli, 2012; Cartwright et al., 2008).

### Hereditární demyelinizační polyneuropatie

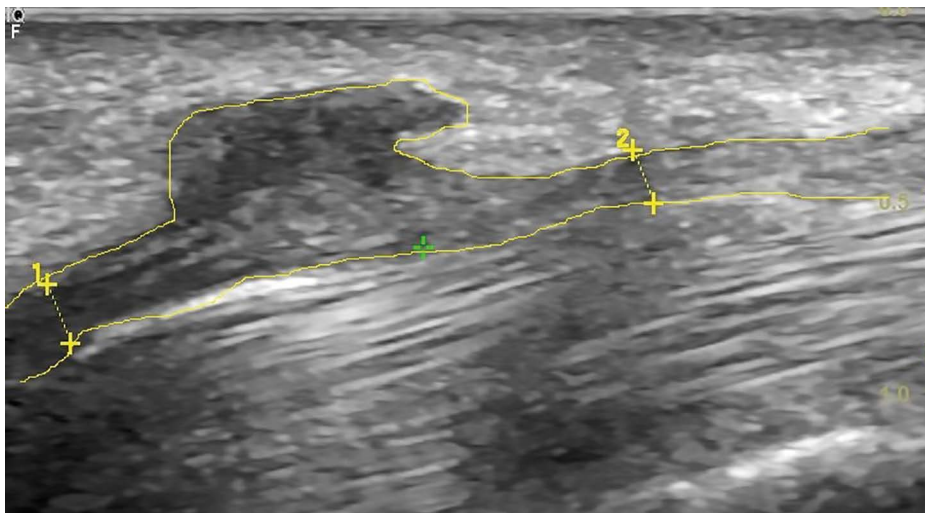
Vzhledem k difuznosti postižení periferního nervového systému u těchto onemocnění je výtěžnost ultrazvukového vyšetření menší než elektromyografie. U demyelinizačních forem onemocnění provedené studie ukázaly difuzní rozšíření periferních nervů. Studie u pacientů s nemocí Charcot-Marie-Tooth typu 1a prokázala trojnásobné rozšíření *n. medianus* (s průměrnou hodnotou CSA 18,4 mm<sup>2</sup>) oproti kontrolám (Hobson-Webb, Padua et Martinoli, 2012; Martinoli et al., 2002; Zaidman, El-Lozi et Pestonk, 2009). Axonální formy hereditárních demyelinizačních onemocnění mají výrazně heterogenní ultrazvukový nález.

### Imunitně podmíněné polyneuropatie

Jak u akutní, tak u chronické idiopatické demyelinizační polyneuropatie prokázaly ultrazvukové studie difuzní rozšíření periferních nervů oproti kontrolám. Dat v této oblasti není mnoho, nicméně naznačují možnost využití ultrazvuku zejména v časných stádiích onemocnění, kdy může elektromyografické vyšetření prokazovat ještě normální nebo nespecifický nález (Hobson-Webb, Padua et Martinoli, 2012; Zaidman, Al-Lozi et Pestronk, 2009).

### Traumata periferních nervů

U kompletní traumatické léze nervu je charakteristický nález diskontinuity nervu a ev. nález koncového rozšíření (stump neurom). Parciální léze nervu může být zobrazena jako hypoechogenní defekt v části nervu.

**Obr. 5.** Excentrický schwannom n. medianus v canalis carpi

V některých případech může být zobrazena i příčina traumatu nervu – kostní úlomek, cizí těleso, osteosyntetický materiál atd.

## Tumory

V diagnostice tumorů periferních nervů, zejména pokud jsou uloženy povrchově, má ultrazvuk minimálně stejnou výtěžnost jako vyšetření magnetickou rezonancí, jelikož má výrazně lepší rozlišovací schopnost (až 40  $\mu\text{m}$ ) a je schopen diagnosticky výrazně doplnit informaci z elektromyografického nálezu. Tumor periferního nervu se v B-obrazu jeví jako hypoechogenní léze (nejčastěji kulovitá nebo ovoidní, ale i nepravidelná u excentrických schwannomů) nacházející se v přímé kontinuitě nervu (Obr. 5). Jednotlivé tumory mají podobný ultrazukový nález, u většiny lze v barevném a dopplerovském modu zobrazit hypervaskularizaci. U neurofibromatózy typu I lze zobrazit mnohočetné fusiformní rozšíření nervu (neurofibromy) difuzně na periferních nervech.

## Intervenční výkony pod ultrazukovou kontrolou

Základními intervenčními výkony, kde lze ultrazvuk uplatnit, jsou regionální anestezie, biopsie a lokální podání léčebné látky. Výhodou ultrazuku je, že jej lze použít v běžné ambulantní praxi, přímo u lůžka pacienta nebo na operačním sále.

Ultrazvuk při těchto intervencích můžeme využít dvěma základními přístupy – před samotnou intervencí si ultrazukem zjistíme konkrétní anatomické poměry v intervenované

oblasti a výkon samotný již dále provádíme standardně bez ultrazuku, čímž oproti výkonu „naslepo“ máme jasnou představu o lokální anatomii a její individuální variantě (cévy, interspinální prostory, anatomické varianty atd.). Druhou možností je kromě ujasnění si anatomických konkrétních poměrů před intervencí, provádět i samotnou intervenci pod přímou ultrazukovou kontrolou, kdy kontinuálně sledujeme špičku jehly při průchodu tkání k cílové struktuře a ev. monitorujeme i depo lokálně podávané látky. První přístup využijeme u intervencí, kde by výkon s ultrazukovou asistencí znamenal spíše komplikaci, ale naopak znalost konkrétních anatomických poměrů nám výrazně pomůže při výkonu samotném a zároveň nám umožní eliminovat případné komplikace (punkce některých cév, lumbální punkce). Druhý přístup je naopak nezbytný tehdy, potřebujeme-li se důsledně vyvarovat např. poranění periferního nervu při jeho obštrikaci či svodné anestezii, při punkci arterie při zajišťování centrálního žilního přístupu, potřebujeme-li podat léčebnou látku do konkrétní lokalizace (kloub, burza, okolí nervu atd.) nebo při ultrazukem asistované biopsii např. nervu nebo svalu (Klauser et al., 2016; Tagliafico et al., 2010).

## Nové trendy a výzkum v oblasti MSK ultrazuku

V posledních desetiletích a zejména v poslední dekádě skokově narůstá množství publikací a studií v oblasti MSK ultrazukového vyšetření. Jsou publikovány soubory pacientů

s konkrétními patologiemi a jejich koreláty v ultrazukovém obraze, což pomáhá k výraznému rozšiřování indikací MSK ultrazukového vyšetření. V oblasti periferních nervů je v posledních letech zkoumána vaskularizace nervů a měření jejich echogenity a elasticity pomocí nové ultrazukové metody – elastografie (Tagliafico, 2016; Hobson-Webb, 2013; Boom et Visse, 2012; Brandenburg et al., 2014). Nález hypervaskularizace může být využit k hodnocení lokální patologie (nervu, šlachy, kosti) zejména v její časné fázi (Hobson-Webb, 2013).

Měření echogenity nervu, zejména kvantitativní (densita nervu), se dle publikovaných sdělení zdá být přínosná v diagnostice jak lokální, tak difuzní patologie nervů, zejména u hereditárních a zánětlivých polyneuropatií (Tagliafico, 2016; Hobson-Webb, 2013; Boom et Visser, 2012).

Ultrazuková elastografie přináší důležité informace o tuhosti vyšetřované tkáně nebo o svalové mechanice, kdy je možno touto metodou měřit tuhost svalů v klidové fázi a při svalovém stahu, což umožňuje např. hodnotit efekt léčby u svalových onemocnění. Je popsáno více technik této metody, základem je však měření zpětného echa tkáňové deformace způsobené předchozím ultrazukovým pulzem (Brandenburg et al., 2014). U periferních nervů se množí publikace hodnotící elastografický nález u jednotlivých patologií – tumory, neurofibromatóza, syndrom karpálního tunelu (Yoshii et al., 2020; Staber et al., 2022; Wee et Simon, 2020; Wee et Simon, 2019).

## Závěr

Ultrazukové vyšetření je rychlou, široce dostupnou, relativně levnou, neinvazivní a pro pacienta pohodlnou vyšetřovací metodou použitelnou při diagnostice a diferenciální diagnostice muskuloskeletálního aparátu včetně periferních nervů. Navíc umožňuje také dynamické vyšetření tkání. Je to vhodná diagnostická metoda první volby spolu s elektromyografií u pacientů s podezřením na patologii svalů či periferních nervů, kdy k informacím z elektromyografického vyšetření získáme také informace o strukturálních patologiích. U některých patologií, např. syndromu karpálního tunelu, je již ultrazuková diagnostika považována za metodu první volby (Level A).

LITERATURA

1. Beekman R, Visser LH, Verhagen WJ. Ultrasonography in ulnar neuropathy at the elbow: a critical review. *Muscle Nerve*. 2011;43(5):627-35.
2. Bianchi S, Martinoli C, Bianchi-Zamorani M, et al. Ultrasound of the joints. *Eur Radiol*. 2002;12(1):56-61.
3. Boom J, Visser LH. Quantitative assessment of nerve echogenicity: comparison of methods for evaluating nerve echogenicity in ulnar neuropathy at the elbow. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(7):1446-53.
4. Brandenburg JE, Eby SF, Song P, et al. Ultrasound elastography: the new frontier in direct measurement of muscle stiffness. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(11):2207-19.
5. Cartwright MS, Hobson-Webb LD, Boon AJ, et al.; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine. Evidence-based guideline: neuromuscular ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 2012;46(2):287-93.
6. Cartwright MS, Passmore LV, Yoon JS, et al. Cross-sectional area reference values for nerve ultrasonography. *Muscle Nerve*. 2008;37(5):566-71.
7. Hobson-Webb LD. Neuromuscular ultrasound in polyneuropathies and motor neuron disease. *Muscle Nerve*. 2013;47(6):790-804.
8. Hobson-Webb LD, Padua L. Ultrasound of Focal Neuropathies. *J Clin Neurophysiol*. 2016;33(2):94-102.
9. Hobson-Webb LD, Padua L, Martinoli C. Ultrasonography in the diagnosis of peripheral nerve disease. *Expert Opin Med Diagn*. 2012;6(5):457-71.
10. Klausner AS, Abd Ellah MM, Halpern EJ, et al. Meralgia paraesthetica: Ultrasound-guided injection at multiple levels with 12-month follow-up. *Eur Radiol*. 2016;26(3):764-70.
11. Koppaka S, Shklyar I, Rutkove SB, et al. Quantitative Ultrasound Assessment of Duchenne Muscular Dystrophy Using Edge Detection Analysis. *J Ultrasound Med*. 2016;35(9):1889-97.
12. Martinoli C, Bianchi S, Dahmane M, et al. Ultrasound of tendons and nerves. *Eur Radiol*. 2002;12(1):44-55.
13. Martinoli C, Schenone A, Bianchi S, et al. Sonography of the median nerve in Charcot-Marie-Tooth disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(6):1553-6.
14. Mondelli M, Filippou G, Gallo A, et al. Diagnostic utility of ultrasonography versus nerve conduction studies in mild carpal tunnel syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;59(3):357-66.
15. Nagaoka M, Matsuzaki H. Ultrasonography in tarsal tunnel syndrome. *J Ultrasound Med*. 2005;24(8):1035-40.
16. Padua L, Liotta G, Di Pasquale A, et al. Contribution of ultrasound in the assessment of nerve diseases. *Eur J Neurol*. 2012;19(1):47-54.
17. Puthucherry ZA, Phadke R, Rawal J, et al. Qualitative Ultrasound in Acute Critical Illness Muscle Wasting. *Crit Care Med*. 2015;43(8):1603-11.
18. Roll SC, Case-Smith J, Evans KD. Diagnostic accuracy of ultrasonography vs. electromyography in carpal tunnel syndrome: a systematic review of literature. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(10):1539-53.
19. Staber D, Oppold J, Grimm A, et al. Shear-Wave-Elastography in Neurofibromatosis Type I. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(2):360.
20. Tagliafico A, Bodner G, Rosenberg I, et al. Peripheral nerves: ultrasound-guided interventional procedures. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2010;14(5):559-66.
21. Tagliafico AS. Peripheral nerve imaging: not only cross-sectional area. *World J Radiol*. 2016;8(8):726-8.
22. Tai TW, Wu CY, Yu FC, et al. Ultrasonography for diagnosing carpal tunnel syndrome: a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Ultrasound Med Biol*. 2012;38(7):1121-8.
23. Walker FO. Imaging nerve and muscle with ultrasound. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2004;57:243-54.
24. Wee TC, Simon NG. Shearwave Elastography in the Differentiation of Carpal Tunnel Syndrome Severity. *PMR*. 2020;12(11):1134-1139.
25. Wee TC, Simon NG. Ultrasound elastography for the evaluation of peripheral nerves: A systematic review. *Muscle Nerve*. 2019;60(5):501-512.
26. Xu Z, Duan X, Yu X, et al. The accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of Morton's neuroma: a systematic review. *Clin Radiol*. 2015;70(4):351-358.
27. Yurdakul OV, Mesci N, Çetinkaya Y, et al. Diagnostic Significance of Ultrasonographic Measurements and Median-Ulnar Ratio in Carpal Tunnel Syndrome: Correlation with Nerve Conduction Studies. *J Clin Neurol*. 2016;12(3):289-94.
28. Yoshii Y, Zhao C, Amadio PC. Recent Advances in Ultrasound Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(8):596.
29. Zaidman CM, Al-Lozi M, Pestronk A. Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve*. 2009;40(6):960-6.

ON-LINE KURZ

# Úskalí klasické imunosupresivní léčby

OBSAH KURZU

- ▶ **Současná a nová léčba myasthenie gravis: praxe a výzvy**  
MUDr. Stanislav Voháňka, CSc., MBA, MUDr. Magda Horáková
- ▶ **Eculizumab v terapii thymom-asociované myasthenie**  
MUDr. Magda Horáková, MUDr. Viktória Kokošová, prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., MUDr. Stanislav Voháňka, CSc., MBA
- ▶ **Kazuistika k diskuzi** – MUDr. Michaela Týblová, Ph.D.
- ▶ **Farmakorezistentní myastenik s thymomem** – MUDr. Jana Junkerová
- ▶ **Novinky v léčbě myasthenia gravis** – MUDr. Michaela Týblová, Ph.D.

ODBORNÝ GARANT:

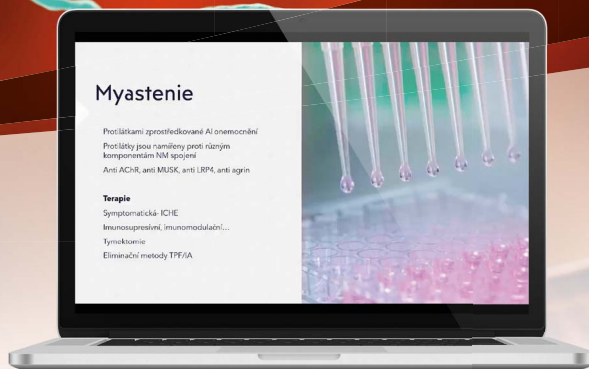
MUDr. Stanislav Voháňka, CSc., MBA

**POŘADATEL:** Společnost SOLEN, s. r. o.,  
ve spolupráci s Neurologickou klinikou LF MU  
a FN Brno, Neuromuskulárním centrem ERN

POČET KREDITŮ **2**

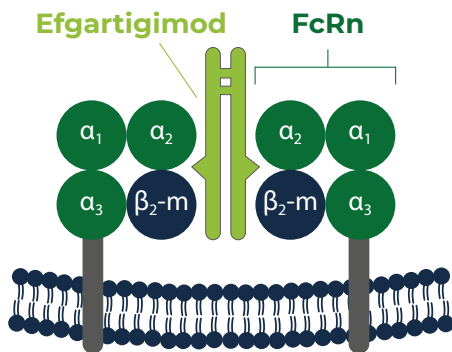
Registrace **ZDARMA**

**TERMÍN**  
listopad 2023  
až říjen 2024  
dostupný na  
[online.solen.cz](http://online.solen.cz)

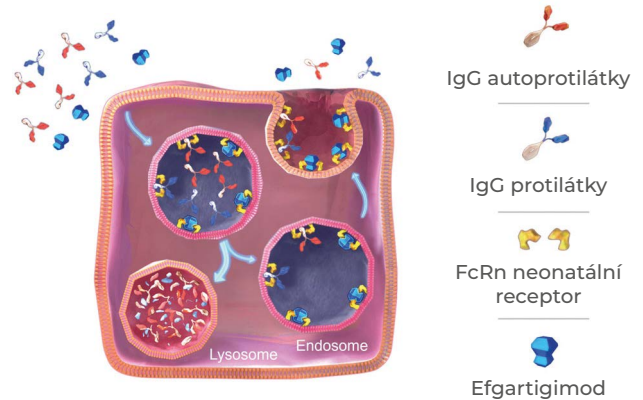


## Efgartigimod je lidský IgG1 Fc-fragment, který byl upraven pro zvýšení afinity k Fc receptoru (FcRn)<sup>1,3,4</sup>

Efgartigimod se váže na FcRn na stejném místě jako endogenní IgG<sup>1</sup>



Efgartigimod předběhne endogenní IgG ve vazbě na FcRn<sup>1</sup>

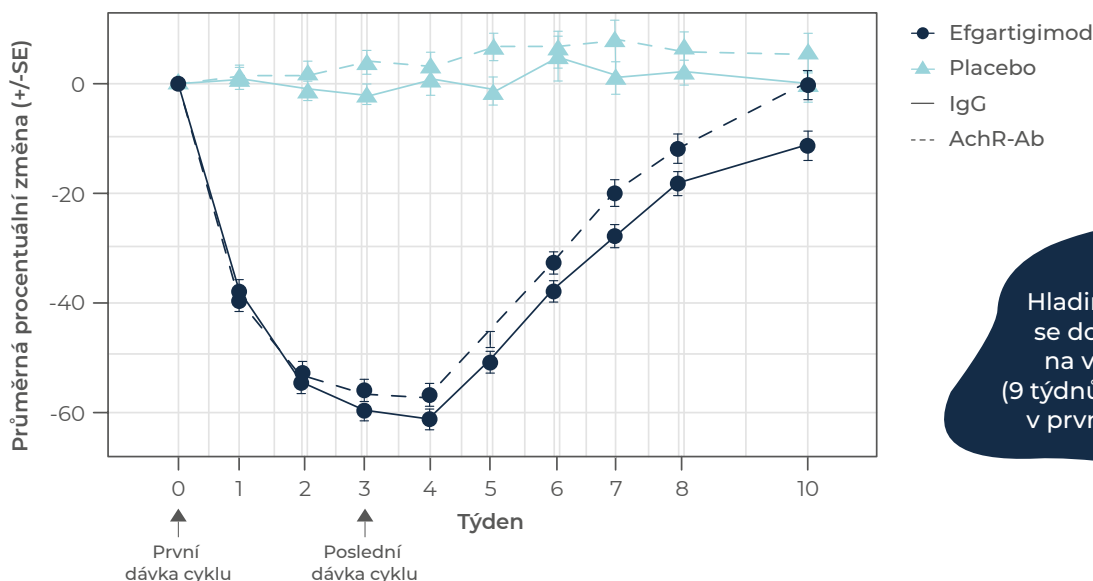


Povaha vazby efgartigimodu na FcRn znamená, že efgartigimod neinterferuje s vazbou na albumin.<sup>1</sup>

V preklinických a klinických studiích nebylo u efgartigimodu pozorováno žádné snížení sérových hladin albuminu a cholesterolu a všechna zvýšení byla v normálním rozmezí<sup>†</sup> a srovnatelná s placebem.<sup>1,2,5,6</sup>

Interakce mezi efgartigimodem a FcRn vedou k celkovému snížení hladin cirkulujícího IgG prostřednictvím lysozomální degradace nenavázaného IgG s podobným snížením pozorovaným u všech podtypů IgG a bez vlivu na hladiny IgA, IgD nebo IgM.<sup>1,2,5,6</sup>

### Efgartigimod rychle snižuje celkové hladiny IgG a AchR-Ab u pacientů s gMG<sup>†7</sup>



Hladiny celkového IgG se do 12. týdne vrátily na výchozí hodnoty (9 týdnů po poslední infuzi v prvním cyklu léčby).<sup>6</sup>

<sup>†</sup> Tento graf ukazuje průměrnou změnu hladin IgG a AChR-Ab u pacientů s AChR-Ab+ v 1. cyklu; <sup>‡</sup> Při léčbě efgartigimodem bylo pozorováno mírné přechodné zvýšení průměrné koncentrace sérového albuminu v porovnání s výchozí hodnotou, avšak všechna byla v rámci normy (3,5–5,0 g/dl) a do 11. týdne se vrátila na výchozí hodnoty.

## Vyvgart je indikován jako přídatná terapie ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), kteří mají pozitivní nález na protilátku proti acetylcholinovým receptorům (AChR).<sup>8</sup>

**Zkratky:** AChR = acetylcholinový receptor; AChR-Ab = protilátka proti acetylcholinovému receptoru; Fc = fragment odvozený od lidského imunoglobulinu G1 (IgG1); FcRn = Fc neonatální receptor; gMG = generalizovaná myasthenia gravis; IgA = imunoglobulin A; IgG = imunoglobulin G; ITP = imunitní trombocytopenie; SEM = standard error of the mean – směrodatná chyba odhadu průměru.

**Reference:** 1. National Organization for Rare Disorders (NORD). Myasthenia gravis. 2017. <https://rarediseases.org/rare-diseases/myastheniagravis/> (last accessed November 2021); 2. Amato AA. Myasthenia Gravis and Other Diseases of the Neuromuscular Junction. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw Hill; 2018. pp 3232–3239; 3. Gilhus NE. N Engl J Med 2016;375:2570–2581; 4. Ulrichs P, et al. J Clin Invest 2018;128:4372–4386; 5. Gable KL, Guptill JT. Front Immunol 2020;10:3052; 6. Nelke C, et al. Neurotherapeutics. 2022 (Jan 7) doi: 10.1007/s13311-021-01175-7. [Epub ahead of print]. 7. Vyvgart EMA SmPC [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_cs.pdf).

Určeno pouze pro zdravotnické pracovníky.

### Zkrácená informace o přípravku Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok▼, Vyvgart 1 000 mg injekční roztok▼

**Název přípravku:** Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok • **Složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje 400 mg efgartigimodu alfa (20 mg/ml). • **Léková forma:** koncentrát pro infuzní roztok • **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg/kg v podobě 1hodinové intravenózní infuze podávané v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. U pacientů s tělesnou hmotností 120 kg nebo vyšší je doporučená dávka 1 200 mg (3 injekční lahvičky) na infuzi. Frekvence léčebných cyklů se může u jednotlivých pacientů lišit. • **Nežádoucí účinky:**\* Velmi časté ( $\geq 1/10$ ): infekce horních cest dýchacích. Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ): infekce močových cest, bronchitida, myalgie, bolest hlavy spojená s výkonem. Není známo (z dostupných údajů nelze určit): anafylaktická reakce. • **Obsah balení:** Koncentrát v jednodávkových 20 ml skleněných injekčních lahvičkách s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

**Název přípravku:** Vyvgart 1 000 mg injekční roztok • **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje 1 000 mg efgartigimodu alfa v 5,6 ml (180 mg/ml). • **Léková forma:** injekční roztok • **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 1 000 mg podávaná subkutánní injekcí v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. • **Nežádoucí účinky:**\* Velmi časté ( $\geq 1/10$ ): infekce horních cest dýchacích, reakce v místě injekce. Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ): infekce močových cest, bronchitida, myalgie. Není známo (z dostupných údajů nelze určit): anafylaktická reakce. • **Obsah balení:** 5,6 ml roztoku v 6 ml skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

### Informace o všech přípravcích Vyvgart:

• **Účinná látka:** efgartigimod alfa • **Terapeutická indikace:** Přídatná léčba ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), kteří mají pozitivní nález protilátek proti acetylcholinovým receptorům (AChR). • **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocnou látku. • **Upozornění pro použití:**\* **Pacienti třídy V podle Americké nadace pro myasthenia gravis (MGFA)** – Léčba efgartigimodem alfa u pacientů třídy V podle MGFA (tj. myastenická krize), s výjimkou podmínek rutinní pooperační péče, nebyla studována. **Infekce** – Vzhledem k tomu, že efgartigimod alfa způsobuje přechodné snížení hladin IgG, může se zvýšit riziko infekcí. Pacienti mají být během léčby sledováni s ohledem na klinické známky a příznaky infekcí. Pokud se objeví závažné infekce, je třeba zvážit odložení léčby efgartigimodem alfa, dokud infekce neodezní. **Reakce na infuzi a hypersenzitivní reakce\*** – Může dojít k reakcím na infuzi, jako je vyrážka nebo svědění. Pokud se objeví reakce, infuze má být na základě závažnosti reakce podávána pomaleji, přerušena nebo zastavena. Byly hlášeny případy anafylaktické reakce. V případě podezření na anafylaktickou reakci má být podávání přípravku Vyvgart okamžitě zastaveno a má být zahájena vhodná léčba. **Reakce na injekci a hypersenzitivní reakce\*** – Byly hlášeny reakce na injekci, jako je vyrážka nebo svědění. Pacienti mají být po dobu 30 minut po podání sledováni, zda se u nich neobjeví klinické známky a příznaky reakce na injekci. V případě podezření na anafylaktickou reakci má být podávání přípravku Vyvgart okamžitě zastaveno a má být zahájena vhodná léčba. **Imunizace\*** – U pacientů, kteří jsou léčeni efgartigimodem alfa, se imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nedoporučuje. Pokud je imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nutná, mají být podávány nejméně 4 týdny před léčbou a nejméně 2 týdny po poslední dávce efgartigimodu alfa. Jiné vakcíny mohou být během léčby podávány kdykoli podle potřeby. **Imunogenita\*** – U pacientů s gMG se mohou vyskytnout protilátky, které se vážou na efgartigimod alfa. Protilátky proti efgartigimodu alfa byly zjištěny u 35 % pacientů léčených efgartigimodem alfa subkutánně ve srovnání s 20 % pacienty léčenými intravenózní lékovou formou. **Léčba imunosupresivou a anticholinesterázou** – Pokud dojde ke zredukování nebo ukončení léčby nesteroidními imunosupresivy, kortikosteroidy a anticholinesterázou, je třeba pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky exacerbace onemocnění. • **Lékové a jiné interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Efgartigimod alfa může snižovat koncentrace látek, které se vážou k lidskému neonatálnímu Fc receptoru (FcRn), tj. imunoglobulinových přípravků, monoklonálních protilátek nebo derivátů protilátek obsahujících lidskou Fc doménu podtřídy IgG. Výměna plazmy, imunoabsorpce a plazmaferéza mohou snižovat hladinu efgartigimodu alfa v krevním oběhu. • **Fertilita, těhotenství a kojení:** Je známo, že protilátky včetně terapeutických monoklonálních protilátek jsou aktivně transportovány přes placentu (po 30 týdnech těhotenství) v důsledku vazby na neonatální Fc receptor. Efgartigimod alfa může přecházet z matky na vyvíjející se plod. Předpokládá se, že efgartigimod alfa snižuje hladiny mateřských protilátek a potlačuje přenos mateřských protilátek na plod, proto se očekává snížení pasivní ochrany novorozence. O léčbě těhotných a kojících žen efgartigimodem alfa by se mělo uvažovat pouze tehdy, pokud klinický přínos převáží nad riziky. • **Inkompatibilita:** Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v SmPC. • **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. • **Držitel rozhodnutí o registraci:** argenx BV, Industriepark-Zwijnaarde 7, 9052 Gent, Belgie • **Registrační číslo:** EU/1/22/1674/001, EU/1/22/1674/002 • **Datum první registrace:** 10. srpna 2022 • **Datum revize textu:** 11/2023.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o přípravku naleznete v platném Souhrnu údajů o přípravku, který naleznete na <https://www.ema.europa.eu/>. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku.

\*Prosím, všimněte si změny v informacích o přípravku.

▼ 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/nahlisit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlisit-nezadouci-ucinek).

Medison Pharma s. r. o.

Scott.Weber Workspace, Plynární 10/1617, 170 00 Praha 7, e-mail: office.czech@medisonpharma.com

# Dnešní role duplexní sonografie u ischemické cévní mozkové příhody

**MUDr. Dagmar Součková**

Sonolab, s. r. o., Cerebrovaskulární poradna a neurosonologie

Neurologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Role sonografie se v čase mění zejména díky změnám logistiky a pokrokům v diagnostice a léčbě pacientů s cévní mozkovou příhodou, kdy v akutní fázi choroby je primární vyšetřovací metodou CT/CTA (alternativně MRI/MRA), aby bylo možné co nejdříve zahájit léčbu. I přesto sonografické vyšetření má co nabídnout, a to jak v akutní, tak subakutní fázi cévní mozkové příhody. Nezasupitelné místo má pak jak v sekundární, tak i primární prevenci CMP. Přinášíme přehled současných možností využití duplexní sonografie ve všech fázích.

**Klíčová slova:** neurosonologie, transkraniální duplexní sonografie, ateroskleróza, stenóza karotidy, sekundární prevence, primární prevence, cévní mozková příhoda.

## Today's role of duplex sonography in the diagnostics of atherosclerosis of brain supplying arteries

The role of sonography is being changed nowadays due to the progress and logistic changes in acute diagnostics in stroke care. In the acute phase of stroke, CT angiography is basic to enable start treatment as soon as possible. Nevertheless, sonographic examination has a lot to offer, not only in the acute, but also subacute period of stroke treatment. Neurosonology is irreplaceable in secondary prevention, as well as in primary prevention of stroke. We summarize contemporary clinical importance of the examination in all phases of stroke care.

**Key words:** neurosonology, transcranial duplex sonography, atherosclerosis, carotid stenosis, secondary stroke prevention, primary stroke prevention.

## Úvod

Ateroskleróza a její následky jsou nejčastější příčinou úmrtí v globálním měřítku a zejména invalidita po cévní mozkové příhodě (CMP) je celosvětovým problémem. Pokroky v diagnostice a léčbě zejména ischemických CMP zaznamenané v poslední dekádě jsou bezprecedentní změnou v této medicínské oblasti. Jedním ze široce používaných nástrojů ke zlepšení péče o pacienty je neurosonologie. Duplexní sonografie přívodných mozkových tepen, a to jak extrakraniální, tak i transkraniální, je metodou široce dostupnou a bezpečnou, umožňující spolehlivou diagnostiku aterosklerotického, případně jiného postižení přívodných mozkových tepen (např. disekce). Rychlá a podrobná

analýza stavu cévního řečiště mozku, přesná kvantifikace stenóz a stanovení průtoků v jednotlivých povodích mozkových tepen je stěžejní k určení správného terapeutického postupu. Vyšetření v akutní fázi cévní mozkové příhody vyžaduje větší zkušenost vyšetřujícího, ale při pečlivém provedení a komplexním pohledu na daného pacienta může přinést řadu užitečných informací, které mohou změnit management jeho péče.

Rovněž v sekundární prevenci – u pacientů po CMP je třeba pravidelné sonografické sledování vývoje zejména stenotických procesů, a to jak extrakraniálních, tak i těch v intrakraniálním řečišti a jejich dopad na mozkovou cirkulaci.

Nezpochybnitelná je role duplexní sonografie přívodných mozkových tepen také v primární prevenci iktu, kdy se především extrakraniální vyšetření používá jako spolehlivý nástroj k identifikaci pacientů s vyšším rizikem kardiovaskulárních chorob.

## Pacient s akutní ischemickou CMP

Pacientovi, který utrpěl cévní mozkovou příhodou, je po příjezdu do iktového centra (IC) standardně provedeno CT mozku včetně CT angiografie (Neumann et al., 2021), podle které je indikována terapie intravenózní trombolýzou (IVT), v případě okluze velké tepny (LVO) pak mechanická trombektomie (MT). Z praxe víme, že po aplikaci IVT se může nález na tepnách změnit v důsledku rozpuštění trombu na stenóze,



MUDr. Dagmar Součková

Sonolab, s. r. o., Cerebrovaskulární poradna a neurosonologie, Neurologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha  
dagmarsouckova@email.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(6):435-439

Článek přijat redakcí: 4. 5. 2023

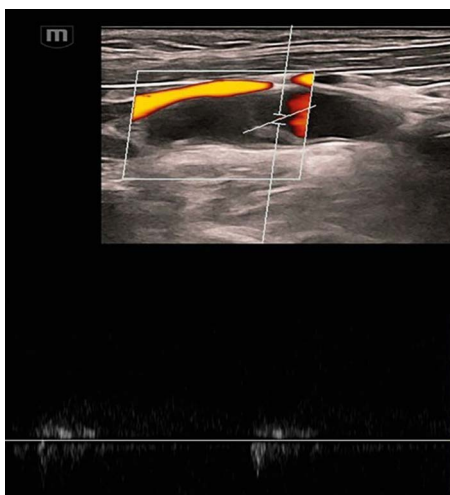
Článek přijat k publikaci: 31. 5. 2023

mechanická rekanalizace optimálně vede k obnovení toku v postiženém povodí. K monitorování výsledného nálezu je duplexní sonografie ideální, protože pacienta nezatěžuje aplikací kontrastní látky ani zářením a je jednoduše opakovatelná. Různé práce prokázaly výbornou shodu mezi neurosonologickým vyšetřením, CTA a DSA v diagnostice těchto patologií (Roubec et al., 2009). Opakované transkraniální vyšetření je často žádoucí vzhledem k tomu, že situace v mozgovém řečišti může být po výkonech velmi dynamická a nálezy se mohou ze dne na den měnit, což ne vždy odrazí klinický stav pacienta. Pravidelně prováděná vyšetření pak přináší lepší přehled o aktuální situaci v postiženém povodí a umožní nám lépe předcházet případnému klinickému zhoršení či komplikacím v prvních dnech po výkonu.

### Intravenózní trombolýza

V případě terapie intravenózní trombolýzou může dojít v některých případech k rozpuštění trombu na stenóze, potažmo pak ke změně tíže stenózy. Pokud není tepna intervenována v akutní fázi nemoci, je vhodné neurosonologické vyšetření provést 24–72 hodin po IVT, abychom mohli plánovat v závislosti na klinickém stavu pacienta a CT nálezu intervenci na přírodních mozkových tepnách (CEA, CAS, PTA intrakraniálních tepen) a zvolit její optimální načasování, případně od intervence upustit, pokud po terapii IVT stupeň stenózy už nedosahuje hemodynamické významnosti. Vždy je třeba postupovat přísně individuálně.

**Obr. 1.** Asymptomatická akutní okluze ACI 7. den po úspěšné intervenci, „systolické kliky“ (Power mode)

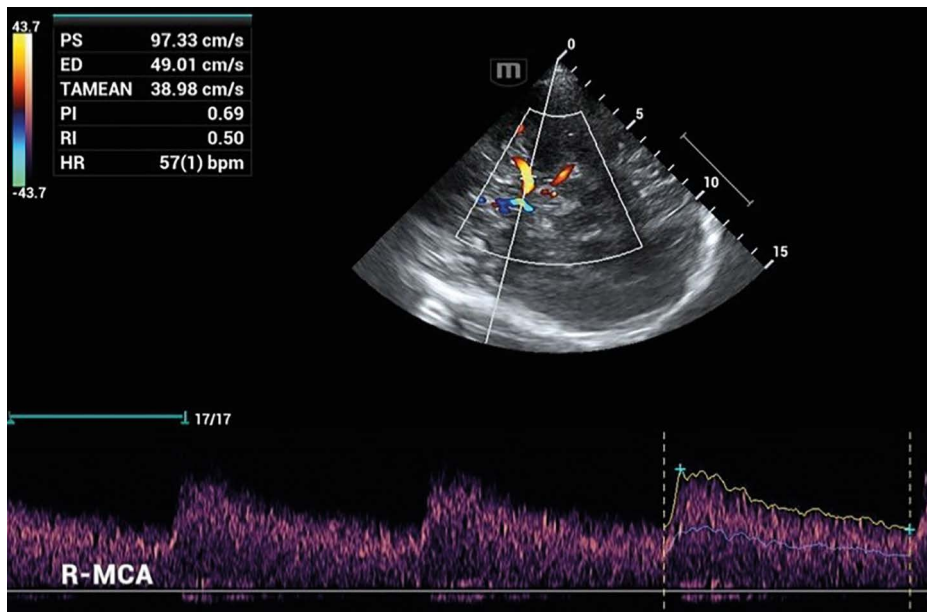


### Mechanická rekanalizace

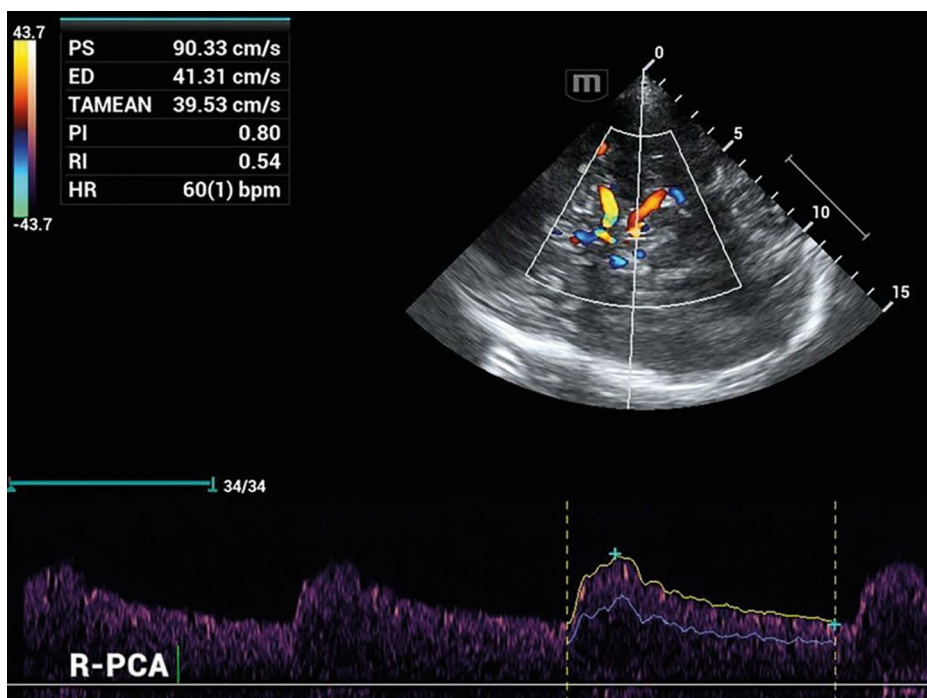
Po mechanické trombektomii je v ideálním případě tepna rekanalizována a je obnoven průtok. Další sledování pacienta probíhá na jednotce intenzivní péče, kde je pečlivě sledováno případné klinické zhoršení. Pokud jsou ovšem prováděny neurosonologické kontroly stavu postiženého povodí, nacházíme někdy až překvapivé změny, které nejsou reflektovány v klinickém stavu pacienta, jako např. asymptomatický uzávěr stentu v karotickém sifonu či v odstupu vnitřní karotidy (ACI) s průchodnou střední mozgovou tepnou

a dobře rozvinutou kolateralizací přes Willisův okruh. Jako příklad uvádíme pacienta s iCMP při uzávěru ACI + M1 segmentu střední mozkové tepny (ACM) vpravo (vstupní NIHSS skóre bylo 15), u kterého byla úspěšně provedena MT s implantací stentu do distální ACI se zlepšením klinického nálezu na 4 body NIHSS. Ultrazvukové vyšetření 7. den po intervenci při dobrém klinickém stavu ukázalo okluzi ACI od odstupu z karotické bifurkace (Obr. 1) a uzávěr stentu při dobře funkční kolateralizaci přes ACoA a ACoP (Obr. 3) s normálním plněním M1-ACM (Obr. 2).

**Obr. 2.** Normální tok v M1 segmentu ACM (PSV 97 cm/s)



**Obr. 3.** Zvýšený tok P1 segmentu a. cerebri posterior v rámci kolateralizace přes zadní komunikantu (ACoP) – PSV 90 cm/s



Existují první práce, které poukazují na to, že TCCS nálezy po mechanické trombektomii může přispět ke stanovení prognózy pacienta (Kneihls et al., 2018), stejně jako tomu je v případě IVT (Demchuk, 2001). Většina prací je zatím založena na hodnocení průtoku dle TIBI kritérií (Thrombolysis in Brain Ischemia), kdy postprocedurální nálezy s TIBI 0–4 jsou prediktorem špatného klinického stavu.

Méně častým nálezem, který nacházíme po intervenci, může být reziduální stenóza mozkové tepny po MT, jejíž závažnost se může v čase měnit, proto je vhodné vyšetření opakovat s odstupem (Obr. 4).

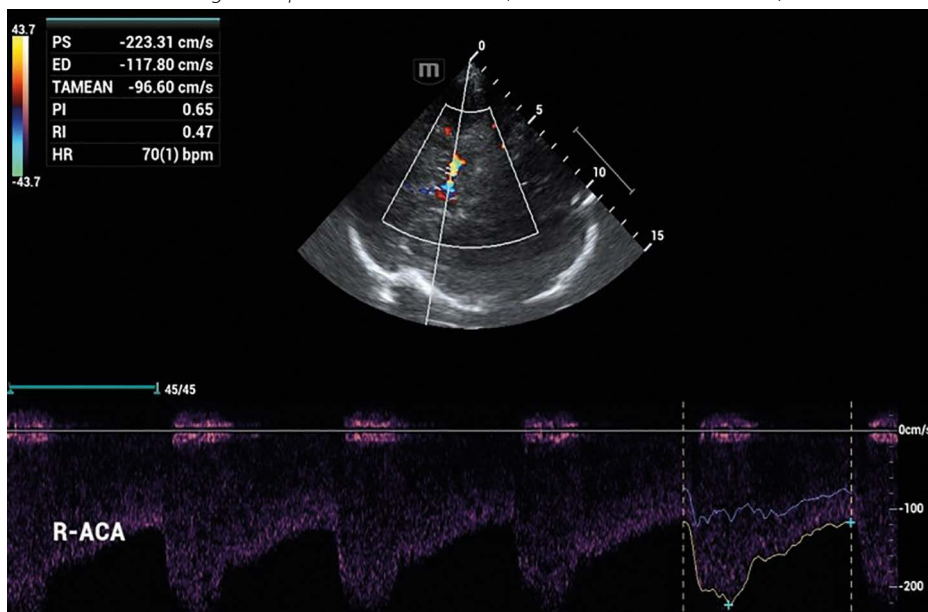
U některých pacientů nacházíme různý stupeň hyperperfuzního syndromu s výraznou vazodilatací intervenovaného povodí. Prevalence těchto případů ani patofyziologie není doposud zcela objasněna, nejspíše se jedná o lokální poruchou autoregulace a účinky volných radikálů (Yen-Heng, 2020, Shahripour, 2021). Hyperperfuzní syndrom ohrožuje pacienta prokrvácením ischemie, což se podílí na horším výsledném stavu, někdy ovšem klinické projevy mohou být chudé (např. bolest hlavy) nebo mohou úplně chybět. Příkladem může být 56letá pacientka s okluzivní disekcí ACI a uzávěrem ACM s akutní těžkou CMP (NIHSS vstupně 21 b.), kdy byla ještě 6 týdnů po intervenci patrná extrémní vazodilatace střední mozkové tepny s velmi nízkými indexy pulzatility a rezistence (RI 0,3) (Obr. 5).

Na základě systematického přehledu literatury (Shahripour et al., 2021) je provedení neurosonologického vyšetření doporučeno v akutní fázi léčby iktu.

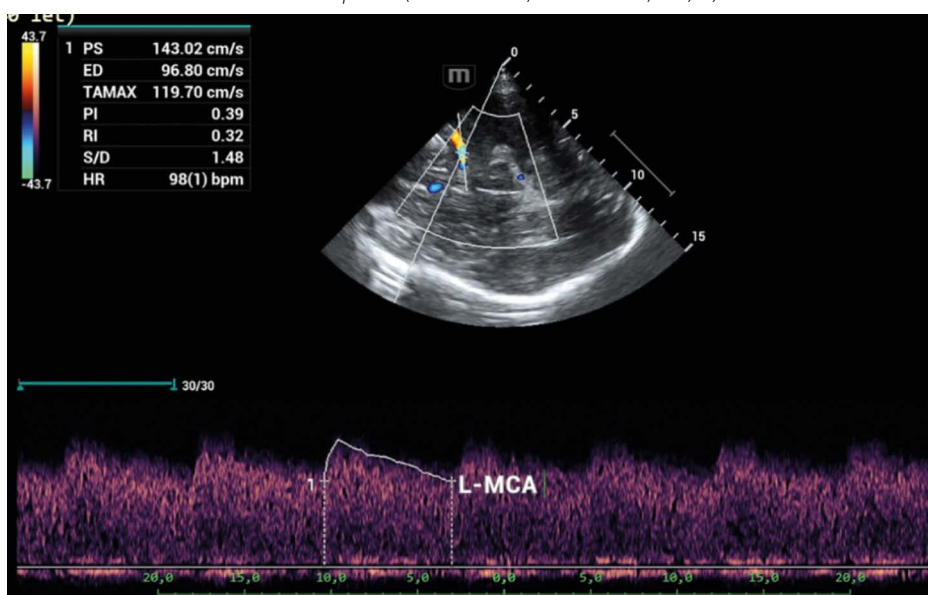
## Sekundární prevence CMP

Podrobné sonografické extrakraniální vyšetření doplněné o kompletní transkranální vyšetření je velmi důležitou součástí sekundární prevence iktu. Ne vždy nám CT angiografie provedená v akutní fázi choroby dává všechny odpovědi na otázky týkající se dopadu stenóz na mozkovou cirkulaci. Některé stenózy jsou při přítomnosti výraznějších kalcifikací hůře hodnotitelné a není výjimkou diskrepance nálezu, proto korelace CTA a UZ nálezu dává komplexnější informaci. Složitá je situace u pacientů s pokročilou aterosklerózou a zejména pak u polystenotických procesů, kdy patologie v jednom povodí ovlivňuje průtoky ostatními

**Obr. 4.** Stenóza A1 segmentu pravé a. cerebri anterior (turbulentní tok s PSV 223 cm/s)



**Obr. 5.** Extrémní vazodilatace ACM po MT (PSV 143 cm/s, EDV 96 cm/s, RI 0,32)

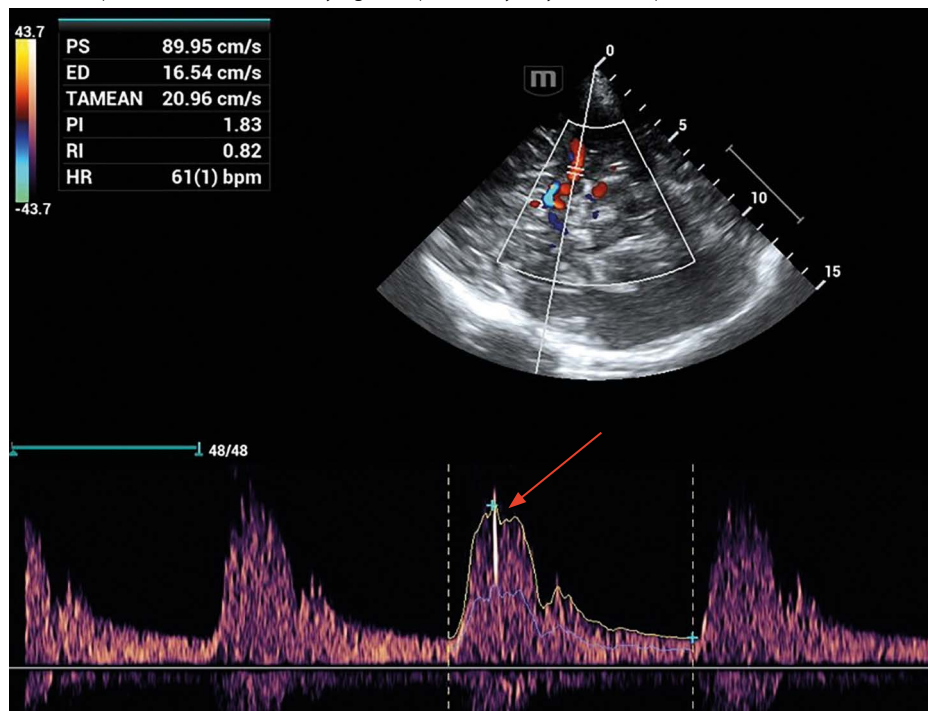


povodími. Při hodnocení stupně stenóz je zejména v těchto případech třeba klást důraz na multiparametrický přístup, založený nejen na absolutních hodnotách průtokových rychlostí (peak systolic velocity – PSV, end-diastolic velocity – EDV), ale i na poměrech rychlostí ve stenóze vs. před/za stenózou (u odstupových stenos) a na nepřímých známkách stenózy, tj. změny průtokové křivky před/za stenózou, aktivace kolaterál a podrobném zhodnocení transkranálního nálezu. Co bychom dále neměli opominout, je záchyt mikroembolických signálů (MES) při transkranálním vyšetření (Obr. 6), jejichž přítomnost upozorňuje na to, že dochází k opakovaným mikroembolizacím ze stenózy, trombózy či disekce karotidy a že daný pacient je ve zvýšeném riziku zhoršení stavu či recidivy

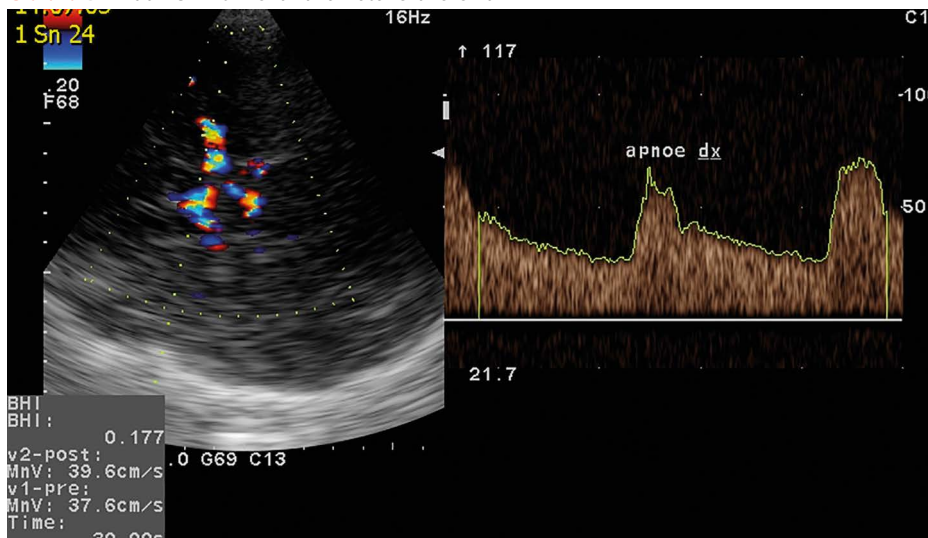
iktu, jak potvrzují některé práce (Bazan et al., 2020), případně že riziko zákroku (např. CEA) je u takového pacienta zvýšeno (Spence, 2017). Původ zachycených mikroembolizací může být i kardiální, obvykle jsou v těchto případech zachyceny MES ve více povodích.

Známostou doménou sonografického vyšetření, na kterou není možné zapomínat, je hodnocení steal syndromu ve vertebrobasilárním povodí, kde řádné zhodnocení stupně stealu a vývoj nálezů v čase je nezbytné pro správné rozhodnutí o indikaci event. intervence u daného pacienta. Pokud je zjištěna významná patologie na obou vertebrálních arteriích, může v některých případech vzniknout situace, kdy na Willisově okruhu dochází ke změně směru toku prekomunikantního úseku P1

**Obr. 6.** Spontánní mikroembolický signál (šipka) zachycený na ACM u pacienta s diskéci ACI



**Obr. 7.** BHI nad ACM – snížená vazomotorická rezerva



zadní mozkové tepny (ACP) a dochází ke stealu různého stupně na a. basilaris. Potom mluvíme o tzv. karotido-bazilárním crossoveru. Tito pacienti bývají často oligosymptomatictí, přestože se jedná o závažný stenooklusivní nálezu na přívodných tepnách mozku.

Neurosonologie je rovněž nepostradatelná při indikacích k EC-IC bypassu u pacientů s okluzí vnitřní karotidy. Vždy musíme pečlivě zhodnotit kolaterální oběh, jeho vývoj, toky v ACM, vyšetříme cerebrovaskulární rezervu a nakonec provedeme korelaci nálezu s klinickou symptomatikou. Ke stanovení cerebrovaskulární rezervy pomocí TCCS nejčastěji používáme test zadržetí dechu, kdy po 30s apnoe měříme střední průtokovou rychlost (V mean)

ve střední mozkové tepně a z poměru hodnot V mean před/po zadržetí dechu počítáme tzv. breath-holding index (BHI). Alternativou je test hyperventilační opět s měřením průtokových rychlostí v ACM – tzn. BH-HV test. Vyčerpaná cerebrovaskulární rezerva je jedním z indikačních kritérií EC-IC spojky (Obr. 7). Před samotným plánováním operace je pak vhodné sonografické zhodnocení a. temporalis superficialis jako donora.

U polystenotických či okluzivních procesů na přívodných mozkových tepnách s nemožností endarterektomie nebo angioplastiky někdy musíme přistoupit ve spolupráci s cévními chirurgy k indikacím zkratových neboli bypassových operací extrakraniálních tepen.

Konečné multidisciplinární rozhodnutí vždy závisí na tom, ze kterého povodí je pacient symptomatický a které povodí je zásobeno nedostatečně. V těchto indikacích je ultrazvuk naprosto nezastupitelný a i sledování pacientů po operacích je nezbytnou součástí péče o pacienta po ischemické CMP a důležitou součástí dispenzarizace v cerebrovaskulárních poradnách.

### Primární prevence CMP

Screeningové vyšetření přívodných mozkových tepen by mělo být provedeno u všech pacientů, kde se kumuluje více rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob – hypertenze, diabetes mellitus, nadváha, kouření, vyšší cévní riziko v rodinné anamnéze, a to ideálně již od 40 let věku za přítomnosti jednoho či více rizikových faktorů. U populace nad 50 let je prevalence výskytu významné stenózy vnitřní karotické tepny udávána mezi 1–3 % (De Weerd, 2010). Ultrazukové vyšetření může pomoci tyto pacienty odhalit, včas léčit a sledovat. Důležitou úlohou je také identifikace rizikových a nestabilních aterosklerotických plátů, protože víme, že charakteristika plátu významně ovlivňuje i riziko iktu (Gupta et al., 2015). Takto je možné volit přísně individuální přístup k terapii každého pacienta. Neurosonologické vyšetření je v běžné klinické praxi doporučeno a prováděno i před většími operačními zákroky, jako jsou srdeční bypassy, totální endoprotézy apod.

### Závěr

Podrobné a pravidelné provádění neurosonologického vyšetření, a to jak extrakraniálního, tak transkraniálního, v akutní i subakutní fázi iktu přináší cenné informace o aktuálním stavu mozkového řečiště a zejména o vývoji nálezu v čase. Přesná znalost situace a průtoků v jednotlivých povodích může pomoci nejen ke zlepšení péče o pacienta, ale i ke stanovení prognózy jeho výsledného stavu. Pomáhá také lépe načasovat jednotlivé terapeutické či intervenční postupy nebo upozornit na zvýšené riziko zákroku. V sekundární prevenci je vyšetření nezastupitelné při sledování vývoje stenooklusivních procesů. V primární prevenci plní významnou screeningovou roli, protože pomocí něj můžeme vyhledávat a včas léčit pacienty v riziku cévní mozkové příhody.

## LITERATURA

1. Alexandrov A. Neurovascular Examination: The Rapid Evaluation of Stroke Patients Using Ultrasound Waveform Interpretation. Wiley-Blackwell, 2013.
2. Bazan R, Luvizutto GJ, Braga GP, et al. Relationship of spontaneous microembolic signals to risk stratification, recurrence, severity, and mortality of ischemic stroke: a prospective study. *Ultrasound J.* 2020;12(1):6. doi: 10.1186/s13089-020-0156-1. PMID: 32048064; PMCID: PMC7013020.
3. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2001;32:89–93.
4. De Weerd M, et al. Prevalence of asymptomatic Carotid Artery Stenosis in the General Population An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Stroke.* 2010;41(6):1294-7.
5. Ikenberg B, et al. Neurosonography After Mechanical Thrombectomy for Acute Stroke Treatment. *J of Neuroimaging.* 2019;29(3):364-370.
6. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, et al. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2015;46(1):91-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006091. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25406150; PMCID: PMC4280234.
7. Kirchoff-Torres KF, Bakradze E. Cerebral Hyperperfusion Syndrome After Carotid Revascularization and Acute Ischemic Stroke. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22(4):24. doi: 10.1007/s11916-018-0678-4. PMID: 29556806.
8. Kneihls M, Niederkorn K, Deutschmann H, et al. Abnormal Blood Flow on TCCS Predicts Poor Outcome After Stroke Thrombectomy. *Stroke.* 2018;49(11):2780-2782.
9. Lauerer M, Wunderlich S, Boeckh-Behrens T, Ikenberg B. Increased intracranial blood flow velocity following mechanical thrombectomy in treatment of acute stroke precedes reocclusion. *Journal of Clinical Ultrasound.* 2022;50(4):487-490.
10. Neumann J, et al. Doporučení pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2021. *Cesk Slov Neurol N.* 2021;84/117(3):291-299.
11. Roesler J, Haertl J, Wunderlich S, et al. Extracranial ultrasound following mechanical thrombectomy in patients with acute stroke. *Journal of Neuroimaging.* 2021. doi: 10.1111/jon.12954.
12. Roubec M, Školoudík D, Herzig R, et al. Korelace transkraniální barevné duplexní sonografie, CT angiografie a DSA u pacientů s aterosklerotickým postižením mozkových tepen v běžné klinické praxi. *Cesk Slov Neurol N.* 2009;72/105(6):542-547.
13. Saqqur M, Tsvigoulis G, Nicoli F, et al. The role of sonolysis and sonothrombolysis in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and case-control studies. *J Neuroimaging.* 2014;24(3):209-20. doi: 10.1111/jon.12026. Epub 2013 Apr 22. PMID: 23607713.
14. Shahripour RB, Azarpazhooh MR, Akhuanzada H, et al. Transcranial Doppler to evaluate postreperfusion therapy following acute ischemic stroke: A literature review. *J of Neuroimaging.* 2021;31(5):10.1111/jon.12887.
15. Spence JD. Transcranial Doppler monitoring for microemboli: a marker of a high-risk carotid plaque. *Semin Vasc Surg.* 2017;30(1):62-66. doi: 10.1053/j.semvasc-surg.2017.04.011. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28818260.
16. Sudheer P, Misra S, Nath M. Micro-embolic signal monitoring in stroke subtypes: A systematic review and meta-analysis of 58 studies. *Eur Stroke J.* 2021;6(4):403-411. doi: 10.1177/23969873211060819. Epub 2021 Nov 13. Erratum in: *Eur Stroke J.* 2023;8(1):402. PMID: 35342814; PMCID: PMC8948512.
17. Šaňák D, Mikulík R, Tomek A, et al. Doporučení pro mechanickou trombektomií akutního mozkového infarktu – verze 2019. *Cesk Slov Neurol N.* 2019;82/115(6):700-705. doi: 10.14735/amcsnn2019.700.
18. Školoudík D, Škoda O, Bar M, et al. *Neurosonologie.* Galén, Praha, 2003.
19. Von Reutern GM, Goertler MW, Bornstein NM, et al.; Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods. *Stroke.* 2012;43(3):916-21. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.636084. Epub 2012 Feb 16. Erratum in: *Stroke.* 2012 May;43(5):e54. PMID: 22343647.
20. Wu T, Shi Z, Chen B, et al. TCD hemodynamics findings in the subacute phase of anterior circulation stroke patients treated with mechanical thrombectomy. *Open Med (Wars).* 2022;17(1):606-613. doi: 10.1515/med-2022-0464. PMID: 35434377; PMCID: PMC8961283.
21. Yen-Heng L, Hon-Man L. Update on cerebral hyperperfusion syndrome. *J Neurointerv Surg.* 2020;12(8):788-793.

## ILAE

ILAE - Europe

Commission on Surgical Therapy

13<sup>th</sup> International Course on Epilepsy Surgery (EPODES)

Advanced II – paediatric, palliative

Brno, Czech Republic

January 22-26, 2024

## Faculty:

Christoph Baumgartner (Austria), Sandor Beniczky (Denmark), Ingmar Blumcke (Germany), Milan Brazdil (Czech Republic), Christine Bulteau (France), Helen Cross (UK), Arthur Cukiert (Brazil), Cristine Cukiert (Brazil), Daniel Fabo (Hungary), Philippe Kahane (France), Pavel Kršek (Czech Republic), Petr Marusič (Czech Republic), Ciğde Ozkara (Turkey), Georgia Ramantani (Switzerland), Ivan Rektor (Czech Republic), Bertil Rydenhag (Sweden)



<http://www.ta-service.cz/epodes2024/>

# Neurologie pro praxi na rok 2024

## Už máte předplaceno?

**PŘEDPLATNÝM  
ČASOPISU NA ROK 2024  
ZÍSKÁTE**

**6 čísel ve vaší schránce**

**Tematická suplementa**

**Čtení na tabletech,  
PC a telefonech**

**Přístup do archivu  
časopisu on-line**

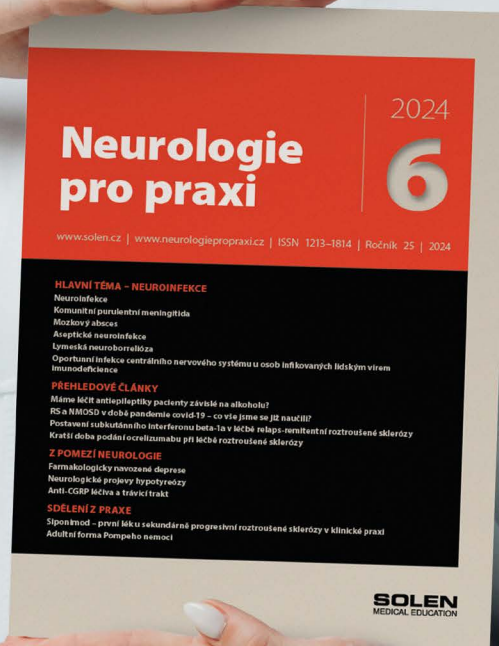
**Cena předplatného  
na rok 2024: 1 980 Kč**

**OBJEDNÁVEJTE**

**[www.neurologiepropraxi.cz](http://www.neurologiepropraxi.cz)**

[předplatne@solen.cz](mailto:předplatne@solen.cz)

585 204 335



# Současné možnosti využití transkraniální duplexní sonografie v cévní neurologii

MUDr. Petra Kešnerová, Ph.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>SONOLAB, s. r. o., Cerebrovaskulární poradna a neurosonologie, Praha

<sup>2</sup>Neurologická klinika 2. LF a UK, FN Motol, Praha

Transkraniální barevně kódovaná duplexní sonografie (TCCS) je široce rozšířená, neinvazivní metoda, která poskytuje hemodynamická data v reálném čase a je tak ideálním nástrojem pro vyšetřování cerebrovaskulárních patologií. V uvedeném přehledu jsou popsány základní principy metody, referenční hodnoty detekovaných parametrů a jejich principiální abnormality. Následně je uveden přehled významných cévních patologií a jejich specifických nálezů při TCCS vyšetření: stenóza a okluzí mozkových arterií, specifika kolaterálního oběhu, změny u intracerebrálních krvácení včetně cévních malformací a subarachnoidálního krvácení, nálezy u vaskulitid, vaskulopatií, migrény i specifické nálezy pro dětskou a starší populaci.

**Klíčová slova:** transkraniální Doppler, transkraniální duplexní sonografie, rezistence, pulzilita, cerebrovaskulární reaktivita, hemodynamika.

## Current possibilities of using transcranial duplex sonography in vascular neurology

Transcranial color-coded duplex sonography (TCCS) is widely accepted, noninvasive method providing hemodynamic data in real time imaging and therefore is an ideal tool for examination of cerebrovascular pathologies. In this review basic principles of the method, reference limits of detected parameters and its principal abnormalities are described. Subsequently, an overview of an important vascular pathologies and its specific findings on TCCS is given: stenosis and occlusions of cerebral arteries, specifics of collateral pathways, changes in intracerebral hemorrhage including vascular malformations and subarachnoid hemorrhage, findings in vasculitis, vasculopathies, migraine and specific findings in pediatric and geriatric population.

**Key words:** transcranial Doppler, transcranial duplex sonography, resistance, pulsatility, cerebrovascular reactivity, hemodynamics.

## Úvod

Transkraniální dopplerovská sonografie (TCD) je metoda, která byla do praxe uvedena již v osmdesátých letech 20. století (Aaslid, Markwalder et Nornes, 1982). Možnosti intrakraniální ultrazvukové diagnostiky se rozšířily v letech devadesátých zavedením transkraniální barevné duplexní sonografie (TCCS), která umožňuje zobrazení anatomických struktur v B-obrazu a zobrazení cév v barevném a energetickém modu. Tato metoda má řadu výhod. Jedná se o vyšetření neinvazivní, relativně levné, s možností

prakticky neomezeného počtu opakování i kontinuálního monitoringu hemodynamiky. Umožňuje zhodnotit mozkovou cirkulaci v reálném čase a sledovat vývoj cévních abnormalit, ať jde o změny primárně vaskulární, či sekundárně navozené v důsledku řady onemocnění mozku, např. detekce různých typů expanzivních procesů, vývoj edému a dalších, které cerebrální řečiště ovlivňují. Pro komplexní zhodnocení všech patologií je potřeba transkraniální vyšetření provádět v jedné době s vyšetřením extrakraniálním. V současnosti je stále za zlatý standard v dia-

gnostice cerebrovaskulárních (CVS) onemocnění považována digitální subtrakční angiografie (DSA), která je ovšem invazivní metodou s radiační zátěží. V praxi je nejčastěji využívána počítačová tomografie (CT) s aplikací kontrastní látky a provedením angiografie (CTA) či magnetická rezonance s nativní angiografií (MRA). Kromě kontraindikací a radiační zátěže (v případě CT) se však jedná o metody, ze kterých nelze získat hemodynamická data. Z důvodů výše uvedených tak v posledních letech stoupá obliba i spektrum indikací k provedení TCCS.



MUDr. Petra Kešnerová, Ph.D.

SONOLAB, s. r. o., Cerebrovaskulární poradna a neurosonologie; Neurologická klinika 2. LF a UK, FN Motol, Praha  
petra.kesnerova@sonolab.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(6):441-446

Článek přijat redakcí: 21. 5. 2023

Článek přijat k publikaci: 2. 7. 2023

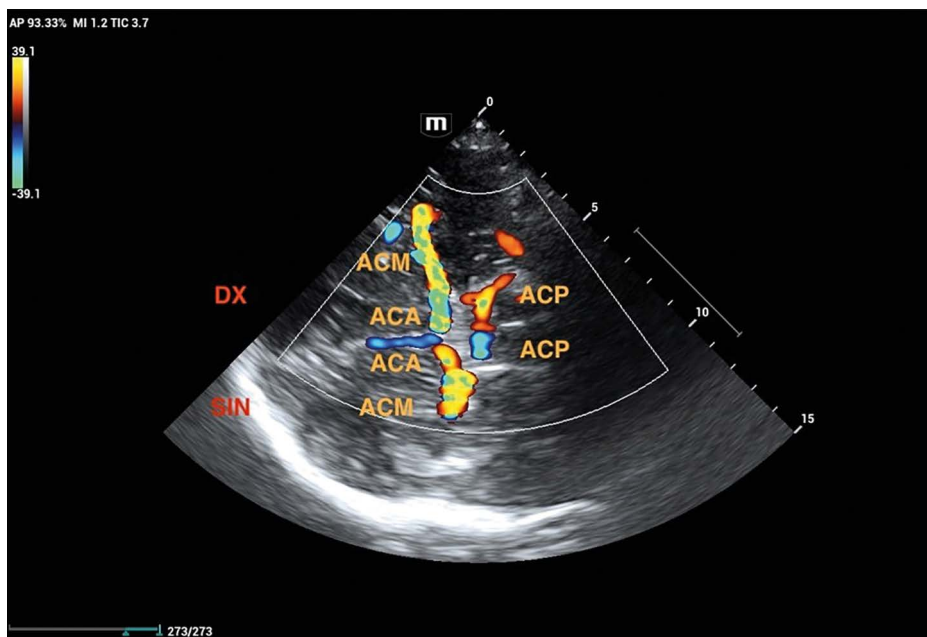
## Technika provedení TCCS

Principem TCD vyšetření je frekvenční posun ultrazvukových vln odražených od pohybujících se krevních elementů a změna frekvence přímo úměrně odpovídá rychlosti pohybujících se krvinek. V TCCS navíc získáváme obraz mozkových struktur v B-obrazu a barevné zobrazení anatomie tepen s jejich průtokovými křivkami. Na rozdíl od TCD je v TCCS možná úhlová korekce insonace, což zpřesňuje záznamy průtokových rychlostí. Pro transkraniální vyšetření jsou vhodné sondy o nízké frekvenci (2,0–3,5 MHz), jelikož vyšetřujeme ve větší hloubce (průměrně 40–60 mm) a navíc je nutné překonat bariéru lebečních kostí. Z tohoto důvodu je potřeba umístit sondu do tzv. akustických oken, což jsou místa, u kterých je bariéra pro prostup ultrazvuku minimální. Standardně se užívají 4 akustická okna: temporální (přes laminu temporální kosti); transforaminální (rovněž zvaný suboccipitální, s insonací přes foramen magnum); transorbitální (přes oční bulbus); a submandibulární (neboli transcervikální, s umístěním sondy retromandibulárně). Nevýhodou je limitace v případě nedostatečné prostupnosti akustických oken, zejména u transtemporálního a suboccipitálního přístupu, která se týká 8–20 % pacientů (Lee et al., 2020). Tuto překážku lze částečně překonat při využití kontrastních látek či kombinací alternativních přístupů (např. částečné vyšetření karotického sifonu transorbitálním přístupem). Další obtíže může způsobit řada artefaktů (pohybových, dechových, pulzatilních aj.), na které je ultrazvukové vyšetření citlivé, či chybné nastavení přístroje. Nejvýznamnějším faktorem je závislost metody na zkušenosti vyšetřujícího.

## Dopplerovská anatomie cév

Zobrazení cévních struktur je u novějších přístrojů možné díky lepšímu rozlišení anatomických struktur i pulzacím tepenných stěn detekovat vcelku snadno již v B-obrazu. Tento provádíme na začátku každého TCCS vyšetření k nalezení optimální polohy sondy a upřesnění anatomických rovin. Následně zobrazujeme tepny a žíly v barevném modu, u pomalejších toků eventuálně v energetickém modu, a nakonec získáme spektrální průtokové křivky. Z transtemporálního přístupu zobrazujeme přední mozkovou cirkulaci a část

Obr. 1. Willisův okruh – anatomie



Tab. 1. TCCS – fyziologické průtoky a hloubky insonace mozkových tepen

| Tepna | Okno             | Hloubka (mm) | Směr toku  | Vmean (cm.s <sup>-1</sup> ) |
|-------|------------------|--------------|------------|-----------------------------|
| ACA   | transtemporální  | 60–75        | od sondy   | 40–60                       |
| ACM   | transtemporální  | 30–65        | k sondě    | 50–80                       |
| ACP1  | transtemporální  | 55–75        | k sondě    | 35–55                       |
| ACP2  | transtemporální  | 55–75        | od sondy   | 35–55                       |
| ACI   | transtemporální  | 55–70        | bidirekční | variabilní                  |
| AV    | transforaminální | 45–80        | od sondy   | 25–45                       |
| AB    | transforaminální | 80–110       | od sondy   | 30–50                       |
| AO    | transorbitální   | 40–60        | k sondě    | variabilní                  |

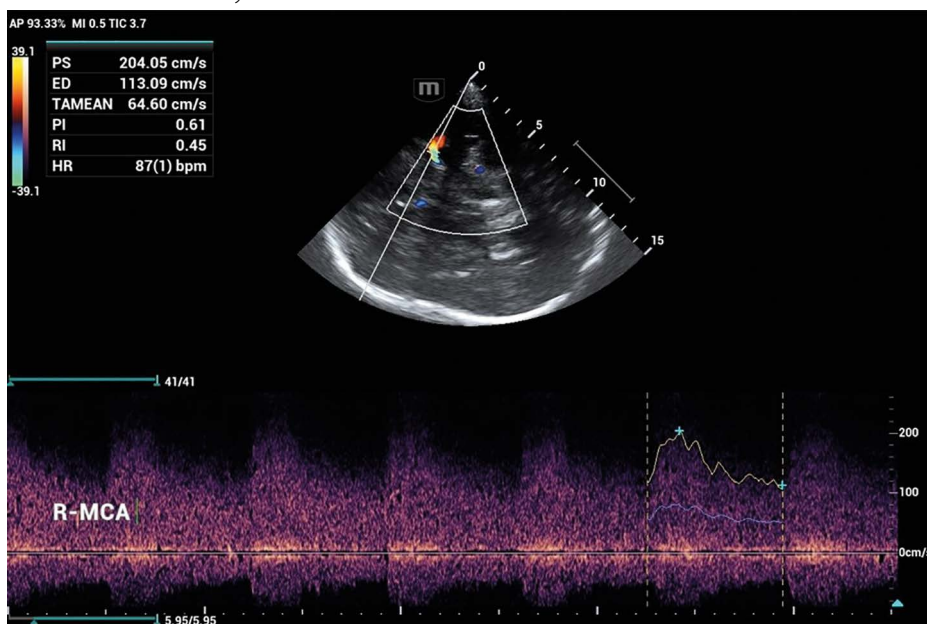
zadní mozkové cirkulace. Dostupná je oblast arteria carotis interna (ACI) včetně jejího průběhu karotickým sifonem, arteria cerebri media (ACM) a arteria cerebri anterior (ACA), oba úseky arteria cerebri posterior (ACP) a přední a zadní komunikanta. Transforaminálně detekujeme oblast zadní mozkové cirkulace s oběma arteriemi vertebrales (AV) a arterií basilaris (AB), i jejich odstupujícími větvemi – arteria cerebelli inferior posterior (PICA), arteria cerebelli inferior anterior (AICA) i arteria cerebelli superior (SCA). Při vyšetření žilního systému lze vizualizovat část hlubokého žilního systému a žilních splavů, je však nutné přenastavit parametry přístroje pro záznam pomalejších toků. Základní detekované parametry jsou maximální systolická rychlost (peak systolic velocity; PSV), konečná diastolická rychlost (end diastolic velocity; EDV), střední rychlost toku (mean velocity; Vmean) a průtokové indexy: rezistenční (RI) a pulzatilní (PI), které lze měřit manuálně i prostřednictvím automatizovaného softwaru a na rozdíl od rychlostních parametrů nejsou závislé na úh-

lové korekci. Důležitým bodem v orientaci je i hloubka detekované cévy a směr jejího toku. Přehled pro jednotlivé cévy v TCCS je uvedený na obrázku 1, parametry za fyziologických okolností jsou uvedené v tabulce 1.

## Klinické aplikace transkraniální sonografie

### Stenózy a okluze mozkových arterií

Intrakraniální stenózy jsou místa s lokálním zúžením průsvitu mozkových arterií, které vznikají nejčastěji na podkladě aterosklerózy a jsou významným rizikovým faktorem pro vznik ischemické cévní mozkové příhody (ICMP) (Wan, Li et Yang, 2022). Dočasná stenóza může vzniknout na podkladě vazospazmu, u disekcí, vaskulitid či u migrén. O stenóze hovoříme, je-li lokální zúžení tepny minimálně o 30 % (Školoudík et al., 2003). Při spektrální analýze zaznamenáme zvýšení průtokových rychlostí, u významných stenóz turbulence, v barevném modu rychlostní jet korelující

**Obr. 2.** ACM – fyziologický nález**Obr. 3.** ACM – stenotický tok

ke změně barevného spektra (tzv. aliasing fenomén), zúžení v energetickém zobrazení či zvýšení echogenity v B-obrazu odpovídající plátu v průběhu cévy. Díky TCCS je možné odlišit i tortuozity či fyziologické variability cévního řečiště (např. relativně časté hypoplazie zejména v ACA či ACP). Zásadní je zhodnocení stupně stenózy dle změny rychlostí poměrem PSV v místě stenózy a před a/nebo za stenózou. Pokud nelze změřit PSV před stenózou ani za ní, lze využít porovnání s druhostranným nálezem, v případně nemožnosti tohoto postupu pak srovnání s fyziologickými normami pro daný věk a pohlaví. Stupeň stenózy hodnotíme jako lehký v rozmezí 1,3–2,0; střední 2,0–3,0 a těžký

při 3,0 a více (Školoudík et al., 2003). Příklady zobrazení fyziologického a stenotického toku v ACM jsou uvedené na obrázcích 2 a 3. Vždy provádíme komplexní vyšetření celého cévního systému, neboť difúzní modifikace rychlostí mohou nastat vlivem řady klinických okolností, např. u výkyvů krevního tlaku, anémie, změny krevní viskozity či ejekční frakce. Rozsáhlejší změny pak nacházíme u nálezů polystenotických.

U okluze mozkových arterií je možno detekovat změny v místě okluze, tzv. známky přímé (v B-obrazu hyperechogenní signál okludovaného lumen, absenci signálu v barevném i pulzním režimu) a známky nepřímé,

kteřé souvisí se změnou signálu před a za okluzí (proximálně zpomalení rychlostí s vyšší rezistencí a distálně absenci toku v povodí dané tepny).

### Aktivace kolaterálního řečiště

Kolaterální řečiště je systém náhradního oběhu, který se aktivuje v případě vzniku abnormálního tlakového gradientu v části řečiště, typicky při významných stenózách a okluzích tepen. Patří k nejdůležitějším známkám závažných nálezů na tepnách přívodných i mozkových. Kapacita kolaterál je individuálně závislá a dle studií v přední cirkulaci koreluje s velikostí ischemické léze i funkčního outcome v případě okluze velkých tepen (Kimmel et al., 2019). Tvoří jej přední a zadní komunikanty, leptomeningeální spojky a cirkulace přes ACE a oftalmickou arterii. Náběr kolaterál probíhá ve fázi akutní i subakutní a stupeň aktivace lze monitorovat prostřednictvím opakovaných sonografických kontrol.

### Intracerebrální krvácení a cévní malformace

Prostřednictvím TCCS vyšetření je možné detekovat hematomy intra- i extraaxiální, a to jak v akutním, tak subakutním stadiu. V prvních 5 dnech jsou zobrazitelné jako hyperechogenní, homogenní léze (Blanco et Abdo-Cuza, 2018), u nichž lze prostřednictvím zobrazení v několika rovinách měřit jejich objem a vývoj. V následujících 2–3 týdnech dochází ke snížení echogenity, stanou se heterogenními a do 6 týdnů se odbarví úplně (Školoudík et al., 2003). Cévní změny jsou detekovatelné v závislosti na lokalizaci a velikosti hematomu, zejména pokud dochází ke zvýšení nitrolebečního tlaku a přesunu střední čáry, kde pozorujeme především zvýšení rezistence v ACM. Důležité je odlišit hyperechogenní masu především od mozkových tumorů a arteriovenózních malformací (AVM), u nichž může být naopak TCD vyšetřením odhalujícím příčinu krvácení s vysokou senzitivitou (přes 90 %) (Školoudík et al., 2003). Rozlišit lze přívodné tepny, které malformaci dominantně zásobují a mají vysoké rychlosti (PSV i EDV) a výrazně sníženou periferní rezistenci. Vazomotorická reaktivita v důsledku nízkorezistenčního zkratu na přívodné tepně chybí a v okolních povodích je z důvodů relativní ischemizace

snížena (Lindegard et al., 1986). Po provedeném terapeutickém výkonu (chirurgickém, endovaskulárním či radioterapeutickém) lze sledovat i úspěšnost léčby AVM.

### Subarachnoidální krvácení a vazospazmus

SAK tvoří jen 5 % všech CMP, jde ovšem o stav s častými komplikacemi a vysokou mortalitou. Hlavní příčinou zhoršení klinického stavu je rozvoj cerebrální ischemie, která vzniká na podkladě vazospazmu. Ten je detekovatelný až u 70 % pacientů a symptomatický je ve 30 až 50 % případů. Dochází k akceleraci průtokových rychlostí, které lze detekovat prostřednictvím TCD s vysokou senzitivitou a předchází rozvoji ischemického deficitu (Kumar, Shahripour et Harrigan, 2016). Důležité je odlišení vazospazmu od hyperemie, u které dochází ke zvýšené rychlosti v celém povodí. Ke stanovení užíváme Lindegardův index s poměry Vmean v ACM a extrakraniálním úseku ACI s detekcí hyperemie < 2 a vazospazmu > 2 (Lindegard et al., 1986). Predikce rozvoje ischemie však nelze určit pouze z absolutních hodnot průtokových rychlostí. Citlivější se jeví progresse rychlosti v oblasti vazospazmu a podílí se zřejmě další faktory, které podmiňují selhání mozkové autoregulace a vznik deficitu. Uvedené změny lze nicméně prostřednictvím TCD velmi dobře monitorovat a správně časovat terapeutické intervence (Grosset et al., 1992).

### Vaskulitidy

Zánětlivé postižení cévní stěny může vzniknout u řady infekcí (bakteriálních, virových i mykotických) a rovněž autoimunitních (polyarteritis nodosa, Wegenerova granulomatóza, Kawasakiho vaskulitida, systémový lupus erytematoses aj.), existuje i primární arteritida centrální nervové soustavy (PACNS), která je

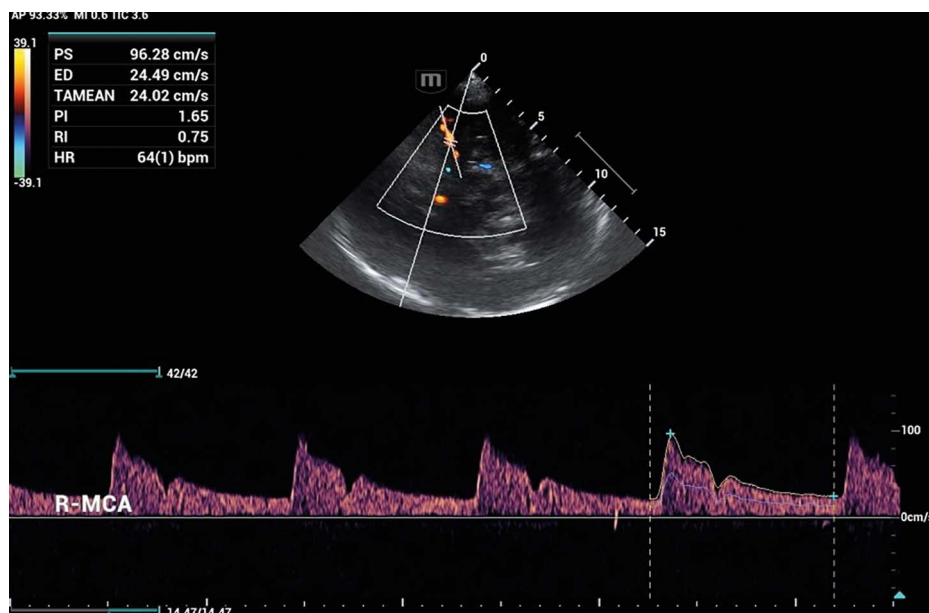
vzácná (Kraemer et Berlitz, 2021). Jelikož se jedná o heterogenní skupinu onemocnění, která je relativně méně častá, není dostatek větších studií, které by stanovily TCCS kritéria pro jednotlivé podskupiny. V akutní fázi lze detekovat stenózy, okluze či vazospazmy, které mohou být ve více lokalizacích. Spazmy tepen lze od trvalých změn odlišit jen opakovaným TCCS vyšetřením. K modifikaci nálezu dochází při rozvoji edému mozku, kdy je rezistence tepen difúzně zvýšená. Pokud tuto změnu detekujeme trvale, jedná se spíše o zánětlivé postižení distálních drobných arteriol. V chronickém stadiu nacházíme napak často pokles rezistence i změny v CVS reaktivitě. Diagnózu vaskulitidy tedy stanovujeme v kontextu anamnézy, klinických, laboratorních i morfologických nálezů, a především dle vývoje v čase, pro které je TCCS ideálním nástrojem, včetně sledování efektu imunomodulační terapie.

### Vaskulopatie

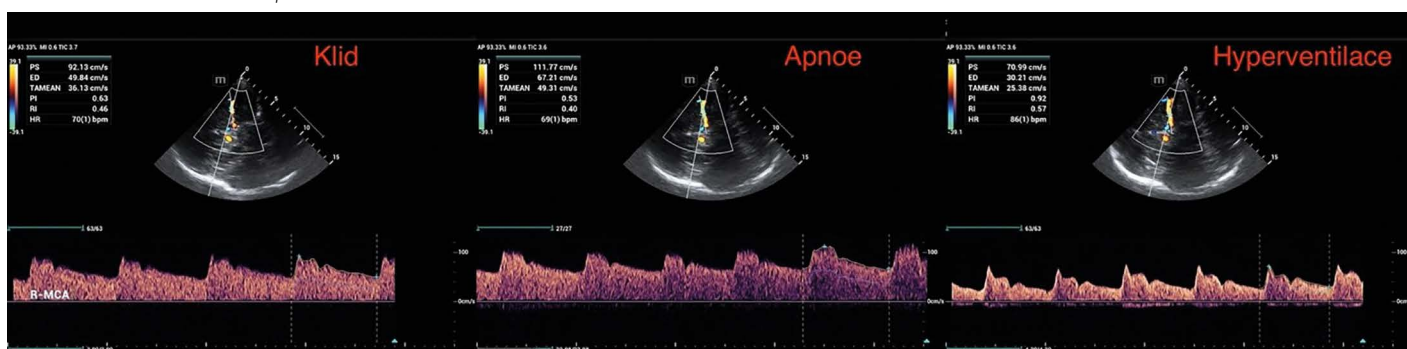
Degenerativní změny arteriol (mikroangiopatie neboli small vessel disease, SVD) jsou rovněž etiologicky vysoce heterogenní

jednotkou, pro kterou je společným znakem remodelace cévní stěny s různým histopatologickým podkladem. Společným jmenovatelem je narušení autoregulace se zvýšením rezistence a pulzatility, které můžeme detekovat změnou křivky, RI a PI (Obr. 4), a abnormitami při funkčních testech cerebrovaskulární reaktivity (CVR). Tu můžeme v praxi změřit apnoickým (breath holding, BH), hyperventilačním (HV) testem či jejich kombinací (BH/HV). U BH snímáme Vmean v ACM na začátku testu a při maximálním zrychlení, minimálně však po 30 s apnoe. U HV zaznamenáváme pokles Vmean po krátké apnoe a následné 30–40 s trvající hyperventilaci. Normální rozmezí pro BH je dle vypočteného indexu  $1,2 \pm 0,6$  % s minimálním nárůstem Vmean o 10 %, a pro HV pokles Vmean minimálně o 15 %. Normální průběh testu je uvedený na obrázku 5. Pokud není pacient schopen spolupráce, lze využít i dalších metod (např. inhalace CO<sub>2</sub> či intravenózní podání Diamoxu), které působí jako silná vazodilatacia (Markus et Harrison, 1992).

Obr. 4. ACM – SVD



Obr. 5. Test CVR – normální průběh



Etiopatogenetickým podkladem SVD je nejčastěji ateroskleróza, metabolické angiopatie (diabetické, renální aj.), arteriální hypertenze, amyloidová angiopatie, méně často geneticky podmíněné arteriopatie (CADASIL, Moyamoya aj.), změny poradiační a další (Agarwal, Bathla et Kanekar, 2020). I když je v řadě studií prokázáno, že zvýšení pulzatility pozitivně koreluje s SVD (Shi et al., 2018), rozmezí patologických hranic obou indexů nejsou u řady klinických jednotek stanovena. U pacientů s karotickou aterosklerózou byly na větším souboru pacientů stanoveny hodnoty horních limitů pro RI 0,63 a pro PI 1,21 (Kešnerová et al., 2022).

## Migréna

V patofyziologii migrény hraje důležitou roli změna CVR na podkladě dysfunkce autonomního nervového systému s dopadem na hemodynamiku mozkových tepen. Při TCCS lze detekovat různé abnormality, v závislosti na tom, zda se jedná o období akutní ataky migrény či období interiktální, a zda jde o migrénu s aurou, či bez ní. V období atak je častěji detekováno snížení průtokových rychlostí s relativní hypoperfuzí, méně často pak i jejich zvýšení (Shayestagul et al., 2017), vzácněji i vazospasmus. V období mezi atakami lze zjistit kolísání stranově asymetrických rychlostí a změny vazoreaktivity, která je typicky zvýšená a má tendenci až k přestřelování i na minimální podnět (Školoudík et al., 2003). Dle novější studie bylo zjištěno, že při užití fotostimulace dochází ke specifickému zvýšení vazoreaktivity u migrenetiků v ACM, zatímco u tenzních bolestí hlavy ve vertebrálních arteriích (Khedr et al., 2023). Pokud by došlo k potvrzení na větších souborech pacientů, bylo by možné TCCS využít

i v diferenciální diagnostice obou uvedených onemocnění.

## Vaskulární specifika u pediatrické a geriatrické populace

Významným faktem v cerebrální hemodynamice je změna parametrů v závislosti na věku. S věkem fyziologicky klesá hodnota průtokových rychlostí, zvyšuje se rezistence a dochází ke snížení vazomotorické rezervy distálního řečiště (Yang et al., 2016). Naopak u dětí jsou hodnoty rychlostí i RI a PI vyšší, a to zejména do 2 let věku (norma RI  $0,7 \pm 7\%$ ). U dětí předčasně narozených jsou pak rozdíly ještě markantnější (průměrné RI 0,77) (Lowe et Bulas, 2005). V pediatrické populaci je TCCS velmi výhodné pro svou neinvazivitu a možnost pravidelného monitoringu včetně akutních indikací. U poporodní asfyxie dochází k významnému poklesu RI v důsledku kombinace narušené autoregulace i kompenzatorní odpovědi na hypoxii. Pokud přetrvává RI  $< 0,5$  v prvních 48 h po porodu, jedná se o nepříznivý prognostický znak pro rozsáhlejší posthypoxické poranění mozku. Naopak detekujeme-li difúzně vysoké hodnoty RI, může jít o známku rozvíjejícího se edému mozku. U kraniocerebrálních poranění lze detekovat hyperechogenní nálezy hematomů, vazospazmy v důsledku SAK či progresivní vzestup rezistence se zánikem diastolické fáze a nález reverberačního vzorce či systolických kliků. Tyto nálezy znamenají ztrátu efektivní mozkové perfuze a pravděpodobnou diagnózu smrti mozku. Tato prognóza ale nemusí platit v dětské populaci 100%, a je proto potřeba zvýšené opatrnosti v hodnocení (Lowe et Bulas, 2005). Zcela specifickou TCCS diagnózou dětského věku je srpkovitá anémie, což je geneticky podmíněná vaskulopatie

s progresivním steno-okluzivním postižením mezi 2. a 16. rokem života. Monitoring vývoje stenózy řídí správné časování transfúzní terapie a významně snižuje riziko vzniku ICMP (Lowe et Bulas, 2005; Wan, Li et Yang, 2022). Ve starší populaci může pravidelný sonografický screening závčas detekovat zvýšení pulzatility, které má silnou asociaci s lézemi bílé hmoty detekované na MR (Kidwell et al., 2001) a svědčí pro SVD, což je i významný rizikový faktor ICMP. Výrazné je snížení rychlostí a zvýšení pulzatility ve srovnání s fyziologickými změnami ve stáří u kognitivních deficitů, a to jak vaskulárních, tak u morbus Alzheimer. U demence vaskulárního typu jsou však tyto změny vyjádřeny nejméně (Sabayan et al., 2012).

## Závěr

Výše uvedené spektrum cévních patologií detekovatelných prostřednictvím TCCS není ani zdaleka konečné, ale přesahuje rámec tohoto sdělení. Podstatnou výhodou transkraniální sonografie je její neinvazivita, snadná proveditelnost, dobrá snášenlivost pacientem i za nestandardních podmínek a možnost kontinuálního monitoringu. Nevýhodou zůstává limitace kostním oknem, omezené zdroje pro referenční hodnoty u některých klinických jednotek a významná závislost na zkušenosti vyšetřujícího. Vzhledem k široké dostupnosti kvalitních sonografických přístrojů a progresivně se lepší péči o cévní patologie lze však očekávat zavedení této metody i do běžné praxe ambulantních neurologů a rovněž rozšíření spektra vyšetřovaných indikací. U části z nich, jako je upřesnění tíže stenózy, detekce okluzí, aktivace kolaterál či monitoring vazospazmu, má již nyní TCCS v diagnostickém algoritmu své nezastupitelné místo.

## LITERATURA

1. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982;57(6):769-74. doi: 10.3171/jns.1982.57.6.0769.
2. Agarwal A, Bathla G, Kanekar S. Imaging of Non-atherosclerotic Vasculopathies. *J Clin Imaging Sci.* 2020;10:62. doi: 10.25259/JCIS\_91\_2020.
3. Blanco P, Abdo-Cuza A. Transcranial Doppler ultrasound in neurocritical care. *J Ultrasound.* 2018;21(1):1-16. doi: 10.1007/s40477-018-0282-9.
4. Grosset DG, Straiton J, du Trevo M, Bullock R. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage by rapidly increasing transcranial Doppler velocity and cerebral blood flow changes. *Stroke.* 1992;23(5):674-9. doi: 10.1161/01.str.23.5.674.
5. Kešnerová P, Školoudík D, Herzig R, et al.; ANTIQUE Trial Group. Peripheral Vascular Resistance in Cerebral Arteries in Patients With Carotid Atherosclerosis - Substudy Results of the Atherosclerotic Plaque Characteristics Associated With a Progression Rate of the Plaque and a Risk of Stroke in Patients With the Carotid Bifurcation Plaque Study (ANTIQUÉ). *J Ultrasound Med.* 2022;41(1):237-246. doi: 10.1002/jum.15703.
6. Khedr EM, Abbas MA, Gamea A, et al. Cerebrovascular reactivity after functional activation of the Brain using Photostimulation in Migraine and Tension Type Headache: a transcranial doppler Ultrasonography Study. *BMC Neurol.* 2023;23(1):110. doi: 10.1186/s12883-023-03153-2.
7. Kidwell CS, el-Saden S, Livshits Z, et al. Transcranial Doppler pulsatility indices as a measure of diffuse small-vessel disease. *J Neuroimaging.* 2001;11(3):229-35. doi: 10.1111/j.1552-6569.2001.tb00039.x.
8. Kimmel ER, Al Kasab S, Harvey JB, et al. Absence of Collaterals is Associated with Larger Infarct Volume and Worse Outcome in Patients with Large Vessel Occlusion and Mild Symptoms. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(7):1987-1992. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.032.
9. Kraemer M, Berlit P. Primary central nervous system vasculitis - An update on diagnosis, differential diagnosis and treatment. *J Neurol Sci.* 2021; 424:117422. doi: 10.1016/j.jns.2021.117422.
10. Kumar G, Shahripour RB, Harrigan MR. Vasospasm on transcranial Doppler is predictive of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2016;124(5):1257-64. doi: 10.3171/2015.4.JNS15428.

## HLAVNÍ TÉMA

SOUČASNÉ MOŽNOSTI VYUŽITÍ TRANSKRANIÁLNÍ DUPLEXNÍ SONOGRAFIE V CÉVNÍ NEUROLOGII

11. Lee CH, Jeon SH, Wang SJ, et al. Factors associated with temporal window failure in transcranial Doppler sonography. *Neuro Sci.* 2020;41(11):3293-3299. doi: 10.1007/s10072-020-04459-6.

12. Lindegaard KF, Grolimund P, Aaslid R, Normes H. Evaluation of cerebral AVM's using transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg.* 1986;65(3):335-44. doi: 10.3171/jns.1986.65.3.0335.

13. Lowe LH, Bulas DI. Transcranial Doppler imaging in children: sickle cell screening and beyond. *Pediatr Radiol.* 2005;35(1):54-65. doi: 10.1007/s00247-004-1257-x.

14. Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the

use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke.* 1992;23(5):668-73. doi: 10.1161/01.str.23.5.668.

15. Sabayan B, Jansen S, Oleksik AM, et al. Cerebrovascular hemodynamics in Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis of transcranial Doppler studies. *Ageing Res Rev.* 2012;11(2):271-7. doi: 10.1016/j.arr.2011.12.009.

16. Shayestagul NA, Christensen CE, Amin FM, et al. Measurement of Blood Flow Velocity in the Middle Cerebral Artery During Spontaneous Migraine Attacks: A Systematic Review. *Headache.* 2017;57(6):852-861. doi: 10.1111/head.13106.

17. Shi Y, Thrippleton MJ, Marshall I, Wardlaw JM. Intracra-

nial pulsatility in patients with cerebral small vessel disease: a systematic review. *Clin Sci (Lond).* 2018;132(1):157-171. doi: 10.1042/CS20171280.

18. Školoudík D, Škoda O, Bar M, et al. Neurosonologie. Praha: Galén. 2003. 304 s. ISBN 80-7262-245-5.

19. Wan Y, Teng X, Li S, Yang Y. Application of transcranial Doppler in cerebrovascular diseases. *Front Aging Neurosci.* 2022; 14:1035086. doi: 10.3389/fnagi.2022.1035086.

20. Yang D, Cabral D, Gaspard EN, et al. Cerebral Hemodynamics in the Elderly: A Transcranial Doppler Study in the Einstein Aging Study Cohort. *J Ultrasound Med.* 2016;35(9):1907-14. doi: 10.7863/ultra.15.10040.

Vzdělávejte se on-line a získejte kredity

SOLEN MEDICAL EDUCATION

# ON-LINE KURZ **Závratě 4**



## ODBORNÝ PROGRAM

- Klinický obraz nejčastějších závratí v ordinaci PL – doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
- Algoritmus vyšetření závrativého pacienta – MUDr. Michaela Danková
- Benigní paroxysmální polohové vertigo – nejčastější závrať v ordinaci – doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.
- Vyšetření pacienta se závratí – MUDr. Michaela Danková, doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.

## Registrace je ZDARMA

Po zhlédnutí 80 % odborného programu vám bude certifikát zaslán na e-mail, který jste uvedli při registraci.

## Počet kreditů 3

Kurz je ohodnocen kredity v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu ČLK č. 16.

## TERMÍN:

březen až prosinec 2023  
dostupný na [online.solen.cz](http://online.solen.cz)  
nebo [www.jaknavertigo.cz](http://www.jaknavertigo.cz)

## ODBORNÝ GARANT:

doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.  
Neurootologické centrum  
1. a 2. LF UK v Praze FN Motol, Praha

**DÉLKA KURZU:** 135 min.

## POŘADATEL:

SOLEN, s. r. o.

## KONTAKTNÍ OSOBA:

Mgr. Vendula Pávková,  
+420 777 714 679, [pavkova@solen.cz](mailto:pavkova@solen.cz)  
[online.solen.cz](http://online.solen.cz)

[www.jaknavertigo.cz](http://www.jaknavertigo.cz) ↓



## PARTNER KURZU



## MEDIÁLNÍ PARTNEŘI



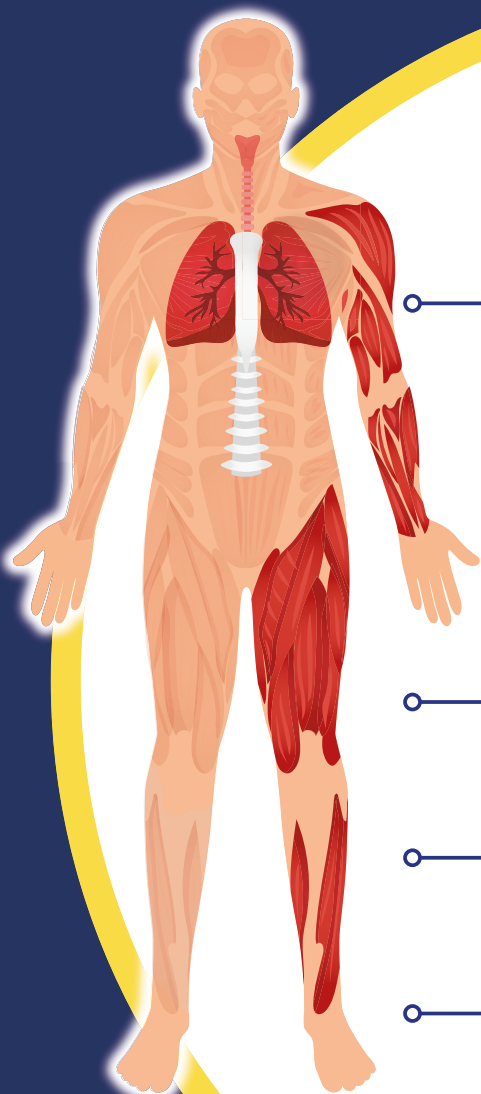
# SMA JE LÉČITELNÉ ONEMOCNĚNÍ

## SMA - SPINÁLNÍ SVALOVÁ ATROFIE

je progresivní neuromuskulární onemocnění. Pacienti zaznamenávají postupnou ztrátu motorických funkcí až do bodu, kdy nejsou schopni vykonávat ani jednoduché úkony.<sup>1,2,3</sup> Existuje možnost léčby nejen pro dětské, ale i pro dospělé pacienty.

## MÁTE U SVÉHO PACIENTA PODEZŘENÍ NA SMA?

Jste si jisti, že pacienti se svalovými obtížemi, kteří byli diagnostikováni před možností genetického vyšetření jsou vedeni pod správnou diagnózou?



### HLAVNÍ MOTORICKÉ SYMPTOMY<sup>1,4</sup>

- Symetrická slabost svalů, obvykle proximálních, zejména svalů kyčlí a ramen
- Úbytek svalů a svalové křeče
- Funkční zhoršení, včetně neschopnosti běžet, změny chůze, potíže se vstáváním ze země a chůzí do schodů
- Potíže se zvednutím paží nad hlavu (hypotonie)
- Třes rukou
- Fascikulace jazyka (svalové záškuby)

### KOSTNÍ SYMPTOMY<sup>1,4</sup>

- Skeletální deformity (skolióza a dislokace kyčle)
- Kontraktury kloubů

### RESPIRAČNÍ SYMPTOMY<sup>1,3</sup>

- Snížená schopnost dýchat

### CELKOVÉ SYMPTOMY<sup>1,3</sup>

- Únava
- Epizodická slabost

**Možnost genetického vyšetření i léčby SMA je možná v jednom z následujících neuromuskulárních center schválených pro léčbu dospělých SMA pacientů:**

- FN Brno – Neurologická klinika
- FN Motol – Neurologická klinika
- FN Ostrava – Neurologická klinika
- Fakultní Thomayerova nemocnice – Neurologická klinika



IS POSSIBLE\*

\* Možné je více

## SPINRAZA™ POMÁHÁ PACIENTŮM DOSÁHNOUT VÍCE v porovnání s kontrolní skupinou a přirozeným průběhem onemocnění.<sup>1, 2, \*\*</sup>

\*\* Přípravek SPINRAZA™ prokázal v randomizovaných kontrolovaných studiích klinicky a statisticky významné zlepšení motorických funkcí v porovnání s kontrolní skupinou.<sup>1</sup> V podpůrných studiích a studiích z reálné klinické praxe se presymptomatictí dětští i dospělí pacienti významně zlepšili v porovnání s přirozeným průběhem onemocnění. Jednotlivé výsledky se mohou lišit v závislosti na závažnosti onemocnění a délce léčby.<sup>1, 2</sup>

 **SPINRAZA™**  
(nusinersen) 12 mg solution for injection

### ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU SPINRAZA

**Název přípravku:** Spinraza 12 mg injekční roztok. **Složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml obsahuje nusinersenum natriicum, což odpovídá nusinersenum 12 mg. Úplný seznam pomocných látek je uveden v SPC. **Terapeutické indikace:** Přípravek Spinraza je indikován k léčbě spinální svalové atrofie vázané na dlouhé raménko 5. chromozomu. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu přípravkem Spinraza má zahájit pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou spinální svalové atrofie. Doporučená dávka je 12 mg (5 ml) při jednom podání. Léčba přípravkem Spinraza má být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy 4 nasycovacími dávkami ve dnech 0, 14, 28 a 63. Udržovací dávka má být potom podávána jednou za 4 měsíce. Přípravek Spinraza je určen k intratekálnímu podání pomocí lumbální punkce. Léčbu má podávat zdravotnický pracovník se zkušenostmi s prováděním lumbální punkce. Přípravek Spinraza se podává prostřednictvím intratekální bolusové injekce po dobu 1 až 3 minut za použití spinální anestetické jehly. Injekce se nesmí podat do míst na kůži, která vykazují známky infekce či zánětu. Doporučuje se, aby se před podáním přípravku Spinraza odebral takový objem cerebrospinálního moku, který odpovídá objemu přípravku Spinraza, který má být aplikován. Při podání přípravku Spinraza může být zapotřebí sedace. Při přípravě roztoku přípravku Spinraza k intratekálnímu podání se musí použít aseptický postup. Pokud dojde ke zpoždění nebo vynechání nasycovací nebo udržovací dávky, má být přípravek Spinraza podáván podle schématu uvedeném v tabulce 1 v části 4.2 SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Lumbální punkce: V souvislosti s provedením lumbální punkce existuje riziko výskytu nežádoucích účinků (např. bolest hlavy, bolest zad, zvracení). Možné obtíže mohou nastat u velmi mladých pacientů a u pacientů se skoliózou. Pro usnadnění provedení intratekálního podání přípravku Spinraza lze podle uvážení lékaře zvážit použití ultrazvuku nebo jiných zobrazovacích technik. **Trombocytopenie a koagulační abnormality:** Po subkutánním nebo intravenózním podání jiných antisense oligonukleotidů byly pozorovány koagulační abnormality a trombocytopenie včetně akutní těžké trombocytopenie. Pokud je to klinicky indikováno, doporučuje se před podáním přípravku Spinraza provést laboratorní vyšetření trombocytů a koagulace. **Renální toxicita:** Po subkutánním nebo intravenózním podání jiných antisense oligonukleotidů byla pozorována renální toxicita. Pokud je to klinicky indikováno, doporučuje se provést vyšetření bílkovin v moči. Při přetrvávající zvýšené hladině bílkovin v moči se mají zvážit další vyšetření. **Hydrocefalus:** V období po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených nusinersenum hlášeny případy komunikujícího hydrocefalu bez souvislosti s meningitidou nebo krvácením. Některým pacientům byla implantována ventrikuloperitoneální drenáž (shunt). Přínosy a rizika léčby nusinersenum u pacientů s ventrikuloperitoneální drenáží nejsou v současnosti známy a pokračování v léčbě po tomto zákroku je nutné pečlivě zvážit. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. *In vitro* studie naznačily, že nusinersen není induktorem ani inhibitorem metabolismu zprostředkovaného CYP450. *In vitro* studie naznačují, že pravděpodobnost interakcí s nusinersenum kvůli kompetici o vazbu na plazmatické bílkoviny nebo kompetici s transportéry či kvůli inhibici transportérů je nízká. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání nusinersenu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se nusinersen/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojení novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání nusinersenu. Nejsou k dispozici žádné údaje o potenciálních účincích na fertilitu u člověka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nusinersen nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: bolest hlavy, bolest zad, zvracení. Není známo: meningitida, hypersenzitivita, aseptická meningitida. U pacientů léčených přípravkem Spinraza za použití lumbální punkce byly zaznamenány závažné infekce, např. meningitida. Taktéž byl hlášen výskyt komunikujícího hydrocefalu, aseptické meningitidy a hypersenzitivitu (např. angioedém, kopřivka a vyrážka). Frekvence těchto účinků není známa. **Předávkování:** V případech předávkování je třeba poskytnout podpůrnou lékařskou péči, včetně konzultace se zdravotnickým pracovníkem a důkladného vyšetření klinického stavu pacienta. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 5ml injekční lahvička. Jedna injekční lahvička v krabičce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Biogen Netherlands B.V., 1171 LP Badhoevedorp, Nizozemsko. **Reg. číslo:** EU/1/17/1188/001. **Způsob úhrady a výdeje:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění jako zvlášť účtovaný léčivý přípravek (ZULP). **Datum revize textu:** 08/2023.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním léku se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku. Biogen (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráci 1683/127, 140 00 Praha 4, tel.: 255 706 200, fax: 255 706 229, [www.biogen.com.cz](http://www.biogen.com.cz)



Biogen (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráci 1683/127, Praha 4, 140 00  
tel.: +420 255 706 200, [www.biogen.com.cz](http://www.biogen.com.cz)  
Biogen – 225001, říjen 2023

**Reference:** 1. SPINRAZA™ Summary of Product Characteristics. 2. Coratti G, et al. Orphanet J Rare Dis. 2021;16:430.  
**SMA** = spinální svalová atrofie.  
Obrazky jsou inspirovány podobou skutečných lidí žijících se spinální svalovou atrofií a slouží pouze pro ilustraci.

# Multidisciplinární přístup ke kognitivnímu deficitu u pacientů s roztroušenou sklerózou

MUDr. Iva Šrotová, Ph.D.<sup>1,2</sup>, MUDr. Martina Petrášová<sup>1,2</sup>, MUDr. Sabina Flašarová<sup>1</sup>,  
PhDr. Radka Michalčáková Neužilová, Ph.D.<sup>3,4</sup>, MUDr. Pavla Hanzlíková, Ph.D., MBA<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika Fakultní nemocnice Brno Bohunice

<sup>2</sup>Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

<sup>3</sup>Fakulta sociálních studií – Katedra psychologie Masarykovy univerzity, Brno

<sup>4</sup>Oddělení klinické psychologie Fakultní nemocnice Brno Bohunice

<sup>5</sup>Ústav radiodiagnostický Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské Univerzity

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění s prvky neurodegenerace, které často vede kromě jiných symptomů také ke kognitivnímu deficitu. Pokles kognitivních funkcí má v rámci jednotlivých forem RS různou prevalenci, přičemž častěji se vyskytuje u progresivních variant, vždy však snižuje kvalitu života pacienta. Kognici je nutno u pacientů s RS v rámci běžného sledování vyšetřovat a adekvátně léčit i koincidující nemoci, často deprese nebo úzkostné poruchy, které mohou kognitivní schopnosti pacienta dále narušovat.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, kognitivní deficit, deprese, úzkost, SDMT, kognitivní rychlost zpracování.

## A multidisciplinary approach to cognitive deficit in patients with multiple sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is an immune-based neurodegenerative disease that often leads to cognitive deficit in addition to other symptoms. The decline in cognitive functions has a various prevalence in the respective forms of MS, whereas it occurs more often in progressive variants, however, it always reduces the patient's quality of life. Cognition in patients with MS should be examined as a part of the routine follow-up and coincident diseases, such as depression or anxiety, which can further impair the patient's cognitive abilities, should be also addressed adequately.

**Key words:** multiple sclerosis, cognitive deficit, depression, anxiety, SDMT, cognitive processing speed.

## Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je imunitně zprostředkované neurodegenerativní onemocnění, které je často doprovázeno rozvojem kognitivního deficitu.

Kognitivní deficit se může projevit ve všech stádiích a formách onemocnění, avšak častější je u progresivních variant RS.

Ve fázi klinicky izolovaného syndromu (CIS) je postižení kognitivních funkcí patrné u 20–25 % pacientů, ve fázi relaps-remitentní (RR) RS je postižení kognitivních funkcí pří-

tomno u 30–45 % a u pacientů se sekundárně progresivní RS se jedná o 50–75 % pacientů (Benedict et al., 2020). U primárně progresivní RS jsou data o výskytu kognitivního deficitu značně variabilní, ale předpokládá se, že je přítomen asi u 47 % pacientů (Petračka et al., 2017). Kognitivní deficit může být i izolovaným symptomem RS, především v počátečních stádiích (Benedict et al., 2020). Přítomnost kognitivního deficitu již u pacientů v časně fázi RS je spojena s vyšším rizikem progresivní disability a je spojo-

vána s agresivnější variantou onemocnění (Pitteri et al., 2017).

Mezi nejčastější oslabené kognitivní funkce u pacientů s RS patří rychlost zpracování, schopnost učení a epizodická paměť, méně často pak exekutivní a vizuoprostorové funkce (Grzegorski et Losy, 2017).

Kognitivní deficit má významný dopad na kvalitu života pacientů i jejich blízkých, souvisí rovněž se zaměstnaností a pracovním uplatněním, celkově může ovlivnit zvládnání a průběh nemoci (Papathanasiou et al., 2014).

MUDr. Iva Šrotová, Ph.D.

Neurologická klinika Fakultní nemocnice Brno Bohunice a Masarykova univerzita Brno  
srotova.iva@fnbrno.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(6):449–452

Článek přijat redakcí: 23. 10. 2023

Článek přijat k publikaci: 22. 11. 2023

## Kognitivní deficit a poruchy nálady

Pacienti s kognitivními poruchami častěji trpí depresivním syndromem. Obecně lze říci, že emoční změny a změny nálady, především pak deprese a úzkost, se vyskytují u více než 20 % pacientů s RS a jejich výskyt je 2× až 3× vyšší než výskyt v běžné populaci (Leavitt et al., 2020).

Patogeneze deprese a úzkosti u RS je multifaktoriální, může se jednat o reakci na vznik a rozvoj onemocnění, přímý důsledek onemocnění, vedlejší účinek medikace nebo jde o samostatné koincidující onemocnění. Z kognitivních funkcí deprese u RS ovlivňuje především rychlost zpracování informací a pozornost (Scott et al., 2017) a úzkost ovlivňuje zejména nonverbální paměť (Leavit et al., 2020).

Deprese je častější u pacientů s velkým počtem lézí temporálně a dále u pacientů s těžkou atrofií v bílé hmotě parietálního a frontálního laloku vzhledem k poškození limbických funkcí, úzkost se častěji vyskytuje u pacientů s postižením amygdaly, bazálních ganglií a cerebrálního kortexu (Linnhoff et al., 2019).

S kognitivním deficitem souvisí také únava, která je u pacientů jednou z nejčastějších a nejvíce obtěžujících obtíží a postihuje více jak 75 % pacientů s RS (Linnhoff et al., 2019). Únava, která se u pacientů s RS projevuje jako ztráta motivace a celkový pocit vyčerpání, může kognitivní deficit prohlubovat, a na druhou stranu kognitivní deficit tím, že klade na pacienta vyšší nároky během každodenního zvládnání, může únavu způsobovat (Linnhof et al., 2019).

## Teorie mozkové a kognitivní rezervy

Míra kognitivního deficitu u pacientů s RS je interindividuálně vysoce variabilní, a to i mezi pacienty s obdobnou dobou trvání onemocnění a podobným klinickým nálezem (Sumowski et al., 2015). Obdobně tomu tak je i u jiných neurologických onemocnění, například u Alzheimerovy demence, kde také není přímá souvislost mezi začátkem onemocnění a tíží kognitivního deficitu (Sumowski et al., 2015).

Mezi jeden z hlavních modelů, vysvětlujících odlišný dopad neurologických onemocnění na progresi kognitivní deteriorace, patří

teorie mozkové rezervy (Stern et al., 2009). Dle této teorie se na progresi kognitivního deficitu podílí vrozené parametry kapacity mozku, zejména množství neuronů a velikost mozku. Ačkoliv mozková rezerva nezpomaluje samotnou progresi RS, předpokládá se, že u pacientů s větší mozkovou rezervou se projeví kognitivní deficit až při výraznější progresi onemocnění (efekt mozkové rezervy může být důležitý zejména pro efektivitu zpracování informací) (Sumowski et al., 2016).

V porovnání s teorií mozkové rezervy, jež vychází z konceptu pevně daných biologických rozdílů mezi pacienty, se současný výzkum zaměřuje spíše na vnější faktory, které pomáhají pacientům zachovat si premorbidní kognitivní výkonnost, jedná se o tzv. koncept kognitivní rezervy. Výzkumy Sumowského et al. ukázaly, že intelektové obohacování během života může nezávisle na geneticky daných faktorech souvisejících s mozkovou rezervou fungovat jako neuroprotektivní faktor (Sumowski et al., 2013, 2014). Oproti konceptu mozkové rezervy se navíc předpokládá, že velikost kognitivní rezervy může být posilována celoživotním zapojováním do kognitivně stimulujících aktivit, a tudíž být i aktivně ovlivnitelná (Sandroff et al., 2016). Mezi nejčastěji sledované faktory podílející se na vytvoření kognitivní rezervy patří verbální inteligence, dosažené vzdělání, povolání či věnování se kognitivně stimulujícím volnočasovým aktivitám (čtení, umění, hra na hudební nástroj, koníčky) (Strádalová et al., 2016).

## Vyšetření kognitivního deficitu

Optimální je vyšetření kognitivních funkcí u pacienta v počátečním stadiu RS nebo CIS bez většího časového odstupu od stanovení diagnózy. K rozšířeným nástrojům patří baterie MACFIMS (Minimal Assessment Of Cognitive Function in Multiple Sclerosis), která vyšetřuje sedm kognitivních domén (pozornost, rychlost zpracování informací, verbální učení, prostorové učení, pozornost, rychlost zpracování informací, konceptuální uvažování, vizuoprostorové schopnosti, verbální fluence). Administrace přísluší neuropsychologovi a vyšetření tímto testem trvá přibližně 90 min. BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis) je zkrácená verze MACFIMS a zahrnuje tři testy

(pozornost, rychlost zpracování informací, verbální učení, prostorové učení). Provedení trvá zhruba jen 15 min, může ho zadávat i vyškolený personál, a je proto v každodenní praxi zatím nejužívanější sadou testů, která se používá častěji v menších centrech, k rychlému zhodnocení kognitivního postižení u pacientů s RS. Na základě doporučení konsorcia center pro roztroušenou sklerózu je vhodné zavedení BICAMS do rutinní praxe a tato baterie je také validizována k použití v českém jazyce (Hynčicová et al., 2017).

V rámci pravidelných kontrol v RS ambulanci je praktické využívání dílčích testů, které nejsou náročné časově a nemají ani složitou administraci, například SDMT (Symbol Digit Modalities Test).

SDMT představuje často využívaný test, který umožňuje monitoraci kognice u pacientů s RS. Test spočívá v přiřazení čísel k specifickým obrazcům podle klíče, který má pacient po dobu testu k dispozici. Výsledkem je počet správně přiřazených čísel, které pacient stihl zpracovat za 90 vteřin. Kompletní administrace testu trvá do 5 minut. Test může probíhat písemnou nebo ústní formou. Výsledky jsou dále interpretovány ve vztahu k normativním datům pro danou věkovou kategorii, dané pohlaví a stupeň vzdělání. Hodnoty SDMT jsou v rozmezí 0–110, s tím že vyšší hodnota znamená lepší kognitivní výkon.

Test je zaměřený na kognitivní rychlost zpracování (CPS, cognitive processing speed), která úzce souvisí s kognitivními procesy vyššího řádu. Jedná se o schopnost, která bývá u pacientů nejčastěji a nejvýznamněji oslabena a její narušení může být přítomné již v počátečních stadiích RS, např. u CIS.

Pokud pacient v testu SDMT oproti výchozí hodnotě výrazně neprogreduje, je vhodné test opakovat 1× za rok, pokud dochází ke zhoršení výsledků v uvedeném testu, je vhodné pacienta objednat na kontrolní psychologické vyšetření, nebo udělat kontrolní test v kratším časovém odstupu (cca 3–6 měsíců). Progrese v testu SDMT může odhalit snižující se kognitivní rezervu ještě před její výraznější klinickou manifestací (Benedict et al., 2017).

Výše uvedené nástroje mohou napomoci včasnému záchytu pacientů s kognitivním deficitem, případně mapování jeho dynamiky v čase.

Pro zachycení celkové podoby kognitivního profilu pacienta je vhodné komplexní neuropsychologické vyšetření mapující kognitivní fungování pacienta ve všech kognitivních doménách (vč. zachycení jeho silných stránek v rámci kognitivního statusu). Součástí vyšetření může být i zhodnocení struktury a dynamiky osobnosti pacienta a psychosociální hodnocení kvality života. Závěry vyšetření se dále mohou stát východiskem pro následný neurokognitivní trénink (viz dále).

Vzhledem k tomu, jak již bylo výše zmíněno, mohou být kognitivní testy ovlivněny emocionálním nastavením pacienta, především například depresivní symptomatikou, je proto vhodné u pacienta vyšetřit i emoční prožívání (např. Zungova a Beckova sebepozuzovací stupnice deprese, SCL-90).

### Další možnosti objektivizace kognitivního deficitu u RS – zobrazovací metody

Pro objasnění patofyziologie a případně i predikci rozvoje těchto poruch má podstatný význam nalezení vhodných strukturálních korelátů pomocí zobrazovacích metod. Tato oblast je proto aktuálně předmětem intenzivního výzkumu. Klíčovou zobrazovací metodou, využívanou při hodnocení korelátu neuropsychiatrických změn u RS, je magnetická rezonance (MR). Její nespornou výhodou je snadná dostupnost vyšetření, vysoká senzitivita, možnost opakování vyšetření bez rizika pro pacienta a tím i možnost použití v longitudinálním sledování (Vaněčková et al., 2010). Vyšetření pomocí konvenční MR má ale svá omezení, a to především možnost hodnocení pouze viditelných demyelinizačních změn, zatímco ty lidským okem nerozlišitelné, neboli takzvaná „normálně vypadající mozková tkáň“ („normal appearing brain tissue“ – NABT) (Beckman et al., 2013), zůstávají opomíjeny. Z mnoha studií používajících nekonvenční MR techniky (magnetisation transfer, diffusion tensor imaging a T1 relaxometry) vyplývá, že hodnocení demyelinizačních okem viditelných lézí je pomocí těchto parametrů kvantifikovatelné (Schependrom et Nagels, 2020), ale nepodává komplexní obraz o rozsahu

mozkového postižení při RS (Rocca et al., 2015). Nové MR metody jsou schopny odhalit mikroskopické změny v normálně vypadající mozkové tkáni (NABT), a to jak v bílé, tak i šedé hmotě mozkové, která se jeví na konvenční MR jako intaktní.

Pokročilé MR vyšetřovací metody (například metoda double inversion recovery) odhalily, že kognitivní deficit u RS je úzce spjatý především s kortikálními lézemi a postižením celkového objemu šedé hmoty (Benedict et al., 2020). Ze studií, které byly zaměřeny na volumetrii vyplývá, že objem šedé hmoty, především meziotemporálního kortexu a neokortexu, úzce koreluje s výsledky kognitivních testů (Popescu et al., 2015). S narušením kognitivních funkcí také souvisí nálezy atrofie a změn difuze v oblasti thalamu a hippocampu.

Ke strukturálnímu hodnocení poškození CNS se v poslední době obrací pozornost také na hodnocení „funkční konektivity“ (functional connectivity) šedé hmoty, jako je thalamus, hippocampus a neokortex pomocí funkční MR. Výsledky studií jsou poměrně nejednoznačné, ale obecně lze říci, že v časných stádiích RS převažuje zvýšená funkční konektivita, která souvisí s kompenzačními mechanismy, které vznikají v reakci na demyelinizaci a neuronální ztráty. V této fázi onemocnění nemusí být kognitivní deficit přítomen nebo může být pouze subklinický a odhalí jej pouze specializované testy. V pozdějších stádiích RS se tato „kompenzační rezerva“ vyčerpá, funkční konektivita se sníží a u pacientů dochází ke klinicky významnějšímu kognitivnímu deficitu (Benedict et al., 2021b).

Kognitivní deficit ale také úzce souvisí s lézemi bílé hmoty a s celkovou mozkovou atrofií.

Za nejrizikovější faktor, který souvisí s přítomností nebo s budoucím rozvojem kognitivního deficitu, je v současné době považována atrofie šedé hmoty (Benedict et al., 2020).

Co se týče automatické segmentace a stanovení objemu šedé hmoty zejména pro prospektivní sledování pacientů, lze již dnes využít certifikované automatické volumetrické programy (Cavedo et al., 2022).

### Terapie kognitivního deficitu u RS

Terapie kognitivního deficitu u RS by měla být multifaktoriální. V první řadě vychází z farmakologické terapie RS, a to z časně, adekvátně zvolené a efektivní terapie RS. Pokud pacient na této terapii progreduje, je zásadní včasná eskalace terapie. Je také velmi důležité včas zachytit přechod pacienta z relaps remitentní RS do sekundárně progresivní RS a zavčas zahájit terapii sekundárně progresivní RS. V rámci sekundárně progresivní RS je totiž kognitivní deficit častější a výraznější než u CIS nebo relaps remitentní formy RS.

Pro terapii sekundárně progresivní RS je nyní dostupný lék siponamid, jedná se o selektivní modulátor sfingosin-1-fosfátových receptorů S1P1 a S1P5, který má pozitivní vliv na neurodegeneraci a remyelinizaci (Behrangi et al., 2019). Ze studie Kappos et al. vyplývá, že ve skupině léčené siponimodem došlo k výrazně menšímu úbytku celkového objemu mozkové tkáně oproti placebové skupině a stejně tak ve skupině léčené siponimodem nedošlo k výraznějšímu snížení objemu thalamu oproti skupině s placebem. Celkový objem šedé hmoty a objem thalamu úzce souvisí s kognitivní rychlostí zpracování a tedy i lepším výkonem pacientů v testu SDMT (Kappos et al., 2018; Benedict et al., 2021a).

Současně u pacientů léčených siponimodem došlo k menšímu nárůstu nových nebo zvětšením stávajících T2 lézí, pozitivní ovlivnění této radiologické progresy u pacientů také úzce souviselo s lepším výkonem v SDMT (Benedict et al., 2021 b).

Z dalších možností, jak terapeuticky ovlivnit kognitivní deficit u pacientů s RS, přichází v úvahu terapie (farmakologická i nefarmakologická) deprese, úzkosti či jiných přidružených psychických obtíží, která, jak bylo zmíněno, s únavou úzce souvisí, a dále vhodný kognitivní trénink.

Díky kognitivnímu tréninku dochází prostřednictvím neuroplasticity a reorganizace neuronální sítě ke zlepšení kognitivních funkcí, především paměti a pozornosti. Kognitivní trénink není zaměřen na pouhé zlepšení výkonu v kognitivních testech, ale zejména na podporu zvládnání běžných denních aktivit u pacientů s RS (Hynčicová et al., 2017).

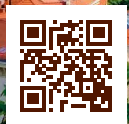
LITERATURA

1. Ampapa R. Kognitivní dysfunkce u sekundárně progresivní roztroušené sklerózy. *Neurol. praxi.* 2022;23(3):221-226. doi: 10.36290/neu.2021.094.
2. Beckmann YY, Gelal F, Eren Ş, et al. Diagnostics to Look beyond the Normal Appearing Brain Tissue (NABT)? A Neuroimaging Study of Patients with Primary Headache and NABT Using Magnetization Transfer Imaging and Diffusion Magnetic Resonance. *Clin. Neuroradiol.* 2013;23(4):277-283. doi: 10.1007/s00062-013-0203-4.
3. Behrang N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of Siponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. *Cells.* 2019;8(1):24. doi: 10.3390/cells8010024.
4. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol.* 2020;19(10):860-871. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30277-5.
5. Benedict RHB, DeLuca J, Phillips G, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23:721-733. doi: 10.1177/1352458517690821.
6. Benedict RHB, Penner IK, Kappos L, et al. Baseline MRI Predictors of Cognitive Processing Speed in Participants with Secondary Progressive Multiple Sclerosis from the Phase 3 EXPAND study (2275). *Neurology.* 2021a;96(15 Supplement):2275.
7. Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, et al. Siponimod and Cognition in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: EXPAND Secondary Analyses. *Neurology.* 2021 b;96(3):e376-e386. doi: 10.1212/WNL.00000000000011275.
8. Cavedo E, Tran P, Thoprakarn U, et al. Validation of an automatic tool for the rapid measurement of brain atrophy and white matter hyperintensity: QyScore®. *Eur. Radiol.* 2022;32(5):2949-2961. doi: 10.1007/s00330-021-08385-9.
9. Grzegorski T, Losy J. Cognitive impairment in multiple sclerosis - a review of current knowledge and recent research. *Rev Neurosci.* 2017;28(8):845-860. doi: 10.1515/revneuro-2017-0011.
10. Hynčicová E., Meluzimová E., Laczó J. Kognice a roztroušená skleróza. *Neurol. praxi.* 2017;18(6):394-398. doi: 10.36290/neu.2018.055.
11. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018;391(10127):1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
12. Leavitt VM, Brandstadter R, Fabian M, et al. Dissociable cognitive patterns related to depression and anxiety in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020;26(10):1247-1255. doi:10.1177/1352458519860319.
13. Linnhoff S, Fiene M, Heinze HJ, et al. Cognitive Fatigue in Multiple Sclerosis: An Objective Approach to Diagnosis and Treatment by Transcranial Electrical Stimulation. *Brain Sci.* 2019;9(5):100. doi: 10.3390/brainsci9050100.
14. Paphathanasiou A, Messinis L, Georgiou VL, et al. Cognitive impairment in relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients: efficacy of a computerized cognitive screening battery. *ISRN Neurol.* 2014;2014:151379. doi: 10.1155/2014/151379.
15. Patten SB, Ruth AM, Mauro GC. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry.* 2017;29(5):463-472. doi: 10.1080/09540261.2017.1322555.
16. Petracca M, Saiote C, Bender H, et al. Synchronization and variability imbalance underlie cognitive impairment in primary-progressive multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2017;7:46411. doi: 10.1038/srep46411.
17. Pitteri M, Romualdi C, Magliozzi R, et al. Cognitive impairment predicts disability progression and cortical thinning in MS: An 8-year study. *Mult Scler.* 2017;23(6):848-854. doi: 10.1177/1352458516665496.
18. Popescu V, Klaver R, Voorn P, et al. What drives MRI-measured cortical atrophy in multiple sclerosis? *Mult. Scler. J.* 2015;21(10):1280-1290. doi: 10.1177/1352458514562440.
19. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, et al. MAGNIMS Study Group. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14(3):302-17. doi: 10.1016/S1474.
20. Sandroff BM, Schwartz CE, DeLuca J. Measurement and maintenance of reserve in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2016; 263(11):2158-2169. doi: 10.1007/s00415-016-8104-5.
21. Schependom VJ, Nagels G. Targeting Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis – The Road toward an Imaging-based Biomarker. *Front. Neurosci.* 2017;11. doi: 10.3389/fnins.2017.00380.
22. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia.* 2009;47(10):2015-2028. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004.
23. Strádalová P, Štourač P, Králíčková N, Kvapilová E. Ochranné faktory kognitivního deficitu u roztroušené sklerózy. *Cesk Slov Neurol N.* 2018;81(1):24-28. doi: 10.14735/amcsnn201824.
24. Sumowski JF. Cognitive reserve as a useful concept for early intervention research in multiple sclerosis. *Front. Neurol.* 2015;6:176. doi: 10.3389/fneur.2015.00176.
25. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, et al. Brain reserve against physical disability progression over 5 years in multiple sclerosis. *Neurology.* 2016;86(21):2006-2009. doi:10.1212/WNL.0000000000002702.
26. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, et al. Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you've got and how you use it. *Neurology.* 2013;80(24):2186-2193. doi: 10.1212/WNL.0b013e318296e98b.
27. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM et al. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology.* 2014;82(20):1776-1783. doi: 10.1212/WNL.0000000000000433.
28. Vaněčková M, Seidl Z, Krásenský J, et al. Naše zkušenosti s MR monitorováním pacientů s roztroušenou sklerózou v klinické praxi. *Cesk Slov Neurol N.* 2010;73/106(6):716-720.



# 21. symposium praktické neurologie

6.–7. 6. 2024  
BRNO



Aktuální program sledujte na  
[www.neubрно.cz](http://www.neubрно.cz)

MÍSTO KONÁNÍ:  
Hotel International Brno  
Husova 200/16, 602 00 Brno



# Migréna a roztroušená skleróza

MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Marta Vachová<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

<sup>2</sup>Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, Neurologické oddělení, Krajská zdravotní, a. s., Nemocnice Teplice

<sup>3</sup>Centrum vysoce specializované péče pro roztroušenou sklerózu a neuromyelitis optica, Neurologické oddělení, Krajská zdravotní, a. s., Nemocnice Teplice

Asociace bolesti hlavy a RS byla nalezena v posledních letech ve více studiích. Většina z nich je migrenózního typu. Prevalence migrény u pacientů s RS je zřetelně vyšší (46 %) než ve všeobecné populaci (10–15 %). Tato asociace je v klinické praxi považována obvykle za komorbiditu dvou navzájem nezávislých onemocnění.

Některé skutečnosti však nasvědčují, že bolesti hlavy, zejména migrenózního typu, mohou být také příznakem RS. Pak by patřily mezi sekundární bolesti hlavy. Bolest hlavy se ve zvýšené frekvenci vyskytuje zejména v počátečním stadiu RS. Prospektivní multicentrická studie odhalila výskyt bolesti hlavy u 78 % pacientů s klinicky izolovaným syndromem (CIS) nebo časnou RS. Většina těchto pacientů trpěla na pulzující bolest migrenózního typu. Bolest hlavy je také v polovině případů příčinou provedení MRI mozku u radiologicky izolovaného syndromu (RIS).

Tato vysoká prevalence bolesti hlavy vnáší do popředí otázku, zda jde skutečně vždy o komorbiditu dvou nezávislých onemocnění, nebo zda by bolest hlavy mohla být také primárním příznakem RS. Z klinického a terapeutického hlediska je to velmi důležité, protože samotná přítomnost bolesti hlavy by v tomto případě dovolovala klasifikaci CIS místo RIS a léčit pacienty imunomodulační léčbou. Navíc se nyní diskutuje i otázka, zda léčit již ve stadiu RIS.

**Klíčová slova:** bolest hlavy, migréna, roztroušená skleróza, komorbidita, léky modifikující onemocnění (DMD), klinicky izolovaný syndrom, radiologicky izolovaný syndrom.

## Migraine and multiple sclerosis

The association of headaches and multiple sclerosis (MS) has been found in the last years in more studies. Most of them are of migrainous type. The prevalence of migraine in MS patients is significantly higher (46%) than in general population (10–15%). This association is considered in clinical practice usually as a comorbidity of two independent diseases.

Some facts however indicate, that headaches, especially of migrainous type, could be also the symptom of MS. Then they would belong to the secondary headaches. The headache occurs with increased frequency especially in the initial stage of MS. A prospective multicenter study has revealed the occurrence of headache in 78% of patients with clinically isolated syndrome (CIS) or early MS. Most often patients suffered from throbbing and pulsating headaches of migrainous type. The headache is also in half of cases the cause of brain MRI (magnetic resonance imaging) performance in radiologically isolated syndrome (RIS).

This high frequency raises the question, whether it is really a comorbidity of two independent diseases or whether the headache could be also a primary syndrome of MS. Clinically and therapeutically this is very important, as presence of headache alone would allow the classification as CIS instead of RIS and to treat the patients accordingly with immunomodulatory therapy. In addition nowadays the question is being discussed, whether to treat already in the stage of RIS.

**Key words:** headache, migraine, multiple sclerosis, comorbidity, disease modifying drugs, clinically isolated syndrome, radiologically isolated syndrome.

## Úvod

Souvislost mezi bolestmi hlavy a roztroušenou sklerózou se diskutuje desítky let. Po

celou tuto dobu byly bolesti hlavy považovány téměř za vylučující kritérium pro diagnózu roztroušené sklerózy. V posledních

letech byla ovšem ve více studiích nalezena asociace bolestí hlavy a roztroušené sklerózy (RS) (Kister et al., 2010; Putzki et al., 2009;



MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.

Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň  
kotas@fnplzen.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(6):453–457

Článek přijat redakcí: 3. 8. 2023

Článek přijat k publikaci: 19. 10. 2023

Moisset et al., 2013). Tato asociace je v klinické praxi zpravidla považována za komorbiditu dvou navzájem nezávislých onemocnění. Některé skutečnosti však poukazují na to, že bolesti hlavy mohou být také příznakem RS ve smyslu sekundární bolesti hlavy.

### Prevalence bolestí hlavy u RS

U všeobecné populace v Evropě činí jednoroční prevalence bolestí hlavy kolem 53 % (Stovner et Andree, 2010). Ve srovnání s tímto údajem většina studií nalezla zvýšenou prevalenci bolestí hlavy u pacientů s RS. Tak například studie z NYU-MS center ukázala prevalenci bolestí hlavy u pacientů s RS 64 %, z toho 72 % bylo migrenózního typu, na kohortě 204 pacientů (Kister et al., 2010). Nápadné bylo, že délka trvání RS v okamžiku vyšetření byla mezi 8,6 a 14,1 lety, a tím průměrný věk vyšetřených RS pacientů ve všech těchto studiích byl zřetelně vyšší než průměrný věk při první manifestaci RS, který činil 31,4 roky (Flachenecker et al., 2008).

Analýza podskupin ale ukázala, že RS pacienti s bolestí hlavy měli nápadně kratší trvání onemocnění RS, byli mladší a dosud tělesně méně postižení než RS pacienti bez bolestí hlavy (Moisset et al., 2013). Proto Gebhardt a kol. ve své prospektivní studii vyšetřili 50 pacientů v době prvotního stanovení diagnózy RS nebo klinicky izolovaného syndromu (CIS) pomocí semistrukturovaného dotazníku s ohledem na výskyt bolestí hlavy v posledních 4 týdnech a u těchto 50 pacientů s mladším průměrným věkem 32 let nalezli zřetelně vyšší prevalenci bolestí hlavy – 78 % (Gebhardt et al., 2017; Gebhardt et al., 2020). Naproti tomu ve všeobecné populaci u mladších pacientů se prevalence bolestí hlavy, která činila 53 %, v porovnání se starší populací nelišila (Stovner et Andree, 2010). Z uvedené studie vyplývá, že pacienti zejména v časně fázi RS trpí hojně na bolesti hlavy.

### Zastoupení primárních bolestí hlavy u RS

Nejčastější druh bolesti hlavy u RS má klinický obraz migrény. Jednoroční prevalence migrény ve všeobecné populaci činí 10–15 % (Stovner et al., 2010). Oproti tomu prevalence migrény u pacientů s RS je zřetelně vyšší a představuje až 46 % (Gebhardt et al.,

2020). Tento zřetelný rozdíl nevysvětlíme pouze vysokým podílem ženských pacientů v prevalenčních studiích, protože prevalence migrény u RS daleko převyšuje prevalenci migrény u žen ve všeobecné populaci, která činí asi 18 %. Migréna bez aury se vyskytuje u pacientů s RS častěji než migréna s aurou (Moisset et al., 2013). Některé práce konstatují, že nemocní s RS trpí migrénou dvakrát častěji než běžná populace (Saber, 2023).

Prevalence tenzního typu bolesti hlavy v populaci pacientů s RS se pohybuje mezi 21–48 %, což je podobné jako ve všeobecné populaci (Kister et al., 2010).

Existují ojedinělé případy, u kterých se RS na podkladě lézí v oblasti trigeminových jader manifestovala jako cluster headache (Mijajlovic et al., 2014).

Výskyt neuralgie trigeminu se u nemocných s RS uvádí rozdílně v jednotlivých informacích zdrojích. Podle německých autorů je to u 2,2–6,3 % RS pacientů (Gebhardt et al., 2020). Analýza jiné studie ovšem odhalila, že neuralgie trigeminu postihne až 9,5 % pacientů v průběhu trvání RS. Dlouho byla za příčinu považována demyelinizace odstupujícího úseku trojklaného nervu, nyní se však ukazuje i častější přítomnost neurovaskulárního konfliktu mezi nemocnými s RS. Důvod není známý. Kromě klasických kroků v rámci terapie neuralgie trigeminu od farmakologické léčby po lokální zákroky, se jako efektivní jeví i mikrovaskulární dekomprese (Montano, 2021). Diagnóza neuralgie trigeminu předcházela diagnóze RS u 15 % pacientů (Husain et al., 2018). Vzhledem ke zřetelně nižší prevalenci ve všeobecné populaci (0,16–0,3%) je vhodné u nově vzniklé neuralgie trigeminu u mladého pacienta pomýšlet i na ataku RS (Husain et al., 2018).

### Souvislosti mezi migrénou a RS

Z výše uvedeného vyplývá, že zejména migrenózní typ bolesti hlavy hraje u pacientů s RS velkou roli. Souvislost mezi migrénou a RS byla předmětem četných studií. Podle epidemiologických dat prevalence obou onemocnění je u Evropanů vyšší než u Afričanů a Asiatů (Stewart et al., 1996; Rosati, 2001). Jsou zde ještě další nápadné společné charakteristiky obou onemocnění. V první řadě jsou to častější výskyt u mladých žen a chronický průběh onemocnění s exacerbacemi. U obou

chorob je popisován protektivní vliv těhotenství a menopauzy, kdy počet relapsů RS stejně jako atak migrény klesá. Pacienti s RS mají také často rodinnou anamnézu migrény. To vše by mohlo svědčit pro spojení obou onemocnění na genetické úrovni (Gebhardt et al., 2020). Kister a kol. nalezli v jedné velké longitudinální studii, že pacientky s migrénou oproti pacientkám bez migrény měly o 39 % vyšší riziko, že onemocní RS (Kister et al., 2012). Další práce Kistera a kol. ukázala, že RS pacienti s migrénou měli početnější ataky RS než pacienti bez migrény (Kister et al., 2010). Byly publikovány kazuistiky nemocných RS, jejichž ataky se prezentovaly výlučně ve formě atak migrény, přičemž bolesti hlavy po terapii glukokortikoidy zcela vymizely (Mariotti et al., 2012).

### Bolest hlavy jako vedlejší účinek terapie modifikující onemocnění u RS

Hovoříme-li o bolestech hlavy u RS, nesmíme opominout též bolest hlavy jako vedlejší účinek léčiv modifikujících onemocnění (disease modifying drugs – DMD). Bolesti hlavy jsou jako potenciální vedlejší účinek léčby zmíněny v informacích téměř u všech DMD až na kladribin a dimethylfumarát. V praxi je tento fenomén pozorován zejména u léčby interferony beta. Při léčbě interferonem beta může dojít i ke vzniku nové bolesti hlavy či zhoršení již existujících cefalgií. Nejčastěji se jedná o bolest hlavy s klinickým obrazem tenzního typu (Elmazny et al., 2020). Bolest hlavy při léčbě interferonem beta se často vyskytuje po aplikaci injekce. Bývá doprovázena flu-like symptomy (teplota, třesavka a zimnice), které lze zmírnit premedikací nesteroidními protizánětlivými léky (Husain et al., 2018). Nakatsuji zjistil 10 hodin po injekci vyšší hladinu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF alfa) a vzestup interleukinu 6 (IL-6) u RS pacientů, kteří si při léčbě interferonem beta stěžovali na bolesti hlavy ve srovnání s pacienty bez bolesti hlavy (Nakatsuji et al., 2006). Bolest hlavy je známa též jako součást infuzních reakcí u natalizumabu (Polman et al., 2006). Bolest hlavy byla popsána řídce v rámci PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome) jako vedlejší účinek léčby fingolimodem (Husain et al., 2018). Bolest hlavy v rámci in-

**AJOVY**<sup>®</sup> ▼  
(fremanezumab)  
injekce 225 mg/1,5 ml

**MIGRÉNA UŽ VÁŠ  
ŽIVOT NEZASTAVÍ**



## Dobře tolerovaná léčba pro prevenci migrény.<sup>1</sup>

✓  
**Jediný schválený  
anti-CGRP lék, který  
nabízí flexibilní  
čtvrtletní a měsíční  
dávkování<sup>1</sup>**

✓  
**Dlouhodobý  
účinek  
a nízké riziko  
wearing-off  
efektu<sup>2</sup>**

✓  
**Léčba AJOVY<sup>®</sup>  
je bezpečná  
i u pacientů  
s kardiovaskulárním  
onemocněním<sup>3-5</sup>**

✓  
**Pacientský program  
a [www.migrena-kompas.cz](http://www.migrena-kompas.cz)  
web pro pacienty**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

**NÁZEV PŘÍPRAVKU:** AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněném peru. **SLOŽENÍ:** Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje fremanezumabum 225 mg. Jedno předplněné pero obsahuje fremanezumabum 225 mg. Fremanezumabum je humanizovaná monoklonální protilátka vyráběná technologií rekombinantní DNA v ovariálních buňkách křečička čínského (CHO buňky). Pro úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1 plného znění SPC. **Terapeutické indikace:** Přípravek AJOVY je indikován k profylaxi migrény u dospělých, kteří mívají migrénu nejméně 4 dny v měsíci. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu má zahájit lékař, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou migrény. Léčba je určena pro pacienty, kteří v době zahájení léčby fremanezumabem mívají migrénu nejméně 4 dny v měsíci. Přípravek má dvě možné varianty dávkování: 225 mg jednou měsíčně (měsíční dávkování), nebo 675 mg každé tři měsíce (čtvrtletní dávkování). Při zahájení léčby fremanezumabem je možné pokračovat v konkomitantní preventivní léčbě migrény, pokud to předepisující lékař pokládá za nezbytné (viz bod 5.1). Přinos léčby je třeba vyhodnotit do 3 měsíců po jejím zahájení. Další rozhodnutí o případném pokračování léčby je třeba činit individuálně na základě stavu pacienta. **Starší pacient:** Údaje o použití fremanezumabu u pacientů ve věku ≥ 65 let jsou omezené. Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). **Porucha funkce ledvin nebo jater:** Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku AJOVY u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Způsob podání:** Subkutánní podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Hypersenzitivní reakce byly hlášeny u méně než 1 % pacientů. **Závažná kardiovaskulární onemocnění:** Pacienti s určitými závažnými kardiovaskulárními onemocněními byli z klinických studií vyloučeni (viz bod 5.1). Pro tyto pacienty nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Na základě vlastností fremanezumabu se neočekávají žádné farmakokinetické lékové interakce. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání AJOVY v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. **Kojení:** Není známo, zda

se fremanezumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti proto nelze vyloučit. **Fertilita:** Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv na fertilitu (viz bod 5.3). **Nežádoucí účinky:** Často hlášenými nežádoucími účinky léčiva byly lokální reakce v místě aplikace injekce (indurace [17 %], erytém [16 %] a pruritus [2 %]). **Hypersenzitivita a imunogenita:** Ve studiích se u 0,4 % pacientů vyvinuly protilátky (anti-drug antibodies, ADA). Měly velmi nízké titry. Bezpečnost a účinnost fremanezumabu nebyly vývojem protilátek ADA ovlivněny. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. **Seznam pomocných látek:** histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, dihydrát dinatrium-edetátu (EDTA), polysorbát 80 (E 433), voda pro injekci. **Doba použitelnosti: Inj. pero: 3 roky, inj. stříkačka: 3 roky. Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek AJOVY lze uchovávat mimo chladničku po dobu až 7 dní při teplotě do 30 °C. Přípravek AJOVY se musí zlikvidovat, pokud se nachází mimo chladničku déle než 7 dní. Jakmile začnete přípravek uchovávat při pokojové teplotě, nevracejte jej zpět do chladničky. **Druh obalu a obsah balení:** Předplněná injekční stříkačka obsahuje 1,5 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla typu I o objemu 2,25 ml s pístovou zátkou (z brombutylové pryže) a jehlou. Předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla typu I o objemu 2,25 ml s pístovou zátkou (z brombutylové pryže) a jehlou. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** Předplněná injekční stříkačka: EU/1/19/1358/001 – 1 předplněná injekční stříkačka, EU/1/19/1358/002 – 3 předplněné injekční stříkačky. Předplněné pero: EU/1/19/1358/003 – 1 předplněné pero, EU/1/19/1358/004 – 3 předplněná pera. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE/ AKTUALIZACE TEXTU:** Datum první registrace: 28. března 2019. Aktualizace: 06/2022. Lék je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výdej na lékařský předpis. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

**Literatura:** 1. AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněném peru. SPC, aktualizace textu 06/2022. 2. Cohen-Barak, et al. Cephalalgia 2018;18:1960–1971. 3. Silberstein, et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. The Journal of Headache and Pain 2020. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01173-8>. 4. Dodick DW, et al. JAMA 2018;319:1999–2008. 5. Nahas SJ, et al. Presented at: American Academy of Neurology (AAN) 2020 Annual Meeting; April 25–May 1, 2020.

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Business park Futurama  
Sokolovská 651/ 136A,  
180 00 Praha 8  
tel.: +420 251 007 111, fax: +420 251 007 110  
[www.teva.cz](http://www.teva.cz) AJO-CZ-00245

**teva**

fuzní reakce se vyskytuje i u alemtuzumabu (CAMMS 223 Trial Investigators, 2008).

## Možné patofyziologické mechanismy bolestí hlavy u RS

Pro patogenezi bolestí hlavy u nemocných s RS existuje několik různých teorií a vysvětlení. Několik studií ukázalo souvislost mezi lézemi mozkového kmene v blízkosti periaqueductální šedi (PAG) a bolestmi hlavy. Poškození drah, které potlačují bolest vedenou v tractus spinothalamicus lateralis, je považováno za významné pro rozvoj bolesti hlavy u RS. Gee a kol. našli 4× zvýšené riziko pro migrenózní bolest hlavy a 2,5× zvýšené riziko pro bolest hlavy tenzního typu u pacientů s lézemi v PAG (Gee et al., 2005).

Merkler a kol. našli souvislost mezi demyelinizačními ložisky a vyvoláním korové šířící se depolarizace (CSD), která je považována za klíčový mechanismus při vzniku atak u migrény. Na modelu autoimunitně indukované kortikální demyelinizace u krysy bylo zjištěno, že korová demyelinizace je spojena s akcelerací propagace CSD, a tak může být patologickým substrátem zvýšené náchylnosti k migréne (Merkler et al., 2009).

Jiné hypotézy vysvětlují asociaci mezi bolestí hlavy a RS imunitními procesy v CNS v rámci autoagresivního zánětu, který může být spouštěčem bolesti hlavy. K bolestem hlavy může vést uvolnění prozánětlivých cytokinů. Mimo jiné v oblasti mening u pacientů s RS, kde se ve zvýšené míře uvolňují TNF a interferon gamma. Jak v patogenezi migrény, tak RS se přikládá význam také mastocytům (Conti et al., 2019). Tyto mohou být při lokálních zánětlivých procesech aktivovány a uvolňovat prozánětlivé cytokiny, jako je IL-1 (Conti et al., 2019). Jak u migrény, tak u RS se nachází zvýšená exprese interleukinu 10 (IL-10) (Munno et al., 2001).

Magliozzi a kol. prokázali při post-mortem vyšetřeních přítomnost folikulů tvořených imunitními buňkami na meningách pacientů se sekundárně progresivní (SP) RS. Protože bolesti hlavy mohou být vyvolány meningeálními procesy, lze takto vysvětlit častý výskyt bolestí hlavy u sekundárně progresivních RS pacientů. Vzhledem ke snižování aktivity zánětu v průběhu RS a významnější účasti neurodegenerace u SP forem lze uvažovat o vyšší

aktivitě zánětu v oblasti mening u mladších pacientů s relaps remitentním průběhem (RR), a tak vysvětlit vyšší prevalenci bolesti hlavy u této skupiny nemocných. Dostatečné poznatky z biopsií nebo autopsií u pacientů z časnějších stadií relaps-remitující RS a jejich eventuální souvislost s migrenózními bolestmi ale dosud nejsou k dispozici (Magliozzi et al., 2010).

Průkaz folikul B-buněk na meningách pacientů s RS je zajímavý také z důvodu, že B-lymfocyty mohou produkovat calcitonin gene-related peptide (CGRP) a v aktivovaných B-lymfocytech se prokazuje silná genová exprese CGRP (Bracci-Laudiero et al., 2002). Dle znalostí patofyziologie migrény je CGRP klíčovou molekulou při vzniku a rozvoji bolesti hlavy u migrény. Současný trend včasného nasazování anti-CD20 terapie, vedoucí k B-lymfocytární depleci, může mít i pozitivní vliv na frekvenci a tíži migrenózních záchvatů u takto léčených nemocných s RS. Pro souvislost mezi zánětlivou aktivitou u RS a výskytem bolesti hlavy mluví také skutečnost, že v kazuistikách RS pacientů, kde byla bolest hlavy jako jediný symptom ataky, tato po terapii glukokortikoidy významně regredovala (Klein et al., 2013).

## Význam patofyziologických souvislostí pro léčbu

Zmíněné patofyziologické souvislosti mohou poukazovat, že u nemalého počtu RS pacientů s bolestí hlavy se jedná o primární příznak onemocnění a nikoliv o komorbiditu.

Tyto poznatky by mohly mít zvláštní význam při léčbě pacientů s radiologicky izolovaným syndromem (RIS). Je prokázáno, že cca u poloviny všech pacientů s RIS, kterým bylo indikováno MRI vyšetření mozku, byly důvodem bolesti hlavy (Granberg et al., 2013). Dále se ukázalo, že u dvou třetin těchto případů v následujících 2–5 letech mozkové léze na MRI dále přibývaly. V 1/3 případů v důsledku objevení fokálních neurologických příznaků přešel RIS do CIS nebo RS (Granberg et al., 2013). V jiné studii se prokázalo, že RIS u 11,7 % pacientů také přímo přešel v primárně progresivní RS (Kantarci et al., 2016). Nabízí se otázka, zda bychom měli léčit pacienty s RIS imunoterapií. Toto nyní široce disku-

tované téma mezi odborníky, kteří se zabývají roztroušenou sklerózou, zatím nemá jednoznačné doporučení. Výsledky studie s dimethylfumarátem prokazují oddálení rozvoje CIS po jeho nasazení (Okuda et al., 2023). Protože pacienti s RIS si hojně stěžují jen na bolesti hlavy, nejsou diagnostikováni jako CIS a v důsledku toho nejsou ani léčeni imunoterapií. Úspěch léčby RS ovšem závisí na časném zahájení léčby, které se takto zpozdí. Na druhou stranu zůstává otázkou, kdy takovou léčbu eventuálně ukončit.

Samozřejmě je nutno pečlivě odlišit pacienty se skutečnou primární migrénou, kde na MRI můžeme najít také nespecifické T2 hyperintenzivní léze, které se ovšem nenacházejí v typické distribuci pro RS, ani nesplňují McDonaldova kritéria. Je třeba odlišit důsledně i další pacienty. Například přítomnost bolestí hlavy spolu s kognitivními příznaky a MRI změnami, které poukazují na vícečetné subkortikální infarkty, by nás měla vést například k diagnóze primární vasculitis CNS. Bolesti hlavy se často vyskytují u zánětlivých a autoimunitních onemocnění, jako je Behcetova nemoc, Sjögrenův syndrom, gigantocelulární arteritis, Wegenerova granulomatóza, neurosarkoidóza a aseptická meningitida. Nesmíme zapomenout i na vzácné stavy, jako je cerebrální autozomálně dominantní arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií (CADASIL) (Husain et al., 2018).

Cílem této práce bylo poukázat na dosud nedoceňovanou problematiku bolestí hlavy často migrenózního typu u RS, která zejména v časně a nejčasnější fázi onemocnění včetně fáze RIS může být potenciálně primárním symptomem onemocnění RS a nikoliv komorbiditou u významné části pacientů. Chtěli jsme osvětlit některé klinické a patofyziologické souvislosti migrény a RS. DMD léčiva mohou současně řešit nejen stabilizaci RS, ale i migrenózních bolestí hlavy, kterými pacient současně trpí. V neposlední řadě chceme upozornit na nutnost včasného zahájení profylaktické léčby migrény, pokud potíže přetrvávají i po nasazení DMD léčby. U pacientů, kteří selhávají na standardní profylaktické léčbě, pak včas přejít k léčbě monoklonálními protilátkami, jejichž kombinace s DMD léčbou RS je možná.

## LITERATURA

- Kister I, Caminero AB, Monteith TS, et al. Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J Headache Pain*. 2010;11(5):417-425.
- Putzki N, Pfrim A, Limonroth V, et al. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009;16:262-267.
- Moisset X, Ouchchane L, Guy N, et al. Migraine headaches and pain with neuropathic characteristics: comorbid conditions in patients with multiple sclerosis. *Pain*. 2013;154:2691-2699.
- Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for Eurolight project. *J Headache Pain*. 2010;11(4):289-299.
- Flachenecker P, Stuke K, Elias W, et al. Multiple sclerosis registry in Germany: results of extension phase phase 2005/2006. *Dtsch Arztebl*. 2008;105(7):113-119.
- Gebhardt M, Kropp P, Jurgens TP, et al. Headache in the first manifestation of multiple sclerosis – prospective, multicenter study. *Brain Behav*. 2017;7(12):e00852. <https://doi.org/10.1002/brb3.852>.
- Gebhardt M, Kropp P, Hoffmann F, et al. Kopfschmerzen bei Multiplex Sklerose. *Nervenarzt*. 2020;91(10):926-935.
- Saberi A. Migraine headache in Multiple Sclerosis. Is more frequent among MS patients? *Romanian journal of neurology*. 2023;22(1):54-57.
- Kister I, Caminero A, Herbert J, et al. Tension-type headache and migraine in multiple sclerosis. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14:441-448.
- Mijajlovic MD, Aleksic VM, Covickovic, et al. Cluster headache as a first manifestation of multiple sclerosis: case report and literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:2269-2274.
- Montano N, Rapisarda A. The role of neurovascular conflict in patients with multiple sclerosis and trigeminal neuralgia. *Cephalgia*. 2021;41(13):1409-1410.
- Husain F, Pardo G, Rabadi M. Headache and Its Management in Patients With Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20:10. DOI 10.1007/s11940-018-0495-4.
- Stewart WF, Lipton RB, Liberman J. Variation in migraine prevalence by race. *Neurology*. 1996;47:52-59.
- Rosali G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci*. 2001;22:117-139.
- Kister I, Munger KL, Herbert J, et al. Increased risk of multiple sclerosis among women with migraine in the nurses health study II. *Mult Scler*. 2012;18(1):90-97.
- Mariotti P, Nociti V, Stefanini MC, et al. Chronic migraine-like headache caused by a demyelinating lesion in the brain stem. *Pain Med*. 2012;13(4):610-612.
- Elmazny A, Hamdy SM, Abdel-Naseer M, et al. Interferon-beta induced headache in patients with multiple sclerosis: frequency and characterization. *J Pain Res* 2020;13:537-545. <http://doi.org/10.2147/JPR.S230680>.
- Naktsuji Y, Nakano M, Moriya M, et al. Beneficial effect of interferon-beta treatment in patients with multiple sclerosis is associated with transient increase in serum IL-6 level in response to interferon-beta injection. *Cytokine*. 2006;15(1-2):69-74.
- Polman C, O'Connor P, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899-910.
- CAMMS 223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1786-1801.
- Gee JR, Chang J, Dublin AB, et al. The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis. *Headache*. 2005;45(6):670-677.
- Merkler D, Klinker F, Jurgens T, et al. Propagation of spreading depression inversely correlates with cortical myelin content. *Ann Neurol*. 2009;66(3):355-365.
- Conti P, D'Ovidio C, Conti C, et al. Progression in migraine: role of mast cells and pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Eur J Pharmacol*. 2019;844:87-94. <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.12.004>.
- Munno I, Marinaro M, Bassi A, et al. Immunological aspects in migraine: increase of IL-10 plasma levels during attack. *Headache*. 2001;41:764-767.
- Magliozzi R, Howell O, Reeves C, et al. A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;477-493.
- Bracci-Laudiero L, Aloe L, Buanne P, et al. NGF modulates CGRP synthesis in human B-lymphocytes: a possible anti-inflammatory action of NGF? *J Neuroimmunol*. 2002;123(1-2):58-65.
- Klein M, Woehrl B, Zeller G, et al. Stabbing headache as a sign of relapses in multiple sclerosis. *Headache*. 2013;53:1159-1161.
- Granberg T, Martola J, Kristoffersen-Wiberg M, et al. Radiologically isolated syndrome-incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Mult Scler*. 2013;19(3):271-280.
- Kantarci OH, Lebrun C, Siva A, et al. Primary progressive multiple sclerosis evolving from radiologically isolated syndrome. *Ann Neurol*. 2016;79(2):288-294.
- Okuda DT, Kantarci O, Lebrun-Frenay C, et al. Dimethyl Fumarate Delays Multiple Sclerosis in Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol*. 2023;93(3):604-614. doi: 10.1002/ana.26555. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36401339.

# 37. ČESKÝ A SLOVENSKÝ NEUROLOGICKÝ SJEZD

27.–29. 11. 2024 | CLARION CONGRESS HOTEL OSTRAVA

ČESKÁ  
NEUROLOGICKÁ  
SPOLEČNOST

SLOVENSKÁ NEUROLOGICKÁ  
SPOLEČNOST

[www.registrace-solen.cz](http://www.registrace-solen.cz)

Těšíme se na setkání s Vámi  
v listopadu 2024 v Ostravě!



# Epidemiologie a genetika roztroušené sklerózy

MUDr. Mgr. Matouš Rous

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci  
Neurologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

Roztroušená skleróza (RS) je autoimunitní onemocnění, na jehož rozvoji se podílí více faktorů. V současné době se stále více studií věnuje podílu genetiky na rozvoji RS. Studie, které mapovaly rozsáhlé soubory pacientů s RS a kontrol, identifikovaly 236 nezávislých genetických variant asociovaných se zvýšeným rizikem rozvoje RS. Žádná z těchto variant se nenachází výhradně u pacientů s RS. Riziko RS je primárně zprostředkováno mírnými změnami genové regulace, které mají za následek změny funkcí periferních a tkáňově vázaných buněk imunitního systému. Každý genetický rizikový faktor sám o sobě představuje malé riziko, jejich kombinací vzniká individuální genetické riziko rozvoje RS. Tato polygenicitu tedy určuje riziko vzniku RS u každého jedince. Jakým způsobem se spolupodílí environmentální faktory a které, zůstává otázkou. Studium genetického pozadí spolu s epidemiologickými studiemi s využitím metody mendelovské randomizace nabízí možnosti k prokázání kauzality těchto vlivů. Současný výzkum se zaměřuje na rozšíření kohort, jejich rozmanitost, jejich podrobnější studium a převedení zjištěných asociací pro pochopení patofyziologie RS.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, genetika, epidemiologie, single-nucleotide polymorphism, polygenicitu.

## Epidemiology and genetics of multiple sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease in which multiple factors contribute to its development. Currently, more and more studies are devoted to the role of genetics in the development of MS. Studies that mapped large sets of MS patients and controls identified 236 independent genetic variants associated with an increased risk of developing MS. None of these variants are found exclusively in MS patients. MS is primarily mediated by mild changes in gene regulation that result in changes in the functions of peripheral and tissue-bound cells of the immune system. Each genetic risk factor alone represents a small risk, the combination of which creates an individual genetic risk of developing MS. This polygenicity therefore determines the risk of developing MS in every individual. How environmental factors contribute remains a question. The study of genetic background together with epidemiologic studies using Mendelian randomization offer possibilities to demonstrate the causality of these effects. Current research focuses on expanding the cohorts, their diversity, studying them in more detail and translating the associations to understanding the pathophysiology of MS.

**Key words:** multiple sclerosis, genetics, epidemiology, single-nucleotide polymorphism, polygenicity.

## Úvod

Roztroušenou sklerózou (RS) trpí odhadem 2,8 milionů lidí po celém světě, průměrná prevalence je 142 případů na 100 tisíc obyvatel v Evropě, v některých regionech severní Evropy a severní Ameriky více než 200 případů na 100 tisíc obyvatel (Walton at al., 2020). V patogenezi RS se uplatňují mechanismy zánětu, demyelinizace a neurodegenerace, jejichž po-

díl se mění v závislosti na průběhu nemoci a věku (Compston et Coles, 2008). Diagnóza RS se určuje na základě McDonaldových kritérií (Thompson et al., 2018), které zohledňují symptomy, magnetickorezonanční nálezy lézí bílé hmoty mozku a míchy a přítomnost intratekální oligoklonální syntézy imunoglobulinů v mozkomíšním moku. RS nejčastěji vzniká mezi 20.–40. rokem věku a postihuje 2–4×

častěji ženy než muže (Walton at al., 2020). RS může ovlivnit pacientům jak osobní, tak i profesní život. Prognóza nemoci je nejistá, pacienti tedy čelí nepředvídatelnému průběhu nemoci s různým stupněm fyzické disability, kognitivního postižení a únavy.

RS může mít familiární výskyt, 15 % pacientů s RS udává příbuzného se stejnou nemocí, sourozenci pacienta s RS mají 7× vyšší



MUDr. Mgr. Matouš Rous

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Neurologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc  
mrous@email.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(6):458-463

Článek přijat redakcí: 27. 7. 2023

Článek přijat k publikaci: 21. 8. 2023

riziko vzniku nemoci (Compston et Coles, 2008; Westerlind et al., 2014). Nemoc vzácně postihuje 3–4 příbuzné, výskyt 4 pacientů s RS v jedné rodině je extrémně vzácný. Pokud jedno z monozygotních dvojčat vyvine RS, druhé má riziko rozvoje 25–30 % (Patsopoulos, 2018).

Souhrny epidemiologických a genetických studií ukazují (Sawcer et al., 2014), že riziko rozvoje RS je dědičné a že tato dědičnost je zprostředkována mnoha genetickými rizikovými faktory spíše než jednotlivými mutacemi, které by u jednotlivce způsobily RS. Každý genetický rizikový faktor sám o sobě představuje malé riziko, jejich kombinací vzniká celostní individuální genetické riziko rozvoje RS.

Tato polygenicitá tedy určuje riziko vzniku RS u každého jedince. Čím je vyšší, tím spíše za účasti faktorů zevního prostředí vede ke vzniku RS (Visscher et al., 2021). Riziko rozvoje RS je tedy komplexní vlastnost s polygenní architekturou (Goris et al., 2022).

## Genomická mapa RS

Normou pro studování genetického pozadí RS se staly celogenomové asociací studie (GWAS, genome-wide association studies), které porovnávají frekvence alel mezi pacienty s RS a kontrolní kohortou (Risch et Merikangas, 1996). Jedná se o historický posun od hledání „genu pro...“ k ateoretickému sekvenování asociací všech alel. Díky technologickému pokroku se dají (re)sekvenovat a uchovávat statisíce vzorků. Vzniklo International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), které propojilo výzkumné skupiny napříč kontinenty a umožnilo vznik několika GWAS, které vyšetřily desetitisíce jedinců s RS (Patsopoulos et al., 2019). V roce 2019 byla publikovaná GWAS (Patsopoulos et al., 2019) na populaci 47 351 pacientů s RS a 68 248 kontrolách, která v celém genomu identifikovala 233 rizikových alel, variant bodových polymorfismů, single-nucleotide polymorfismů (SNPs), které byly asociovány se vznikem RS. U každého jedince bylo vyšetřeno několik milionů běžných SNPs (common SNPs > 5 % minoritní frekvence alel v populaci).

Z určených 233 rizikových SNPs se jednalo o 200 autozomálních variant, jeden byl lokalizován na X chromozomu a 32 variant SNPs

v MHC (Major Histocompatibility Complex) na krátkém raménku chromozomu 6. Následnými náročnými statistickými metodami bylo vypočítáno, že běžné SNPs vysvětlují přibližně 40 % rozdílu rizika mezi lidmi s RS a bez ní. Po zakalkulování prevalence RS a environmentálních faktorů tyto běžné SNPs určují přibližně 20 % celkového rizika pro vznik RS v běžné populaci (Mitrovic et al., 2018; Patsopoulos et al., 2019).

Porozumění tomu, jakým způsobem se tyto asociace promítají do patofyziologických mechanismů onemocnění, zůstává obtížným úkolem. MHC se podílí na riziku vzniku RS poměrně velkým dílem (Goris et al., 2022). Bylo nalezeno 32 statisticky nezávislých SNPs asociovaných s RS v MHC regionu. Často je zmiňovaná například alela HLA-DRB1\*15:01, jsou zmiňovány i další (Moutsianas et al., 2015; Patsopoulos et al., 2019). Mimo MHC jsou rizikové SNPs s vysokou pravděpodobností lokalizované na genových promotorech a enhancerech, které se uplatňují jak v mechanismech vrozené imunity (NK buňkách, makrofázích, mikroglíích), tak v buňkách zprostředkovávajících získanou imunitu (T i B subpopulace lymfocytů), nebyly zjištěny na neuronech či oligodendrocytech (Patsopoulos et al., 2019). Mnohé z těchto SNPs jsou asociovány i s jinými autoimunitními a zánětlivými onemocněními, což naznačuje, že nejsou specifické pro RS ani pro centrální nervový systém (CNS) (Steri et al., 2017; Lincoln et al., 2021). Z toho vyplývá, že riziko RS je primárně zprostředkováno jemnými změnami genové regulace, které mají za následek změny funkcí periferních a tkáňově vázaných buněk imunitního systému, jež se časem nahromadí, až přejdou do patologického stavu. Jakým způsobem a nakolik tyto změny potencují faktory zevního prostředí a které, zůstává otázkou. Je však prokázáno, že některé genotypy jsou exprimovány pouze, nebo především, za určitých okolností (Olsson et al., 2017).

## Vzácné genetické varianty a genetické varianty s nízkou frekvencí

K riziku vzniku RS krom běžných genetických variant přispívají i vzácné varianty (minor variants < 1 % frekvence alel v běžné populaci) a varianty s nízkou frekvencí (low-frequency

1–5 % v běžné populaci) (Reich et Lander, 2001). V současné době však neexistují žádné důkazy, že by vzácné genetické varianty měly významný vliv na riziko vzniku RS (Sawcer et al., 2005). Tato absence důkazů naznačuje, že vzácné varianty, stejně jako běžné varianty, mají na vznik rizika RS malý efekt (Sawcer et al., 2014).

Jedna studie GWAS z IMSGS vyšetřila 120 991 variant na všech autozomálních exonech u 32 367 pacientů s RS a u 36 012 kontrol (Mitrovic et al., 2018). Studie identifikovala jednu vzácnou variantu alely a čtyři varianty alely s nízkou frekvencí, které kódují protein a jsou asociované s rizikem rozvoje RS: GALC (Asp84Asp); NLRP8 (Ile942Met); TYK2 (Pro1104Ala); PRF1 (Ala91Val); a HDAC7 (Arg166His).

Varianty NLRP8, PRF1, a HDAC7 byly nově zjištěné. Nelze je identifikovat standardními metodami sekvenování SNPs pro běžné varianty užívané v GWAS, proto výzvou do budoucna zůstává sekvenování všech variant, nejen běžných, ale i variant s nízkou frekvencí a vzácných, které budou teprve odhaleny (Goris et al., 2022).

## Genomová diverzita

Rizikové genomové varianty pro vznik RS se v různých populacích liší. Největší studie byly provedeny na evropské populaci (Mitrovic et al., 2018; Patsopoulos et al., 2019). Mimo Evropu byly podobné studie provedeny v Americe na populaci Afroameričanů a Hispánců, i když byly tyto kohorty méně početné než evropské (Beecham et al., 2019). Některé studie například ukazují, že jedna riziková alela v jedné populaci může mít dokonce jiný efekt v jiné populaci s odlišnými předky (Rajabli et al., 2018).

Obecně tyto studie potvrzují rizikovost vybraných SNPs napříč populacemi, ale také odhalují rizikové SNPs pro specifické populace. Lze tedy předpokládat, že podrobnějším zkoumáním jednotlivých subpopulací mohou být odhaleny nové genomové varianty a jejich vztahy. V Evropě je například známý zvýšený výskyt RS na Sardinii a genetickým mapováním v kohortě této populace byla odhalena nová riziková alela pro RS (Steri et al., 2017).

## Varianty a jejich funkce

Po odhalení rizikových genomových variant pro vznik RS logicky nastává otázka, jakými biologickými mechanismy se uplatňují. Propojit konkrétní variantu s konkrétní funkcí je velmi obtížné, naráží na mnoho problémů. Jedním z nich je například určit funkci genomových variant na nekódujících úsecích DNA. Pokud se rizikové varianty nacházejí v kódujících úsecích DNA, šíře problému zahrnuje několik set genových lokusů, kde se SNPs vyskytují, několik rizikových variant SNPs na každém lokusu, a každý lokus může ovlivňovat různé buňky. Navíc spousta genomových variant na těchto lokusech má nějaké funkce, avšak tyto funkce nemusí přímo ovlivňovat riziko vzniku RS, proto je potřebné určit kromě jejich funkce i jejich vztah k nemoci (Goris et al., 2022).

Expression quantitative trait loci (eQTLs) jsou genové lokusy, které ovlivňují míru exprese daného genu. Protože dědivosti rizika vzniku RS se účastní i SNPs v místech genomu s regulatorní funkcí, několik studií se snažilo zjistit, zdali některé varianty SNPs mohou být současně eQTLs (Chun et al., 2017; Patsopoulos et al., 2019). Nejvíce překryvů SNPs a eQTLs bylo pozorováno pro stimulaci a diferenciaci T lymfocytů (Soskic et al., 2022). Rizikové SNPs mohou také ovlivňovat splicing (sestřih) během posttranskripční úpravy RNA (Sawcer et al., 2014) a tento mechanismus se spolu s epigenetickými faktory může významně spolupodílet na náchylnosti ke vzniku RS (Madireddy et al., 2019; Badam et al., 2021).

## Varianty a environmentální faktory

S rizikem vzniku RS koreluje několik environmentálních faktorů. Tyto korelace pocházejí většinou z observačních a průřezových epidemiologických studií (Olsson et al., 2016), které jsou citlivé k bias – systémovým chybám jako confounding bias (zaváděcímu faktoru, fenoménu zavádění), recall bias (případy si spíše vzpomenu než kontroly) a reverse causation (zpětné zapříčinění, reverzní kauzalita) a tudíž korelace nemusí znamenat příčinnou souvislost. Princip mendelovské randomizace představuje jednu z možností metodologie, jak hodnotit příčinnou povahu některých zevních příčin nemocí, který

je méně náchylný k výše jmenovaným systémovým chybám. Komplexní systematická randomizovaná studie zkoumala u RS 65 environmentálních faktorů a faktorů životního stylu s využitím principu mendelovské randomizace a prokázala kauzalitu 4 faktorů: zvýšené BMI (body mass index) v dětství, zvýšené BMI v dospělosti, sníženou hladinu vitamínu D a sníženou fyzickou aktivitu (Yuan et al., 2020). Další studie potvrdily rizikové faktory, a to nízkou hladinu vitamínu D (Jacobs et al., 2020; Vandeborgh et al., 2022), zvýšené BMI u dětí (Jacobs et al., 2020; Harroud et al., 2021) i dospělých (Jacobs et al., 2020; Vandeborgh et Goris, 2020; Harroud et al., 2021). Dále identifikovali zjevnou absenci efektu kouření (Mitchell et al., 2020; Vandeborgh et Goris, 2020) a pití alkoholu (Jiang et al., 2021). Vliv snížené hladiny vitamínu D je jedinečný pro RS (Bouillon et al., 2021).

## Předpověď začátku nemoci podle genetického pozadí

Jak již bylo uvedeno, bylo odhaleno 236 rizikových SNPs pro rozvoj RS. Jejich zmapováním můžeme u jedince spočítat tzv. polygenní index, který představuje počet nesených rizikových alel, a tím zachycuje individuální genetické riziko jedince. Každá riziková alela však nese jiný podíl rizika, proto je pro každou rizikovou alelu spočítána její korelace s rizikem. Například (Tab. 1) na SNP 1 je cílová alela (která zvyšuje riziko vzniku RS) G, jedinec má výbavu CG, tudíž 1 cílovou alelu G, která koreluje se vznikem RS 0,003, jeho polygenní skóre na tomto SNP je tedy 0,003. Na SNP 2 je cílová alela T, jedinec má výbavu AA, má tedy polygenní skóre na tomto SNP 0. Na SNP 3 je cílová alela C, jedinec má výbavu CC, jedna alela C nese riziko 0,004, polygenní skóre tohoto SNP je tedy 0,008. Polygenní index je potom součet jednotlivých skóreů.

Tab. 1. Příklad pro výpočet polygenního indexu

|                 | Cílová alela | Alely | Počet alel | Korelace | Polygenní skóre |
|-----------------|--------------|-------|------------|----------|-----------------|
| SNP 1           | G            | CG    | 1          | 0,003    | 0,003           |
| SNP 2           | T            | AA    | 0          | 0,002    | 0               |
| SNP 3           | C            | CC    | 2          | 0,004    | 0,008           |
| SNP 4           | A            | TA    | 1          | 0,003    | 0,003           |
| SNP 5           | G            | CC    | 0          | 0,003    | 0               |
| Polygenní index |              |       |            |          | 0,014           |

Pacienti s RS mají v průměru signifikantně vyšší polygenní index než běžná populace. Příbuzní pacientů s RS mají také vyšší polygenní index než běžná populace, v rodinách se vyskytuje více rizikových alel. Například sourozenci pacientů s RS mají vyšší polygenní index, ale v průměru je nižší, než mají pacienti s RS (Gourraud et al., 2011). Podobně rodiny s více než jedním členem s RS mají v průměru vyšší polygenní index než rodiny s jedním členem, rozdíl je nejvíce ovlivněn polymorfismem HLA (Gourraud et al., 2011). Vícečetný výskyt roztroušené sklerózy v jedné rodině je důsledkem segregace mnoha běžných rizikových SNP v dané rodině spíše než přítomností mutace, která sama o sobě vysvětluje nemoc (Gourraud et al., 2011). Přestože skóre polygenního indexu zachycuje individuální genetické riziko jedince, nemůže být zatím použito samostatně diagnosticky (Gourraud et al., 2011). Stručně řečeno, pro komplexní onemocnění, jako je roztroušená skleróza, genetický test nedává výsledek s vysokou prediktivní hodnotou, na rozdíl od monogenních chorob (Visscher et al., 2021).

## Od predispozice ke klinické variabilitě

Vzhledem k pozoruhodné klinické variabilitě RS existuje mimo genetickou predispozici (náchylnost) mnoho aspektů, které je třeba dále studovat (Compston et Coles, 2008). Například pohlaví a klinický průběh, u žen je pravděpodobnější relabující-remitující onemocnění (RR-RS), u mužů je pravděpodobnější progresivní onemocnění (P-RS) (Compston et Coles, 2008). Zdá se, že vyšší polygenní index předurčuje nejen vyšší náchylnost k RS, ale také nižší věk u prvních projevu nemoci (Gourraud et al., 2011). Konkrétně každá kopie nejsilnější rizikové alely, HLADRB1\*15:01, snižuje věk prvních projevů o 0,72 let (Moutsianas et al., 2015). Jiný haplotyp, HLA-DRB1\*01:01, není asociován s náchylností k RS, ale oddaluje nástup o 1,4 roky (Moutsianas et al., 2015). Co se týče korelace polygenního indexu a výsledků zobrazovacích metod či klinického průběhu (RR-RS, P-RS, relaps-rate, tíže neurologického deficitu), zatím GWAS podávají protichůdné výsledky (Gourraud et al., 2011).

**MAVENCLAD®**  
cladribine tablets

Pro Vaše pacienty s relabující roztroušenou sklerózou

**OD ZÁŘÍ 2023**

také

v 1. linii léčby<sup>1</sup> roztroušené sklerózy

**MAVENCLAD® je nyní hrazen<sup>1</sup>:**

- u nově diagnostikovaných pacientů
- při eskalaci z DMD 1. linie při MR nebo klinické aktivitě
- při pokračování v léčbě po 4. roce od jejího zahájení

\*MAVENCLAD je indikován k léčbě dospělých pacientů s vysoce aktivní relabující roztroušenou sklerózou (RS), definovanou na základě klinických charakteristik nebo pomocí zobrazovacích metod<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> www.sukl.cz, Sp. zn.: SUKLS24549/2023, rozhodnutí ze dne 3. 7. 2023

<sup>2</sup> MAVENCLAD EU SmPC

DMD – léky ovlivňující průběh onemocnění, MR – magnetická rezonance



CZ-MAV-00107

**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 v nižších frekvencích. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená kumulativní dávka přípravku MAVENCLAD® je 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti v průběhu 2 let podávána 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. Je-li to z lékařského pohledu nutné (např. než se hladina lymfocytů upraví), může se léčebný pulz v roce 2 odložit až o 6 měsíců. 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 cladribinem 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 imunodeficiency, aktivní chronická infekce (tuberkulóza nebo hepatitida), zahájení léčby cladribinem 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 cladribin podávaný během těhotenství by mohl způsobit vrození vady. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Není známo, zda se cladribin 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 číslo:** EU/1/17/1212/001, 002, 003, 004, 005, 006. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu:** 04/2022. Lék je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného pojištění. Předpředepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku, kterou poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

MERCK spol. s r.o. | Na Hřebelech II 1718/10, 140 00 Praha 4 | telefon: +420 272 084 211 | www.merck.cz | www.medimerck.cz

V případech výsledků vyšetření mozkomíšního moku je situace jiná, GWAS identifikovaly zvláště silné asociace s variantami v oblastech MHC a imunoglobulinů (Gasperi et al., 2020).

## Možnosti pro kliniku

Jak bylo uvedeno, genetické asociace lze využít k identifikaci molekulárních a buněčných patogenetických procesů, a tak určit cíle pro vývoj léků. Obecně léky, u nichž byl cíl účinku podpořený studiem genetického pozadí, mají dvakrát vyšší pravděpodobnost schválení pro klinické použití (Nelson et al., 2015), což naznačuje, že rozluštění genetického pozadí RS může pomoci vývoji nové, efektivní a cílené terapie (Nelson et al., 2015).

Například i když riziko dané varianty SNP je pro vznik RS malé, farmakologické zacílení na produkt souvisejícího genu může být účinné, protože je cíleno na patologickou funkci, která je relevantní s etiologií onemocnění (Goris et al., 2022). Pacienti s RS mají zřejmě různé vzorce variant SNPů způsobující různou míru rizika vzniku RS. Objevují se názory, že by pacienti mohli být klasifikováni podle genové specifity a mechanismů specifických pro buněčný typ, ve kterých nesou rizikovou genovou zátěž (Madireddy et al., 2019). V budoucnu by znalost rizikového vzorce SNPů u konkrétního pacienta mohla lépe určit diagnózu, prognózu, lépe cílit léčbu, případně před-

povídat odpověď na léčbu a možná i další (Goris et al., 2022).

## Závěr

Roztroušená skleróza je polygenně podmíněné onemocnění. Normou pro studování genetického pozadí RS se staly celogenomové asociční studie (GWAS), které porovnávají frekvence alel mezi pacienty s RS a kontrolní kohortou. Bylo odhaleno 236 variant SNPů asociovaných s rizikem vzniku RS a v budoucnu jistě přibudou další. Rozluštěním jejich role v patofyziologii RS bychom mohli v budoucnu lépe diagnostikovat, predikovat a ovlivňovat průběh nemoci, vyvinout novou, cílenou, efektivní terapii.

## LITERATURA

1. Badam TVS, de Weerd HA, Martínez-Enguita D, et al. A validated generally applicable approach using the systematic assessment of disease modules by GWAS reveals a multi-omic module strongly associated with risk factors in multiple sclerosis. *BMC Genomics*. 2021;22(1):631. doi: 10.1186/s12864-021-07935-1. PMID: 34461822; PMCID: PMC8404328.
2. Beecham AH, Amezcua L, Chinae A, et al. The genetic diversity of multiple sclerosis risk among Hispanic and African American populations living in the United States. *Mult Scler*. 2020;26(11):1329-1339. doi: 10.1177/1352458519863764. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31368393; PMCID: PMC6994382
3. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, et al. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(2):96-110. doi: 10.1038/s41574-021-00593-z. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34815552; PMCID: PMC8609267.
4. Chun S, Casparino A, Patsopoulos NA, et al. Limited statistical evidence for shared genetic effects of eQTLs and autoimmune-disease-associated loci in three major immune-cell types. *Nat Genet*. 2017;49(4):600-605. doi: 10.1038/ng.3795. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28218759; PMCID: PMC5374036.
5. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7. PMID: 18970977.
6. Gasperi C, Andlauer TFM, Keating A, et al. Genetic determinants of the humoral immune response in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(5):e827. doi: 10.1212/NXI.0000000000000827. PMID: 32675288; PMCID: PMC7371373.
7. Goris A, Vandebergh M, McCauley JL, et al. Genetics of multiple sclerosis: lessons from polygenicity. *Lancet Neurol*. 2022;21(9):830-842. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00255-1. PMID: 35963264.
8. Gourraud PA, McElroy JP, Caillier SJ, et al. Aggregation of multiple sclerosis genetic risk variants in multiple and single case families. *Ann Neurol*. 2011;69(1):65-74. doi: 10.1002/ana.22323. PMID: 21280076; PMCID: PMC3511846.
9. Harroud A, Mitchell RE, Richardson TG, et al. Childhood obesity and multiple sclerosis: A Mendelian randomization study. *Mult Scler*. 2021;27(14):2150-2158. doi: 10.1177/13524585211001781. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33749377.
10. Jacobs BM, Noyce AJ, Giovannoni G, Dobson R. BMI and low vitamin D are causal factors for multiple sclerosis: A Mendelian Randomization study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(2):e662. doi: 10.1212/NXI.0000000000000662.

11. Jiang X, Zhu Z, Manouchehrinia A, et al. Alcohol Consumption and Risk of Common Autoimmune Inflammatory Diseases-Evidence From a Large-Scale Genetic Analysis Totaling 1 Million Individuals. *Front Genet*. 2021;12:687745. doi: 10.3389/fgene.2021.687745. PMID: 34239545; PMCID: PMC8258244.
12. Lincoln MR, Axisa NC, Gasperi P, et al. Joint analysis reveals shared autoimmune disease associations and identifies common mechanisms. medRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory); 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.13.21257044>.
13. Madireddy L, Patsopoulos NA, Cotsapas C, et al. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. A systems biology approach uncovers cell-specific gene regulatory effects of genetic associations in multiple sclerosis. *Nat Commun*. 2019;10(1):2236. doi: 10.1038/s41467-019-09773-y. Erratum in: *Nat Commun*. 2019;10(1):2956. PMID: 31110181; PMCID: PMC6527683.
14. Mitchell RE, Bates K, Wootton RE, et al. Little evidence for an effect of smoking on multiple sclerosis risk: A Mendelian Randomization study. *PLoS Biol*. 2020;18(11):e3000973. doi:10.1371/journal.pbio.3000973. PMID: 33253141; PMCID: PMC7728259.
15. Mitrovic M, Patsopoulos NA, Beecham A, et al. Low-Frequency and Rare-Coding Variation Contributes to Multiple Sclerosis Risk. *Cell*. 2018;175(6):1679-1687.e7. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.049. Epub 2018 Oct 18. Erratum in: *Cell*. 2019 Jun 27;178(1):262. PMID: 30343897; PMCID: PMC6269166.
16. Moutsianas L, Jostins L, Beecham AH, et al. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2015;47(10):1107-1113. doi: 10.1038/ng.3395. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26343388; PMCID: PMC4874245.
17. Nelson MR, Tipney H, Painter JL, et al. The support of human genetic evidence for approved drug indications. *Nat Genet*. 2015;47(8):856-60. doi: 10.1038/ng.3314. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26121088.
18. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):25-36. doi: 10.1038/nrneurol.2016.187. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27934854.
19. Patsopoulos NA, Baranzini SE, et al. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*. 2019;365(6460):eaav7188. doi: 10.1126/science.aav7188. PMID: 31604244; PMCID: PMC7241648.
20. Patsopoulos NA. Genetics of Multiple Sclerosis: An Overview and New Directions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(7):a028951. doi: 10.1101/cshperspect.a028951. PMID: 29440325; PMCID: PMC6027932.
21. Rajabli F, Feliciano BE, Celis K, et al. Ancestral origin of ApoE

- €4 Alzheimer disease risk in Puerto Rican and African American populations. *PLoS Genet*. 2018;14(12):e1007791. doi:10.1371/journal.pgen.1007791. PMID: 30517106; PMCID: PMC6281216.
22. Reich DE, Lander ES. On the allelic spectrum of human disease. *Trends Genet*. 2001;17(9):502-10. doi: 10.1016/S0168-9525(01)02410-6. PMID: 11525833.
23. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science*. 1996 Sep 13;273(5281):1516-7. doi: 10.1126/science.273.5281.1516. PMID: 8801636.
24. Sawcer S, Ban M, Maranian M, et al.; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. A high-density screen for linkage in multiple sclerosis. *Am J Hum Genet*. 2005;77(3):454-67. doi: 10.1086/444547. Epub 2005 Jul 29. PMID: 16080120; PMCID: PMC1226210.
25. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*. 2014 Jul;13(7):700-9. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70041-9. Epub 2014 May 19. PMID: 24852507.
26. Shams H, Shao X, Santaniello A, et al.; University of California San Francisco MS-EPIC Team; Schaefer CA, McCauley JL, Cree BAC, Didonna A, Baranzini SE, Patsopoulos NA, Hauser SL, Barcellos LF, Henry RG, Oksenberg JR. Polygenic risk score association with multiple sclerosis susceptibility and phenotype in Europeans. *Brain*. 2023;146(2):645-656. doi: 10.1093/brain/awac092. PMID: 35253861; PMCID: PMC10169285.
27. Soskic B, Cano-Gamez E, Smyth DJ, et al. Immune disease risk variants regulate gene expression dynamics during CD4+ T cell activation. *Nat Genet*. 2022;54(6):817-826. doi: 10.1038/s41588-022-01066-3. Epub 2022 May 26. PMID: 35618845; PMCID: PMC9197762.
28. Steri M, Orrù V, Idda ML, et al. Overexpression of the Cytokine BAFF and Autoimmunity Risk. *N Engl J Med*. 2017;376(17):1615-1626. doi: 10.1056/NEJMoa1610528. PMID: 28445677; PMCID: PMC5605835.
29. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29275977.
30. Vandebergh M, Dubois B, Goris A. Effects of Vitamin D and Body Mass Index on Disease Risk and Relapse Hazard in Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9(3):e1165. doi: 10.1212/NXI.0000000000001165. PMID: 35393342; PMCID: PMC8990978.
31. Vandebergh M, Goris A. Smoking and multiple sclerosis risk: a Mendelian randomization study. *J Neurol*. 2020;267(10):3083-3091. doi: 10.1007/s00415-020-09980-4.

Epub 2020 Jun 11. PMID: 32529581; PMCID: PMC7501136.

32. Visscher PM, Yengo L, Cox NJ, Wray NR. Discovery and implications of polygenicity of common diseases. *Science*. 2021;373(6562):1468-1473. doi: 10.1126/science.abi8206. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34554790; PMCID: PMC9945947.

33. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multi-

ple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition.

*Mult Scler*. 2020;26(14):1816-1821. doi: 10.1177/1352458520970841. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33174475; PMCID: PMC7720355.

34. Westerlind H, Ramanujam R, Uvehag D, et al. Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden. *Brain*. 2014;137(Pt 3):770-8. doi: 10.1093/brain/awt356.

Epub 2014 Jan 17. PMID: 24441172; PMCID: PMC3927700.

35. Yuan S, Xiong Y, Larsson SC. An atlas on risk factors for multiple sclerosis: a Mendelian randomization study. *J Neurol*. 2021;268(1):114-124. doi: 10.1007/s00415-020-10119-8. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32728946; PMCID: PMC7815542.



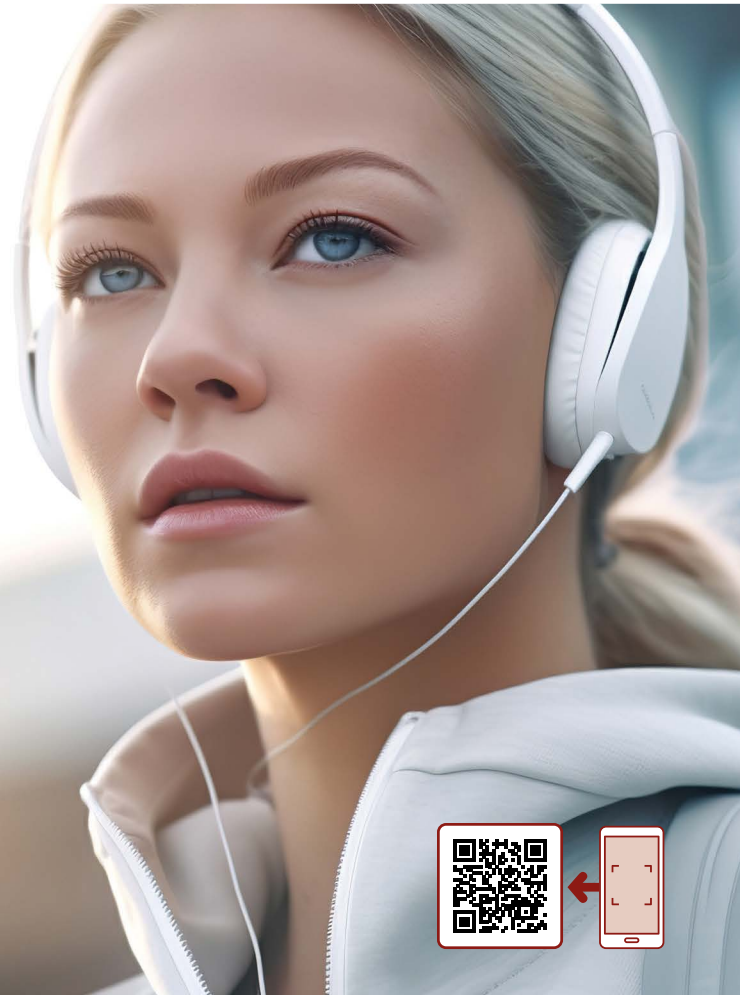
Pro vás  
a vaše pacienty  
vysíláme  
**PODCASTY**

NOVĚ:

## Kdy nám zdravotní a sociální systém podává pomocnou ruku?

Medicínské informace ze Solenu můžete získávat nejen v tištěné podobě, na kongresech nebo z on-line kurzů, ale máme i podcastový kanál.

Více na [www.solen.cz](http://www.solen.cz)



V podcastových aplikacích hledejte **HOVORY O MEDICÍNĚ**

# Dlouhodobá léčba deprese u neurologických nemocí

**prof. MUDr. Eva Češková, CSc.**

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

KPN LF Ostravská univerzita

Oddělení psychiatrie, FN Ostrava

Deprese je velmi častou komorbiditou u neurologických onemocnění. Sdílí s nimi některé etiopatogenetické faktory a negativně ovlivňuje jejich průběh. Diagnostiku a léčbu provádí neurolog, v případě těžší a neúspěšně léčené deprese je žádoucí konzultace psychiatra. Článek se detailněji zabývá farmakoterapií u vybraných dlouhodobých neurologických onemocnění a soustředí se hlavně na nejnovější poznatky a specifika u jednotlivých onemocnění.

**Klíčová slova:** cévní mozková příhoda, roztroušená skleróza, chronická bolest, epilepsie, migréna, Parkinsonova nemoc, komorbidní deprese, farmakoterapie.

## Long-term treatment for depression in neurologic diseases

Depression belongs to frequent comorbidities in neurological diseases. There are some common etiopathogenetic factors and depression negatively influences the course of neurologic disorders. Diagnostics and treatment of comorbid depression is usually carried out by neurologist, however, in the case of severe and/or unsuccessful treated depression psychiatric consultation is necessary. The paper deals in more details with pharmacotherapy for chosen long-term neurological disorders and is focused on the newest information and specifics in individual diseases.

**Key words:** stroke, multiple sclerosis, chronic pain, epilepsy, migraine, Parkinson's disease, comorbid depression, pharmacotherapy.

## Úvod

Cílem práce je seznámit čtenáře s farmakoterapií deprese u vybraných neurologických onemocnění, u kterých se deprese vyskytuje často a významně s nimi interferuje. Vychází z dříve publikovaných prací, které se v naší odborné literatuře zabývají touto problematikou (Štětkařová et Horáček, 2016; Racková, 2018) a soustředí se na nové poznatky.

## Současný pohled na etiopatogenezi deprese

Deprese je dána genetickými, epigenetickými a zevními faktory. Vrozená dispozice je zřejmě spojená s narušením regulace neurotransmiterů a neuroplasticity centrální nervové soustavy (CNS). Hlavní role se přičítá narušené monoaminergní neurotrans-

misí 3 základních monoaminů, serotoninu (5-HT), dopaminu (DA) a noradrenalinu (NA). Toto může být důsledkem jejich deplece, narušené syntézy a aktivity a narušenou excitabilitou/expresí jejich receptorů. Přímé a nepřímé vzájemné propojení mezi 5-HT, NA a DA neurony je zprostředkováno různými typy receptorů, které účinkují jako autoreceptory a/nebo heteroreceptory. Na základě postmortem a zobrazovacích studií se velký význam přičítá hlavně různým typům a podtypům 5-HT receptorů (Orzelska-Górka et al., 2022).

U deprese jsou nacházeny funkční a strukturální změny. Dysfunkční neuronální okruhy se týkají hlavně systému odměny (ventrální tegmentální oblast, nukleus akumbens, prefrontální kortex) a stresové

osy (hypotalamus – hypofýza – nadledviny, HPA). Strukturální změny spočívají ve sníženém objemu mozkové tkáně v oblastech hipokampu, amygdaly i bazálních ganglií. Přežití neuronů a jejich růst stimulují růstové faktory (neurotrofiny). Nejvíce studován je mozkový neurotrofický faktor (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) a jeho receptory (transmembránové tyrozinkinázové receptory, Trk). V současnosti je velmi intenzivně studován imunitní systém, kdy se předpokládá zhoršená adaptace na stres spolu se zvýšenou tvorbou prozánětlivých cytokinů. Některé zmíněné etiopatogenetické faktory mohou být společné pro základní neurologické onemocnění a depresi (Štětkařová et Horáček, 2016; Orzelska-Górka et al., 2022).



prof. MUDr. Eva Češková, CSc.  
Psychiatrická klinika FN Brno  
eva.ceskova@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(6):464-468

Článek přijat redakcí: 30. 9. 2023

Článek přijat k publikaci: 6. 11. 2023

## Diagnostika deprese u neurologických onemocnění

K rychlému screeningu se ve světě i u nás používají sebesposuzovací dotazníkové metody, např. Patient Health Questionnaire, PHQ (Daňsová et al., 2016). Vlastní diagnózu depresivní fáze provádí lékař na základě přítomnosti příznaků uvedených v kritériích Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize (MKN-10). V případě středně těžké nebo těžké deprese by bylo vhodné vyšetření psychiatrem, zvláště při přítomnosti suicidálních tendencí, psychotických příznaků či rezistence na léčbu. U neurologicky nemocných může být diagnostika deprese obtížnější. Somatické příznaky mohou být součástí základního onemocnění, ale také příznaky deprese. Pro všechna dále uvedená neurologická onemocnění platí, že neléčená deprese vede ke snížení kvality života, zhoršuje celkově zdravotní stav nemocného i jeho další prognózu.

## Farmakoterapie deprese

V současnosti je dostupných několik desítek antidepresiv (AD), která lze dělit z řady aspektů. Časté je dělení na generace, které odráží jejich historický vývoj. Nejmarkantnější rozdíl mezi jednotlivými generacemi AD je v jejich snášenlivosti a bezpečnosti. Vyšší generace jsou specifitější a lépe snášené.

První generace AD, tricyklická antidepresiva (TCA), jsou nejdéle užívaná. Náleží k nim např. amitriptylin, imipramin, klomipramin, dosulepin. Blokují zpětné vychytávání 5-HT, DA a NA a v různém poměru zvyšují jejich dostupnost. Nevýhodou TCA je působení na další receptory (cholinergní, histaminergní, adrenergní), které vede k problematickým nežádoucím účinkům, hlavně u starší populace. Nejsou dnes považována za léky první volby.

Z AD 2. generace lze použít mianserin, který nemá anticholinergní účinky a není kardiotoxický. Zástupci 3. generace, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), jsou dnes nejvíce užívanými AD a představují první volbu u komorbidní deprese. Řadíme mezi ně citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, sertralin a paroxetin. Dostačující bývá podávání 1× denně. Nejčastější gastrointestinální nežádoucí účinky jsou přechodné a objevují se na počátku léčby. Vzácně se na začátku léčby může objevit aktivační syn-

drom, charakterizovaný prudkým zvýšením úzkosti, neklidu i suicidálními tendencemi. Při dlouhodobém podávání může být problematická sexuální dysfunkce, vzácněji je popisována emoční plochost. Jednotlivá SSRI se odlišují hlavně mírou inhibice metabolizujících enzymů CYP 450. Z tohoto hlediska je nejšetrnější citalopram, respektive escitalopram a sertralin, a proto jsou v léčbě komorbidní deprese užívány nejčastěji (Češková, 2007). Čtvrtou generaci tvoří AD zvyšující současně dostupnost dvou základních monoaminových neurotransmiterů. Ze selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) je dostupný venlafaxin a duloxetin. V ČR byl duloxetin registrován a hrazen pouze u bolestivé diabetické neuropatie, nově je hrazen také u depresivní poruchy. Snášenlivost SNRI je podobná jako u SSRI (Češková, 2018). U venlafaxinu může dojít ke zvýšení krevního tlaku. Bupropion je inhibitor zpětného vychytávání DA a NA (DNRI). Doporučuje se u inhibované deprese s poklesem koncentrace pozornosti nebo při depresi u Parkinsonovy nemoci (PN). Jeho výhodou je minimální vliv na sexuální funkce. Ke 4. generaci lze přiřadit AD s centrální noradrenergí a serotonergí aktivitou, jejichž hlavní mechanismus působení je na receptorové úrovni, např. mirtazapin. Kromě antidepresivních a kvalitních hypnotických účinků má i anxiolytický efekt. Jeho nevýhodou je zvýšení chuti k jídlu s nárůstem hmotnosti. Vzácně může vyvolat syndrom neklidných nohou.

V posledních letech byla vyvinuta multimodální AD, která zahrnují více mechanismů účinku. Působí na více receptorových systémech a současně inhibují zpětné vychytávání 5-HT. V ČR máme k dispozici trazodon, agomelatin a vortioxetin. Pro preskripci lékaři jiné specializace, než psychiatrie, je uvolněn trazodon. Trazodon do denních dávek 150 mg má hlavně anxiolytické a hypnotické působení přes působení na receptorech, při vyšších dávkách přistupuje inhibice zpětného vychytávání 5-HT a stává se účinným AD. Vortioxetin lze indikovat u neúčinnosti a/nebo nesnášenlivosti SSRI. Vortioxetin kromě inhibice serotoninového transportéru moduluje různé typy 5-HT receptorů (včetně 5HT7). Má schopnost zlepšit také kognitivní funkce, jejichž deficit často doprovází depre-

si. Agomelatin je agonista melatoninových receptorů MT1 a MT2 a antagonist 5HT2C receptorů. Resynchronizuje cirkadiální rytmus a působí rovněž anxiolyticky bez sedativního účinku. Nezpůsobuje sexuální dysfunkce. Vzhledem k možné hepatotoxicitě je nutné vyšetřit jaterní funkce před léčbou a dále je sledovat během celé léčby (Machado et al., 2006).

K AD s jiným mechanismem účinku radíme inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), které zabraňují metabolismu monoaminů. Jejich hlavní výhodou je absence anticholinergního působení a pozitivní efekt na kognitivní funkce, což lze využít u převážně organicky podmíněných depresí. Z této skupiny je dostupný reverzibilní IMAO-A moklobemid. Antidepresivní efekt má také selektivní IMAO-B selegilin ve vyšších dávkách, kdy ztrácí svoji selektivitu. U IMAO je třeba dávat pozor na možné riziko interakcí s látkami, které mají serotonergní působení včetně některých potravin.

## Deprese po cévní mozkové příhodě

Výskyt deprese po krvácivé nebo ischemické cévní mozkové příhodě (CMP) je vysoký, dle různých literárních zdrojů se pohybuje v rozmezí 20–70 %. Nejvyšší výskyt je po prvních třech měsících po CMP a vrcholí do roku od vzniku, může se spontánně upravit (Robinson, Jorge et Starkstein, 2023).

Základem léčby jsou AD. Recentní meta-analýza randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) prokázala jejich účinnost v léčbě deprese po CMP a také účinnost v prevenci rozvoje deprese ve srovnání s placebem. Včasná léčba může pomoci při fyzické a kognitivní regeneraci a zvýšit přežití až o 10 roků (Robinson, Jorge et Starkstein, 2023).

Z AD se doporučují SSRI, které neovlivňují významněji kardiovaskulární systém. Je nutné dát pozor na možné interakce s antikoagulační léčbou, protože řada nemocných je léčena warfarinem. Mají dobrý efekt na tzv. spastický pláč (záchvatovitá a psychologicky nemotivovaná silná emoční reakce doprovázená pláčem) a další organické psychické komplikace. Specifickým a běžným příznakem deprese u CMP je výrazná apatie, pro kterou nemáme doposud prokazatelně účinnou léčbu. SSRI

tento příznak významněji neovlivní (Tay et al., 2023). Lékem druhé volby je ze skupiny SNRI venlafaxin.

## Deprese u roztroušené sklerózy

Roztroušená skleróza (RS) je chronická, s postižením imunitního systému související onemocnění CNS probíhající nejčastěji v cyklech relaps-remise. Deprese u RS se vyskytuje až v 50 %, což představuje zhruba 2–3× vyšší výskyt, než je u běžné populace (Patten, Marrie et Carta, 2017).

Na vzniku deprese u RS se podílí chronický zánětlivý proces probíhající v CNS, který vede k demyelinizačním lézím a axonální ztrátě (Solaro, Gamberini et Masuccio, 2018). Podíl má i léčba RS (v akutní fázi vysoké dávky kortikoidů, dlouhodobá léčba cílená na imunitní systém). MikroRNA, nekódující část RNA regulující genovou expresi, je zapojena do patogenních mechanismů řady chorob, může hrát roli i v mechanismech komorbidit RS a deprese. V lidském genomu bylo dosud nalezeno přibližně 750 microRNA genů, které regulují expresi až třetiny protein-kódujících genů, což naznačuje jejich zásadní význam pro fungování buňky a buněčného cyklu (Wang, 2021).

Léky první volby jsou SSRI. Bylo publikováno několik doporučených postupů a konsenzuálních doporučení týkajících se screeningu a léčby RS s depresí, jsou však inkonzistentní a příliš obecná (McIntosh et al., 2023).

## Deprese u chronické bolesti

Chronická bolest je jedním z nejčastějších důvodů, pro které lidé vyhledávají lékaře. Větší výskyt je pozorován v kontextu se stárnutím obyvatelstva. Na rozdíl od dosud platné MKN 10 chronická bolest v MKN 11 (trvajících  $\geq 3$  měsíce) se stává samostatnou nozologickou jednotkou. Je rozdělena do 7 hlavních kategorií, zahrnujících chronickou bolest související s rakovinou, traumatem, muskuloskeletální a neuropatickou bolest. Z hlediska etiopatogeneze může být důsledkem poruch napadajících periferní nebo centrální nervový systém, nebo je idiopatická (Scholz et al., 2019).

Dlouhodobá bolest při některých chronických onemocněních představuje velkou zátěž na psychiku. Často se u ní vyskytuje deprese,

kteřá vnímání bolesti ještě zhoršuje. Společné patogenetické mechanismy se týkají snížení hladin biogenních aminů (5-HT a NA), při dlouhotrvající bolesti vznikají v mozku i funkční i strukturální změny.

V léčbě chronické bolesti s depresí se stále používají TCA, i když mají řadu nežádoucích účinků. Indikována jsou hlavně pro neuropatickou bolest, tenzní bolesti hlavy a prevenci migrény. Často je užíván amitriptylin v jednorázové večerní nízké dávce (25–50 mg). Ze skupiny SNRI je podáván venlafaxin a duloxetin, oba zmírňují velmi dobře depresi i bolest. Farmakoterapie neuropatické bolesti je specifická, průkazně účinný je gabapentin a pregabalin (Vaněčková, 2004; Štětkářová et Horáček, 2016).

## Deprese u migrény

Migréna je chronické záchvatovitě onemocnění charakterizované atakami převážně jednostranné pulzující bolesti hlavy střední nebo těžké intenzity, trvající obvykle několik hodin, u žen se vyskytuje 3× častěji než u mužů. Deprese postihuje 10–50 % nemocných s migrénou (Štětkářová et Horáček, 2016).

V patofyziologii migrény hraje rozhodující úlohu aktivace trigeminovaskulárního systému, která způsobuje uvolnění různých vazodilatátorů, zvláště „calcitonine gene-related peptidu“ (CGRP) vedoucího k bolestivé odpovědi. Současně dochází ke snížení hladin 5-HT. 5-HT receptory se nachází na trigeminálním nervu a kranálních cévách. Bylo pozorováno, že mění se hladiny pohlavních hormonů, zvláště estrogenů, ovlivňují dostupnost 5-HT a přispívají k častějšímu výskytu záchvatů migrény u žen (Aggarwal, Veena Puri et Puri, 2012).

Léčba deprese u migrény spočívá nejčastěji v podávání SSRI nebo SNRI. Proto je pro klinickou praxi významné, že antimigrénika mají obecně poměrně značný potenciál k lékovým interakcím (Aggarwal, Veena Puri et Puri, 2012). Námelové alkaloidy, substráty cytochromu P450 3A4, jsou dnes podávány výhradně při zvládnutí migrenózní akutní ataky. Klasickou specifickou léčbu záchvatů migrény představují triptany, selektivní agonisté 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptorů. Na metabolismu triptanů se spolupodílejí různé izoenzymy cytochromu P450 a monoaminoxidáza A.

Nejslibnějším novým přístupem v léčbě migrény je specifická blokáda CGRP nebo jeho receptoru (gepanty) monoklonálními protilátkami. Jsou citlivými substráty zejména CYP3A4, a mají proto značné množství lékových interakcí s jeho inhibitory (Suchopár, Suchopár et Prokeš, 2021; Kotas, 2019).

## Deprese u epilepsie

Epilepsie je onemocnění mozku charakterizované výskytem opakovaných neprovokovaných epileptických záchvatů. Epileptické záchvaty jsou epizody náhlé a přechodné abnormální (excesivní a hypersynchronní) aktivity neuronů mozkové kůry. Projevují se dočasnou změnou vědomí či vnímání, chování, hybnosti a citlivosti.

Deprese je nejběžnější psychiatrickou komorbiditou u pacientů s epilepsií, postihuje zhruba jednu třetinu nemocných. Nejvíce se objevuje u nemocných s temporální epilepsií, což bývá spojeno s poruchou limbického systému. Depresivní příznaky nebo epizody se mohou vyskytovat mezi záchvaty, tedy s nimi zřejmě nesouvisí, nebo jsou na ně vázány (tj. předcházejí záchvat, vyskytují se v jeho průběhu nebo po něm). Sdílená patofyziologie zahrnuje klíčové neurotransmiterové systémy, strukturální léze a genetickou vulnerabilitu (Pisani, 2023).

Lékem volby jsou SSRI nebo SNRI, která se ukazují jako bezpečná i v dlouhodobém používání. Z některých dalších AD je třeba opatrnosti u bupropionu, klomipraminu a maprotilinu (tento však u nás není dostupný), v menší míře u mianserinu, imipraminu a amitriptylinu, protože snižují práh pro vznik epileptického záchvatu. Případně zhoršení frekvence záchvatů souvisí s dávkou, riziko je ale malé. Většina antiepileptik je potenciálně depresogenních. Depresogenně může působit fenobarbital, primidon, topiramát, tiagabin, vigabatrin, levetiracetam (Pisani et al., 2023; Maguire, Marson et Nevitt, 2021). Vzhledem k tomu, že u řady epileptiků je ke kontrole záchvatů potřebná kombinace antiepileptik a epilepsie je chronické onemocnění vyžadující dlouholetou terapii, je nutné myslet na možnost farmakokinetické interakce (Grundmann et Kacířová, 2021).

Zatím chybí léčba, která by účinně ovlivňovala jak depresivní, tak epileptické symp-



# Znovu se probouzet do jasných dnů...

**Brintellix**<sup>®</sup>  
vortioxetin

O krok dál v léčbě deprese

**ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU. NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA:** Brintellix 5 mg potahované tablety, Brintellix 10 mg potahované tablety, Brintellix 15 mg potahované tablety, Brintellix 20 mg potahované tablety a Brintellix 20 mg/ml perorální kapky, roztok. **LÉČIVÁ LÁTKA:** Jedna potahovaná tableta obsahuje vortioxetini hydrobromidum, což odpovídá vortioxetinum 5 mg (pro Brintellix 5 mg), 10 mg (pro Brintellix 10 mg), 15 mg (pro Brintellix 15 mg) a 20 mg (pro Brintellix 20 mg), jeden ml roztoku obsahuje vortioxetini lactas, což odpovídá vortioxetinum 20 mg, jedna kapka odpovídá vortioxetinum 1 mg (pro Brintellix 20 mg/ml perorální roztok, kapky). **INDIKACE:** Brintellix je indikován k léčbě depresivních epizod u dospělých. **DAVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Úvodní a doporučená dávka je 10 mg jednou denně, užitá perorálně s jídlem nebo nalačno. Starší pacienti  $\geq 65$  let: Úvodní dávka je 5 mg jednou denně. **Pediatrická populace (< 18 let):** Nemá se používat. **Ukončení léčby:** Aby se zabránilo výskytu příznaků z vysazení, lze zvážit postupné snižování dávky. Pro specifická doporučení týkající se harmonogramu snižování dávky u pacientů léčených přípravkem Brintellix však nejsou k dispozici dostatečné údaje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Současné užívání s neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) nebo selektivními MAO-A inhibitory. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevraždy. Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko sebevraždy, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoli zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. U pacientů se záchvaty v anamnéze, případně nestabilní epilepsii, má být léčba zahájena s opatrností. Pacienti musí být sledováni pro případné známky a příznaky serotoninového syndromu nebo neuroleptického maligního syndromu. Brintellix by měl být používán s opatrností u pacientů s anamnézou mánie/hypománie. U pacientů, kteří vstoupí do manické fáze, je nutno léčbu tímto přípravkem ukončit. Pacienti léčení antidepresivy, včetně vortioxetinu, mohou rovněž zaznamenat pocity agresivity, hněvu, agitovanosti a podrážděnosti. Stav pacienta i stav onemocnění musí být bedlivě monitorován. Při užívání antidepresiv se serotonergním účinkem, včetně vortioxetinu, byly hlášeny vzácné poruchy krvácení (ekchymóza, purpura, gastrointestinální nebo gynekologické krvácení) a vzácně byla pozorována hyponatremie. V souvislosti s užíváním antidepresiv, včetně vortioxetinu, byl hlášen výskyt mydriázy. Tento mydriatický účinek může vést k zúžení komorového úhlu oka a následně zvýšení nitroočního tlaku a glaukomu s uzavřeným úhlem. Je třeba postupovat s opatrností u pacientů s poruchou ledvin a jater. Brintellix 20 mg/ml perorální kapky, roztok obsahuje 85 mg alkoholu (96% ethanol) v jednom ml, což odpovídá 10,1 % obj. **INTERAKCE:** Je třeba opatrnosti při podání v kombinaci s inhibitory MAO, MAO-A, (moklobemid), MAO — reverzibilní neselektivní (linezolid), MAO-B reverzibilní selektivní (selegilin, rasagilin), serotonergní působícími léčivými přípravky, s přípravky snižujícími práh pro vznik záchvatů, lithiem, tryptofanem, třezalkou tečkovanou, perorálními antikoagulanty, antiagregancii a přípravky převážně metabolizovanými enzymy CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a cytochromem P450. U pacientů, kteří užívali vortioxetin, byly hlášeny falešně pozitivní výsledky testů používajících metodu enzymové imunanalýzy ke stanovení přítomnosti metadonu v moči. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Podání těhotným ženám pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převáží nad potenciálním rizikem pro plod. Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku. **SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Žádný nebo zanedbatelný vliv. S ohledem na hlášené nežádoucí účinky, např. závratě, je doporučena opatrnost pacientů. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nežádoucí účinky byly zpravidla mírné nebo střední intenzity a vyskytly se během prvních dvou týdnů léčby. Účinky byly obvykle přechodné a nevedly obvykle k ukončení terapie. Velmi časté: nauzea. Časté: abnormální sny, závratě, diareja, obstrukce, zvracení, dyspepsie, pruritus, hyperhidróza. Méně časté: tremor, rozmazané vidění, návaly horka, noční pocení. Vzácné: mydriáza (která může vést k akutnímu glaukomu se zúženým komorovým úhlem). Není známo: anafylaktická reakce, hyperprolaktinémie, hyponatremie, serotoninový syndrom, bolest hlavy, krvácení (včetně kontuze, ekchymózy, epistaxe, gastrointestinálního nebo vaginálního krvácení), angioedém, urtikarie, vyrážka, insomnie, agitovanost a agresivita. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **VELIKOST BALENÍ:** 28 potahovaných tablet (5 mg a 10 mg), 98 potahovaných tablet (10 mg), 98 potahovaných tablet (15 mg) a 56 potahovaných tablet (10 mg, 15 mg, 20 mg), 15 ml ve skleněné lahvičce (perorální kapky, roztok 20 mg/ml). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Zkušenosti s předávkováním omezené. Doporučena symptomatická léčba a odpovídající monitoring. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** H.Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, Dánsko. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** tablety — EU/1/13/891/002, 010, 011, 012, 020, 021, 029, perorální kapky, roztok — EU/1/13/891/036. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU SPC:** 18. 10. 2023. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE ZKRÁCENÉ INFORMACE:** 26. 10. 2023. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek Brintellix předepíšete, přečtěte si, prosím, úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách [www.lundbeck.cz](http://www.lundbeck.cz) a [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

tomy a byla bezpečná. Do popředí zájmu se dostal endokannabinoidní systém mozku pro jeho možnou úlohu u deprese a epilepsie. Endokannabinoidní systém mozku zahrnuje dvě klíčové komponenty – anandamid a 2-arachidonoyl glycerol, které se váží na dva základní typy kanabinoidních receptorů (CB1, CB2) a mohou ovlivňovat řadu neurotransmiterů. Nejvíce prací se týká anandamidu, který působí obecně antidepressivně a antikonvulzivně (Epps, 2022).

## Deprese u Parkinsonovy nemoci

Parkinsonova nemoc (PN) je jedním z nejčastějších, s věkem souvisejících, neurodegenerativních onemocnění, které postihuje CNS. Dochází k odumírání buněk tvořících dopamin. PN je dnes řazena mezi synukleionopatie. Jejich společnou vlastností je ukládání patologického proteinu alfa-synukleinu v mozkové tkáni. PN se projeví, pokud je

postiženo 60–70 % neuronů v substantia nigra (Chikatimalla et al., 2022). Projevuje se klasickou triádou příznaků (třes, hypokineze, rigidita).

Deprese se u PN vyskytuje u 40–50 % nemocných, představuje u nich nejčastější komorbidní psychické onemocnění. Je považována za důsledek neurodegenerace dopaminergních, cholinergních, serotonergních, a noradrenergických neuronů, intenzivně je zkoumána také úloha zánětlivých procesů CNS (Chikatimalla et al., 2022). Depresivní epizoda může být prvním příznakem PN, který pacienta dovede do ordinace lékaře. Výskyt deprese ani její hloubka nezávisí na stadiu ani průběhu nemoci.

V léčbě deprese u PN se nejvíce používají standardní AD, tj. SSRI, TCA, SNRI a IMAO (Epps, 2022). Nejvhodnější a nejvíce užívaná jsou SSRI pro jejich relativní toleranci a bezpečnost při předávkování, mohou však zvyšovat riziko lékových interakcí. SNRI mají

určitou výhodu v ovlivnění bolesti. Někteří autoři preferují TCA nad SSRI pro jejich možnou vyšší účinnost. Selegilin, zástupce IMAO-B, je běžně užíván v léčbě motorických příznaků PN. Při vyšších dávkách ( $\geq 10$  mg denně) ztrácí svoji selektivitu, inhibuje také MAO-A a má antidepressivní aktivitu. Při kombinaci selegilinu a SSRI je určité riziko vzniku serotoninového syndromu spojeného s hypertenzní krizí (Bomasang-Layno et al., 2015).

## Závěr

Deprese náleží mezi velmi časté komorbidity u neurologických onemocnění a ovlivňuje jejich průběh. Deprese je z hlediska etiopatogeneze velmi heterogenní a některé etiopatogenetické faktory mohou být společné pro základní neurologické onemocnění a depresi. I když AD první volby jsou SSRI, léčba některých neurologických onemocnění s komorbidní depresí má svoje specifika, která by měla být zohledňována.

## LITERATURA

- Aggarwal M, Veena Puri V, Puri S. Serotonin and CGRP in migraine. *Ann Neurosci*. 2012;19(2):88-94.
- Bomasang-Layno E, Fadlon I, Murray AN, Himelhoch S. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21:833-842.
- Češková E. Jak správně zvolit antidepressivum. *Psychiat. praxi*. 2007;8(5):229-231.
- Češková E. Současnost a budoucnost farmakoterapie závažných psychických poruch. *Čas. Lék. čes*. 2018;157:96-100.
- Daňšová P, Masopustová Z, Hanáčková V, et al. Metoda Patient Health Questionnaire-9: česká verze. *Československá psychologie*. 2016;60(5):468-481.
- Epps SA. Commonalities for comorbidity: Overlapping features of the endocannabinoid system in depression and epilepsy. *Front Psychiatry*. 2022;13:1041460. doi: 10.3389/fpsy.2022.1041460.
- Grundmann M, Kacířová I. Farmakokinetické a farmakodynamické lékové interakce antiepileptik. *Klin Farmakol Farm*. 2021;35(1):12-18.
- Chikatimalla R, Dasaradhan T, Koneti J, et al. Depression in Parkinson's disease: a narrative review. *Cureus*. 2022;14(8):e27750.
- Kotas R. Migréna – od patofyziologie k monoklonálním

- protilátkám. *Neurol. praxi*. 2019;20(4):296-300.
- Maguire MJ, Marson AG, Nevitt SJ. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4(4):CD010682.
- Machado M, Iskedjian M, Ruiz I, Einarson TR. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(9):1825-37.
- McIntosh GE, Liu ES, Allan M, et al. Clinical practice guidelines for the detection and treatment of depression in multiple sclerosis: a systematic review. *Neurol Clin Pract*. 2023;13(3):e200154.
- Nežádal T. Co je nového v terapii migrény? *Klin Farmakol Farm*. 2022;36(4):123-128.
- Orzelska-Górka J, Mikulska J, Wiszniewska A, et al. New Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia and depression. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10624.
- Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiat*. 2017;29(5):463-472.
- Pisani F, Pisani LR, Barbieri MA, et al. Optimization of therapy in patients with epilepsy and psychiatric comorbidities: Key points. *Curr Neuropharmacol*. 2023;21(8):1755-1766.
- Racková S. Deprese u neurologických onemocnění: výskyt a její léčba. *Neurol. praxi*. 2018;19(3):213-217.
- Robinson RG, Jorge RE, Starkstein SE. Poststroke depression: An update. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2023. doi: 10.1176/appi.neuropsych.21090231.
- Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (Neu-PSIG), and Task Force for the Classification of Chronic Pain of the International Association for the Study of Pain (IASP). *Pain*. 2019;160(1):53-59.
- Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in multiple sclerosis: Epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drug*. 2018;32(2):117-133.
- Suchopár J, Suchopár Š, Prokeš M. Lékové interakce antimigrenik (2. část). *Remedia*. 2021;31:391-397.
- Štětkářová I, Horáček J. Deprese u vybraných neurologických onemocnění. *Cesk Slov Neurol*. 2016;79/112(6):626-638.
- Tay J, EFFECTS Trial Collaboration, Mårtensson B, et al. Does fluoxetine reduce apathetic and depressive symptoms after stroke? An analysis of the efficacy of fluoxetine-a randomized controlled trial in stroke trial data set. *Int J Stroke*. 2023;18(3):285-295.
- Vondráčková D. Chronická bolest – patofyziologie a léčba. *Neurol. praxi*. 2004;6:337-343.
- Wang H. MicroRNAs, Multiple sclerosis, and depression. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7802.

## ERRATUM

Omlouváme se MUDr. Markovi Peterkovi, Ph.D., i všem čtenářům Neurologie pro praxi za chybné uveřejnění pořadí stránek práce „Modulátory sfingosin-1-fosfátového receptoru v léčbě časné fáze roztroušené sklerózy“ publikované v pátém čísle Neurologie pro praxi v letošním roce.

Článek ve správném znění naleznete na [www.neurologiepropraxi.cz](http://www.neurologiepropraxi.cz). →



# Časná vysoce účinná léčba roztroušené sklerózy: terapeutický úspěch navzdory bezpečnostním překážkám

MUDr. Dominika Štátná, Ph.D.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.<sup>2</sup>, doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Oddělení MR, Radiodiagnostická klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

Prezentovaná kazuistika názorně ukazuje nasazení vysoce účinné terapie již v raných fázích roztroušené sklerózy jako efektivní strategii. Superiorní efektivitu tohoto přístupu potvrzují i četné studie z reálné klinické praxe. Vedle efektivity terapie je nicméně zcela zásadní sledovat i nežádoucí účinky a včasně zakročit. S rozšiřující se paletou chorobu modifikujících terapií (DMT) je další palčivou otázkou vhodná sekvence jednotlivých léčiv. U pacientů léčených některými DMT (S1P modulátory, natalizumab) je nutno při hledání další terapie pomýšlet také na riziko rebound fenoménu. Jednou z variant, která se z dostupných dat zdá být vhodnou, je následné nasazení okrelizumabu. Při vedení terapie nesmíme zapomínat ani na nefarmakologické přístupy.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, vysoce účinná terapie, chorobu modifikující terapie, okrelizumab, natalizumab, nežádoucí účinky, bezpečnost, úhradová kritéria.

## Early high efficacy multiple sclerosis treatment: therapeutic success despite safety barriers

The presented case report illustrates the use of high-efficacy therapy in the early stages of multiple sclerosis as an effective strategy. Numerous studies from real clinical practice confirm the superior effectiveness of this approach. However, in addition to the effectiveness of the therapy, it is crucial to monitor side effects and to intervene early. With the expanding range of disease-modifying therapies (DMT), the appropriate sequencing of individual drugs is another pressing issue. For patients treated with some DMT (S1P modulators, natalizumab) the risk of rebound phenomenon should also be considered when looking for subsequent therapy. One option that appears to be appropriate from the available data is the initiation of ocrelizumab. Non-pharmacological approaches must not be forgotten in the management of therapy, too.

**Key words:** multiple sclerosis, high efficacy therapy, disease-modifying therapy, ocrelizumab, natalizumab, adverse effects, safety, reimbursement criteria.

## Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické neurologické onemocnění, které bez léčby vede u většiny pacientů během 10–20 let k závažné invaliditě. Podle rozsáhlé francouzské studie je medián dosažení hodnoty 4 dle Kurtzkeho škály (EDSS) u léčených pacientů s relaps-remitentní RS

(RRRS) 15,9 let, medián dosažení EDSS 6 pak 24,5 let. U primárně progresivní (PPRS) je tato doba ještě kratší (Debouverie et al., 2008). V současné době však naštěstí máme k dispozici širokou paletu chorobu modifikujících terapií (disease-modifying therapies – DMT), které průběh RS činí výrazně příznivějším. Nasazovány jsou v rámci dvou základních

terapeutických strategií. U tzv. eskalační strategie jsou v první řadě využívány základní DMT s obecně příznivějším bezpečnostním profilem (interferon beta, glatiramer acetát, teriflunomid a dimethyl fumarát) a teprve v případě nedostatečného efektu dochází k eskalaci na vysoce účinnou terapii (high-efficacy therapy – HET). Druhou vari-



MUDr. Dominika Štátná, Ph.D.  
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze  
[dominika.stastna@vfn.cz](mailto:dominika.stastna@vfn.cz)

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(6):469–473

Článek přijat redakcí: 14. 11. 2023

Článek přijat k publikaci: 28. 11. 2023

antou je časná intenzivní strategie, kde je preferováno nasazení HET (S1P modulátory, DMT cílící na molekulu CD20, natalizumab, alemtuzumab, kladribin) v co nejranější fázi nemoci (Šťastná et al., 2022).

Důkazů o superiority efektivitě časného nasazení HET je mnoho (Brown et al., 2019; Harding et al., 2019; He et al., 2020; Hrciarova et al., 2023; Prosperini et al., 2020; Spelman et al., 2021; Uher et al., 2021) a stále přibývají. Pozitivem je také čím dál tím větší škála HET, které jsou v České republice hrazeny za splnění určitých podmínek již od prvních atak RS. S tím souvisí i stále se zvyšující podíl pacientů na této terapii (Stastna et al., 2023). Na druhou stranu nesmíme zapomínat na nevýhody zmiňovaného přístupu, zejména obecně méně příznivý bezpečnostní profil HET včetně rizika tzv. rebound fenoménu u pacientů léčených S1P modulátory nebo natalizumabem (Tab. 1).

## Kazuistika

Dvacetiletá pacientka, jejíž přímý příbuzný trpí RS, dosud kromě nikotinu zcela zdravá, byla prvně vyšetřena neurologem v roce 2007 pro poruchu citlivosti s hranicí čítí v úrovni Th10. Neurologické vyšetření dále odhalilo mírnou hyperreflexii na dolních končetinách s pravostrannou převahou a snížení břišních reflexů. Na magnetické rezonanci byla prokázána vícečetná demyelinizační ložiska supra i infrotentoriálně, dvě enhancující (Obr. 1). Vyšetření likvoru prokázalo 12 oligoklonálních páسů, z toho 8 bez korelátu v séru, a lymfocytární pleocytózu. Vzhledem k naplnění McDonalových kritérií byla pacientce stanovena diagnóza definitivní roztroušené sklerózy. Po zaléčení 3 g methylprednisolonu přetrvávala pouze lehká taktilní hypestezie plošek, více vpravo. Byla zahájena léčba interferonem beta-1a intramuskulárně. Pacientka zanechala kouření, byla jí doporučena pravidelná fyzická aktivita.

Zdravotní stav pacientky byl následně stabilní po dobu dvou let. V roce 2009 nicméně prodělala retrobulbární neuritidu, během dvou dní došlo na pravém oku k téměř kompletní ztrátě zraku. Byla zaléčena 3 g methylprednisolonu, po kterých došlo k parciální úpravě, nicméně po další zalé-

**Tab. 1.** Chorobu modifikující terapie v léčbě roztroušené sklerózy a jejich vybrané kontraindikace a nežádoucí účinky (upraveno dle Kim et al., 2023; Šťastná et al., 2023)

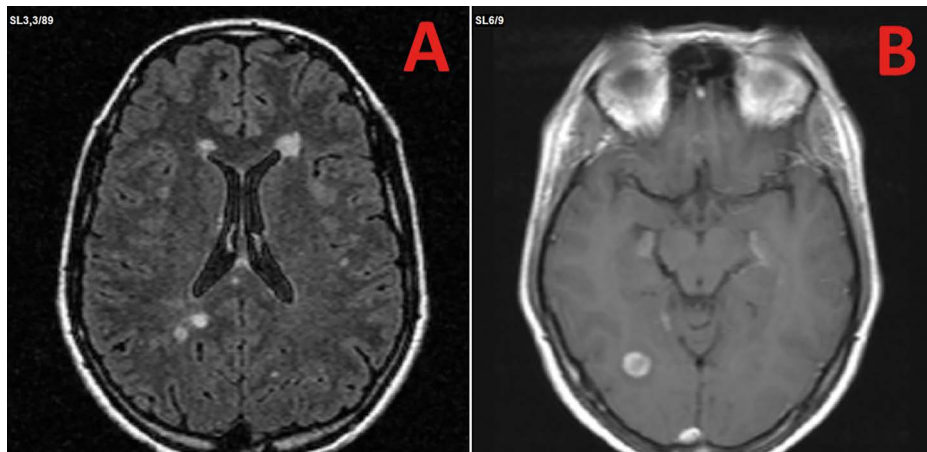
| Účinná látka (název přípravku)   | Kontraindikace  | Vybrané nežádoucí účinky   |
|--|---|--|
| <b>Interferon beta 1a</b> (Avonex, Plegridy, Rebif 22, Rebif 44)<br><b>Interferon beta 1b</b> (Betaferon, Extavia)   | Závažná depresivní porucha a/ nebo suicidální myšlenky  | Chřipkové příznaky, možné zvýšení jaterních testů a změny v krevním obraze, kožní reakce, deprese; byly hlášeny případy tyreopatie, TTP a HUS  |
| <b>Glatiramer acetát</b> (Copaxone)  | Hypersenzitivita na mannitol  | Reakce v místě vpichu, bezprostřední poinjekční reakce   |
| <b>Teriflunomid</b> (Aubagio)  | Hepatopatie (Child-Pugh třídy C), těhotenství a kojení, závažný imunodeficit, významně narušená funkce kostní dřene, závažná aktivní infekce, renální selhání s hemodialýzou, závažná hypoproteinemie   | Gastrointestinální obtíže, lymfopenie, hepatopatie, alopecie, arteriální hypertenze  |
| <b>Dimethyl-fumarát</b> (Tecfidera)  | Lymfopenie  | Zarudnutí kůže a návaly horka, gastrointestinální obtíže, lymfopenie, hepatopatie, nález ketonů v moči   |
| <b>Natalizumab</b> (Tysabri)   | PML, vysoké riziko oportunních infekcí a narušení imunity předchozími terapiemi (např. mitoxantronem nebo cyklofosfamidem), aktivní malignita s výjimkou bazocelulárního karcinomu kůže   | PML, imunorekonstituční zánětlivý syndrom po ukončení  |
| <b>Alemtuzumab</b> (Lemtrada)  | Infekce virem lidské imunodeficiencie, závažná aktivní infekce, nekontrolovaná hypertenze, anamnéza cervikocelulární arteriální disekce, anamnéza CMP, anginy pectoris nebo IM, koagulopatie, léčba protidestičkovou nebo antikoagulační léčbou, souběžné další autoimunitní onemocnění | Infuzní reakce, herpetické a jiné infekce, autoimunitní komplikace (zejména tyreoiditida), lymfopenie, leukopenie, lymfadenopatie, arytmie, alopecie, dysmenorea, reaktivace HBV/HCV, možný vyšší výskyt malignit (karcinom štítné žlázy, melanom, lymfoproliferativní poruchy), nefropatie, kardiovaskulární onemocnění |
| <b>Okrelizumab</b> (Ocrevus)<br><b>Ofatumumab</b> (Kesimpta)   | Hepatitida, maligní onemocnění, současná aktivní infekce  | Infuzní reakce, infekce (např. až 9x vyšší riziko covidové pneumonie, reaktivace viru herpes simplex, VZV, HBV), malignity* (karcinom prsu?), imunitně podmíněná kolitida  |
| <b>Kladribin</b> (Mavenclad)   | Infekce virem lidské imunodeficiencie, aktivní chronická infekce (tuberkulóza nebo hepatitida), zahájení u imunokompromitovaných pacientů, těhotenství a kojení, aktivní malignita  | Lymfopenie, neutropenie, hypoglobulinemie, infekce, malignity, teratogenita, hematotoxicita, graft vs. hostitel reakce na podání transfuze, hepatopatie, srdeční selhání, reaktivace viru herpes simplex, VZV  |
| <b>Fingolimod</b> (Gilenya)<br><b>Siponimod</b> (Mayzent)<br><b>Ozanimod</b> (Zeposia)<br><b>Ponesimod</b> (Ponvory) | Syndrom imunodeficiencie, vysoké riziko oportunních infekcí, závažné aktivní infekce (hepatitida, TBC), aktivní maligní onemocnění s výjimkou kožního bazocelulárního karcinomu, hepatopatie (Child-Pugh třída C)   | Bradykardie až AV blok, makulární edém, relativní lymfopenie (mělo by být > 0,2*10 <sup>9</sup> /l), hepatopatie, arteriální hypertenze, reaktivace viru herpes simplex, VZV, HPV, kožní malignity, imunorekonstituční zánětlivý syndrom po ukončení   |

TTP – trombotická trombocytopenická purpura, HUS – hemolyticko-uremický syndrom, PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie, CMP – cévní mozková příhoda, IM – infarkt myokardu, HBV – hepatitida B, HCV – hepatitida C, VZV – virus Varicelly zoster, TBC – tuberkulóza, AV – atrio-ventrikulární, HPV – lidský papilomavirus \* – vzhledem k mechanismu účinku nelze riziko plně vyloučit, dostupná literatura uspokojivě výsledky zatím nepřinesla a je třeba dalších studií

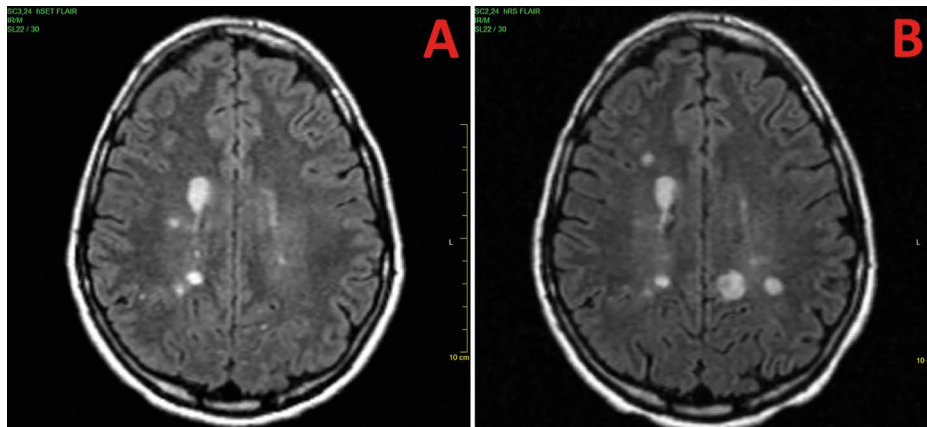
čené retrobulbární neuritidě vpravo v témže roce přetrvával reziduální centrální skotom.

Progrese nálezu byla patrna i na MR. Došlo k nárůstu počtu ložisek, lesion load (LL) se

**Obr. 1.** Diagnostická magnetická rezonance mozku. V oblasti bílé hmoty jsou patrná vícečetná ložiska, především periventrikulárně, dále v hluboké bílé hmotě, drobné ložisko ve spleniu corporis callosi (A), enhancující ložisko temporálně vpravo (B) jako známka aktivity onemocnění



**Obr. 2.** Porovnání ložiskového nálezu na magnetické rezonanci mozku, vstupní vyšetření (A) a patrný nárůst počtu ložisek při kontrole v roce 2009 (B)



zvýšil z 2,75 cm<sup>3</sup> na 7,02 cm<sup>3</sup> a snížila se brain parenchymal fraction (BPF) z 88,035 na 85,086 (Obr. 2). Vzhledem k rozvoji depresivní symptomatiky byl psychiatrem nasazen selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Pacientka byla eskalována na intravenózní natalizumab. V dalším průběhu byla dlouhodobě stabilizována s EDSS 3, nové relapsy se neobjevily. Stabilní byl i nález na MR. Protilátkový index viru Johna Cunninghama (JCV) se držel pod hodnotou 0,9.

Zlom nastal až v roce 2019. JCV index stoupl na 1,8 (resp. 1,7 v kontrolním odběru s odstupem měsíce), doplněné vyšetření mozkomíšního moku včetně polymerázové řetězové reakce (PCR) testu na detekci JCV bylo bez pozoruhodností, stejně tak byl stacionární nález rozsahu ložiskového poškození, bez podezření na progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) (Obr. 3). Z důvodu zvýšeného rizika možného rozvoje PML byla indikována změna terapie. I s ohledem na riziko rebound fenoménu volba padla na intravenózní okrel-

zumab a po zaočkování proti tetanu (z důvodu nedostatečné ochranné hladiny protilátek) byla za 52 dní po poslední infuzi natalizumabu terapie zahájena. Kromě opakovaných nekomplikovaných zaléčených labiálních herpetických infekcí (přibližně 2x ročně) a několika lehkých infekcí horních cest dýchacích byl zdravotní stav pacientky během dalšího sledování bez výskytu relapsů a zcela stacionární, a to včetně MR nálezu, kde byly od roku 2009 stacionární vedle počtu ložisek i hodnoty LL a BPF (Obr. 3). V roce 2023 přetrvává EDSS 3.

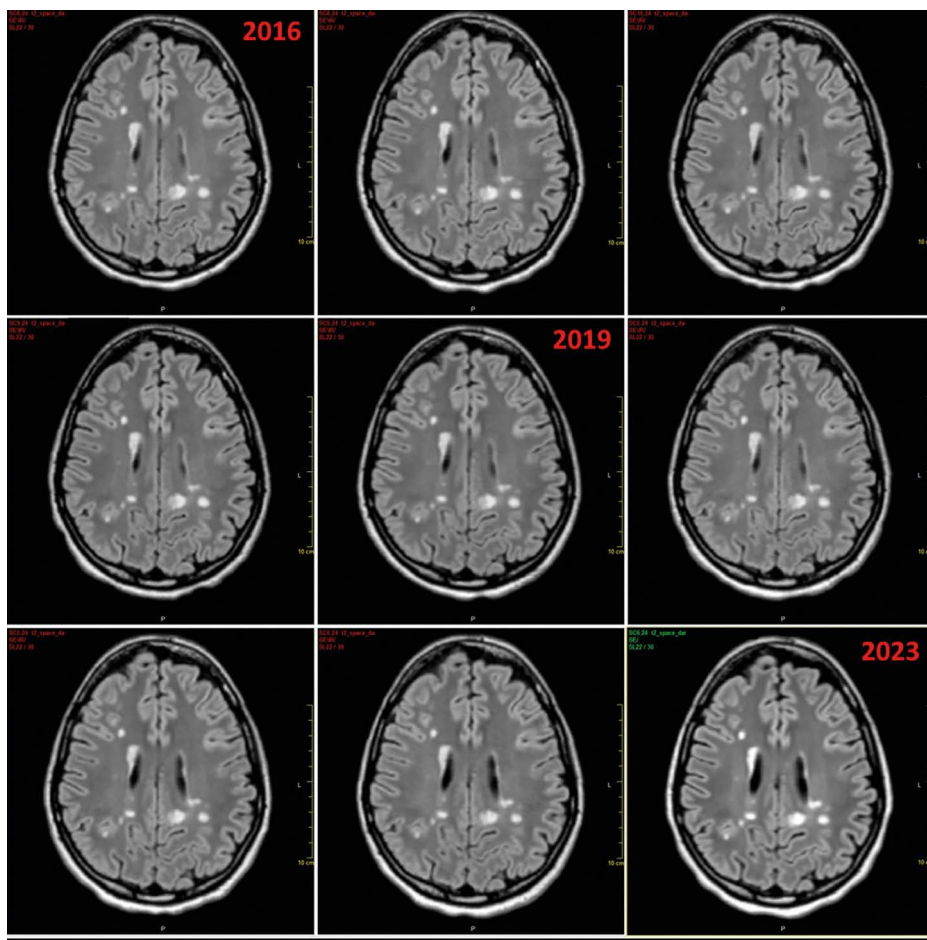
## Diskuze

Popisovaná kazuistika se může zdát triviální, názorně však ukazuje hned několik skutečností. Jednak příznivý průběh RS po relativně časném nasazení HET (z hlediska klinických i paraklinických charakteristik), jednak bezpečnostní rizika plynoucí z využitích DMT a důležitost pravidelného sledování efektivity i nežádoucích událostí s včasnou reakcí ošetřujícího lékaře. Opomenout nesmíme ani

nutnost ostražitosti u pacientů s pozitivní rodnou anamnézou – RS je sice onemocnění multifaktoriální, přímí příbuzní pacientů však mají riziko rozvoje tohoto onemocnění až sedmkrát vyšší (Nielsen et al., 2005). V neposlední řadě pak poukazuje na důležitost režimových opatření ze strany pacienta, konkrétně zde zanechání kouření a pravidelná fyzická aktivita.

Superiorní efektivitu časného nasazení HET prokázala již řada studií zejména z reálné klinické praxe. Příkladem jsou retrospektivní data z mezinárodního registru MSBase a švédského národního registru, která po 6–10 letech zaznamenala nižší nárůst EDSS u pacientů, kteří HET zahájili stejně jako pacientka v této kazuistice – do dvou let od začátku RS – oproti těm, kteří HET začali užívat až po 4–6 letech (He et al., 2020). Menší nárůst EDSS u pacientů časně léčených HET ve srovnání s těmi vedenými eskalačním přístupem potvrdila také populační studie z východního Walesu (Harding et al., 2019) nebo desetiletá multicentrická studie u dříve neléčených italských pacientů (Prosperini et al., 2020). Velmi zajímavou prací je pak studie porovnávající efektivitu časně intenzivní a eskalační strategie na základě dat ze švédského a dánského národního registru. Švédská strategie preferující časnou intenzivní terapii byla ve srovnání s dánskou strategií využívající více eskalační terapii spojena s o 29 % nižším výskytem 24týdenní konfirmované progresse, s o 24 % nižší mírou dosažení EDSS 3 a o 25 % nižší mírou dosažení EDSS 4 (Spelman et al., 2021). I v České republice byla, podobně jako v Dánsku, dlouhou dobou preferována strategie eskalační, a to dílem i kvůli úhradovým kritériím. Není proto divu, že při porovnání výstupu národních registrů švédská strategie preferující časnou intenzivní terapii přinesla ve srovnání s českou redukcí rizika dosažení EDSS 4 o 26 % a snížení rizika relapsu o 66 % (Hrnciarova et al., 2023). Zmiňovaná velmi slibná data z reálné klinické praxe by pak v budoucnu mohla podpořit i závěry z probíhajících randomizovaných klinických studií TREAT-MS (ClinicalTrials.gov, 2023) a DELIVER-MS (ClinicalTrials.gov, 2023) přímo porovnávajících klinické a radiologické dopady časně intenzivní a eskalační strategie. Jejich první výsledky lze očekávat v průběhu roku 2024.

**Obr. 3.** Stacionární ložiskový nález na magnetické rezonanci mozku, porovnání ročních kontrol od roku 2016, kdy byla změna přístroje, do roku 2023 (automatická koregistrace a subtrakce)



Zmiňovaná kazuistika však také ukazuje stinnou stránku DMT, a to výskyt nežádoucích událostí – ať už se zjevným vztahem k terapii, nebo se vztahem nejistým. V případě interferonů můžeme hovořit například o depresi, u HET je třeba vzhledem k výraznějším imunosupresivním, respektive imunomodulačním účinkům, dbát zvýšené opatrnosti hlavně s ohledem na oddálené malignity (zejména u antiCD20 terapie, S1P modulátorů, alemtuzumabu a kladribinu) a infekční komplikace (Šťastná et al., 2023). Velmi specifickou kategorií je PML – vzácná oportunní infekce způsobená reaktivací JCV u imunokompromitovaných pacientů s možnou následnou infekcí oligodendrocytů vedoucí k jejich destrukci s rozsáhlou progresivní demyelinizací. PML je závažné onemocnění s mortalitou až 20 %, ta ale může být správnou bezpečnostní monitorací výrazně snížena. Zcela zásadní je diagnostikovat onemocnění v subklinickém stadiu, v takovém případě je mortalita blízka nule a minimální je i reziduální klinické postižení. To je umožněno pravidelnou bezpečnostní MR monitorací (Dong-

-Si et al., 2014; Vaněčková et Horáková, 2016). Riziko vzniku PML je z DMT jednoznačně nejvyšší u pacientů na terapii natalizumabem (PML byla v ojedinělých případech popisována i u jiných DMT) a zvyšuje se zejména s délkou léčby (více než 2 roky). Přijetím řady opatření, zejm. stratifikace míry rizika (s ohledem na předchozí imunosupresivní terapii, dobu podávání natalizumabu a protilátkový JCV index) a prodloužený interval podávání, je výskyt klesající (Ho et al., 2017; Ryerson et al., 2019; Sørensen et al., 2012). Kromě pravidelného sledování protilátkového JCV indexu v krvi a event. následného průkazu JCV viru v mozkomíšním moku je zcela zásadní provádění pravidelných bezpečnostních MR v krátkém protokolu pro zachycení časných známek PML (u pacientů s pozitivním JCV indexem ideálně až 3 měsíce) (Vaněčková et al., 2019; Vaněčková et Horáková, 2016).

Při vysazování natalizumabu (nebo i S1P modulátorů) je třeba dbát i jiného rizika – rebound fenoménu (imunorekonstitučního zánětlivého syndromu po ukončení terapie)

(Fuentes-Rumí et al., 2020; Goncuoglu et al., 2021). I proto je třeba nasadit následně jinou, dostatečně účinnou DMT (u natalizumabu s odstupem optimálně 4–8 týdnů po poslední infuzi). Pacientce referované v rámci této kazuistiky byla z bezpečnostních důvodů změněna terapie z natalizumabu na jiný HET s velmi srovnatelnou účinností – okrelizumab (Boz et al., 2023). Vhodnost nasazení okrelizumabu po vysazení natalizumabu potvrdila recentní studie vycházející z dat MSBase. Sledovala 1 744 pacientů s RRRS léčených natalizumabem, kterým byla změněna léčba buď na dimethyl fumarát, fingolimod nebo natalizumab. Změna terapie na okrelizumab byla asociována s nejnižší následnou roční mírou relapsů (annualised relapse rate – ARR), nejvyšší perzistencí a nejdelší dobou do prvního relapsu (Zhu et al., 2023). Tato volba se ukázala jako velmi efektivní i v tomto konkrétním případě. Pacientka byla i nadále stabilizovaná a z možných nežádoucích účinků okrelizumabu dosud můžeme hovořit pouze o několika velmi lehkých infekcích. Jistě však bude třeba pacientku i nadále sledovat a v případě aktivity nemoci či bezpečnostních pochybnostech řádně reagovat.

## Závěr

Nasazení HET již v raných fázích RS je efektivní strategií, která také vzhledem k rozvolnění úhradových kritérií začíná dominovat i v českých podmínkách. Vedle efektivity terapie je nicméně zcela zásadní sledovat i nežádoucí účinky a včasně zakročit. Při zachování těchto pravidel může pacient z HET profitovat za minimálních bezpečnostních rizik – to ukazuje i prezentovaná kazuistika. Do budoucna proto zůstává prioritou snaha o personalizovanou medicínu s hledáním rizikových faktorů těžšího průběhu nemoci a pečlivý systematický monitoring nežádoucích účinků umožňující včasný zásah i odhalení vzácnějších komplikací dlouhodobé terapie. V neposlední řadě pak nesmíme zapomínat na nefarmakologické přístupy podporující efektivitu a omezující výskyt nežádoucích událostí – zdravý životní styl, zanechání kouření nebo pravidelnou fyzickou aktivitu.

*Práce byla podpořena grantem MZ ČR-RVO-VFN64165 a výzkumným programem Univerzity Karlovy Cooperatio Neuroscience.*

## LITERATURA

- Boz C, Ozakbas S, Terzi M, et al. The comparative effectiveness of fingolimod, natalizumab, and ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2023;44(6):2121-2129. <https://doi.org/10.1007/S10072-023-06608-Z>.
- Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2019;321(2):175-187. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2018.20588>.
- Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, et al. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *European Journal of Neurology*. 2008;15(9):916-921. <https://doi.org/10.1111/J.1468-1331.2008.02241.X>.
- Determining the Effectiveness of early Intensive Versus Escalation Approaches for RRMS – Full Text View – ClinicalTrials.gov. (n.d.). Retrieved April 24, 2022, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03535298>.
- Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2014;1(10):755-764. <https://doi.org/10.1002/ACN3.114>.
- Fuentes-Rumí L, Hernández-Clares R, Carreón-Guarnizo E, et al. Prevention of rebound effect after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis. Study of two high-dose methylprednisolone schedules. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;44:102311. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2020.102311>.
- Goncuoglu C, Tuncer A, Bayraktar-Ekincioglu A, et al. Factors associated with fingolimod rebound: A single center real-life experience. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;56:103278. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2021.103278>.
- Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*. 2019;76(5):536-541. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2018.4905>.
- He A, Merkel B, Brown JW, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *The Lancet. Neurology*. 2020;19(4):307-316. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30067-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30067-3).
- Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *The Lancet. Neurology*. 2017;16(11):925-933. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)-30282-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)-30282-X).
- Hrnciarova T, Drahota J, Spelman T, et al. Does initial high efficacy therapy in multiple sclerosis surpass escalation treatment strategy? A comparison of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the Czech and Swedish national multiple sclerosis registries. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2023;76. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2023.104803>.
- Kim T, Brinker A, Croteau D, et al. Immune-mediated colitis associated with ocrelizumab: a new safety risk. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2023;29(10):1275-1281. <https://doi.org/10.1177/13524585231195854>.
- Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, et al. Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *American Journal of Epidemiology*. 2005;162(8):774-8. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi280>.
- Vaněčková M, Horáková D. Role magnetické rezonance při detekci oportunních infekcí v souvislosti s léčbou roztroušené sklerózy. *Neurol. praxi*. 2016;17(6):377-383. <https://doi.org/10.36290/NEU.2016.080>.
- Prosperini L, Mancinelli CR, Solaro CM, et al. Induction Versus Escalation in Multiple Sclerosis: A 10-Year Real World Study. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*. 2020;17(3):994-1004. <https://doi.org/10.1007/S13311-020-00847-0>.
- Ryerson LZ, Foley J, Chang I, et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*. 2019;93(15):e1452-e1462. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008243>.
- Sørensen PS, Bertolotto A, Edan G, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012;18(2):143-152. <https://doi.org/10.1177/1352458511435105>.
- Spelman T, Magyari M, Piehl F, et al. Treatment Escalation vs. Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurology*. 2021;78(10):1197-1204. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2021.2738>.
- Stastna D, Drahota J, Lauer M, et al. The Czech National MS Registry (ReMuS): Data trends in multiple sclerosis patients whose first disease-modifying therapies were initiated from 2013 to 2021. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2023. <https://doi.org/10.5507/BP.2023.015>.
- Štátná D, Menkyová I, Horáková D. Okrelizumab již od první ataky roztroušené sklerózy – milník v úhradových kritériích. *Neurol. praxi*. 2022;23(4):312-316. <https://doi.org/10.36290/NEU.2022.030>.
- Štátná D, Seňavová J, Andělová M, et al. Internal comorbidities and complications of multiple sclerosis therapy – don't be caught off guard! *Vnitřní Lekarství*. 2023;69(5):294-298. <https://doi.org/10.36290/VNL.2023.058>.
- Traditional Versus Early Aggressive Therapy for Multiple Sclerosis Trial – Full Text View – ClinicalTrials.gov. (n.d.). Retrieved April 24, 2022. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03500328>.
- Uher T, Krasensky J, Malpas C, et al. Evolution of Brain Volume Loss Rates in Early Stages of Multiple Sclerosis. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2021;8(3). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000979>.
- Vaněčková M, Martinková A, Tupý R, et al. The spectrum of MRI findings of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis in the Czech Republic. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*. 2019;82(4):381-390. <https://doi.org/10.14735/AMCSNN2019381>.
- Zhu C, Kalincik T, Horakova D, et al. Comparison Between Dimethyl Fumarate, Fingolimod, and Ocrelizumab After Natalizumab Cessation. *JAMA Neurology*. 2023;80(7):739-748. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2023.1542>.

DATA Z KLINICKÝCH STUDIÍ A REÁLNÉ KLINICKÉ PRAXE LÉKU SPINRAZA™ PROKAŽUJÍ, ŽE MOŽNÉ JE VÍCE<sup>1, 2</sup>



IS POSSIBLE\*

Obrázky jsou inspirovány podobou skutečných lidí žijících se spinální svalovou atrofií a slouží pouze pro ilustraci.

Reference: 1. SPINRAZA™ Summary of Product Characteristics. 2. Coratti G, et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:430.

SMA = spinální svalová atrofie.

\* Možné je více

ZKRÁCENOU INFORMACI O PŘÍPRAVKU NAJDETE NA STRANĚ 448.

 **SPINRAZA™**  
(nusinersen) 12 mg solution for injection

SPINRAZA™ POMÁHÁ PACIENTŮM DOSÁHNOUT VÍCE v porovnání s kontrolní skupinou a přirozeným průběhem onemocnění.<sup>1, 2, \*\*</sup>

\*\* Přípravek SPINRAZA™ prokázal v randomizovaných kontrolovaných studiích klinicky a statisticky významné zlepšení motorických funkcí v porovnání s kontrolní skupinou. V podpůrných studiích a studiích z reálné klinické praxe se presymptomatictí dětští i dospělí pacienti významně zlepšili v porovnání s přirozeným průběhem onemocnění. Jednotlivé výsledky se mohou lišit v závislosti na závažnosti onemocnění a délce léčby.<sup>1, 2</sup>

 **Biogen**

Biogen (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráci 1683/127, Praha 4, 140 00  
tel.: +420 255 706 200, [www.biogen.com.cz](http://www.biogen.com.cz), Biogen-225014, říjen 2023

# Okluze centrální retinální tepny jako podceňovaná forma ischemického iktu

MUDr. Ing. David Černík, MBA, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Jiří Neumann, FESO<sup>2</sup>, MUDr. Jarmila Neradová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Komplexní cerebrovaskulární centrum, Neurologické oddělení, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem, o. z., Krajská zdravotní, a. s.

<sup>2</sup>Iktové centrum, Neurologické oddělení, Nemocnice Chomutov, o. z., Krajská zdravotní, a. s.

K okluzi centrální retinální tepny může dojít na podkladě embolizace z nestabilního aterosklerotického plátu arteria carotis interna. V naší kazuistice byla ztráta monokulárního vidění prvním příznakem závažného průběhu ischemické cévní mozkové příhody, kterou bylo nutné urgentně řešit mechanickou trombektomií. Cílem sdělení je poukázat na často podceňovanou závažnost tohoto stavu. Okluze centrální retinální arterie by dle našeho názoru měla být řešena v akutním režimu, bez prodlení a se zapojením zdravotnické záchranné služby jako každá jiná cévní mozková příhoda. I přes debatu jak v české, tak ve světové odborné veřejnosti, není dosud k dispozici konsenzus v přístupu k této klinické jednotce.

**Klíčová slova:** centrální retinální tepna, cévní mozková příhoda, mechanická trombektomie, intravenózní trombolýza.

## Central retinal artery occlusion as an underestimated form of ischaemic stroke

Central retinal artery occlusion can occur secondary to embolism from an unstable atherosclerotic plaque of the internal carotid artery. In our case report, monocular visual loss was the initial presentation of a severe course of ischaemic stroke which required urgent management with mechanical thrombectomy. The aim of the paper is to highlight the often underestimated severity of this condition. In our opinion, central retinal artery occlusion should be managed in an acute mode, without delay, and with the involvement of emergency medical services, just like any other stroke. In spite of the debate in both the Czech and worldwide professional community, no consensus has so far been available on the approach to this clinical entity.

**Keywords:** central retinal artery, stroke, mechanical thrombectomy, intravenous thrombolysis.

## Úvod

Ztráta monokulárního vidění v důsledku akutní okluze centrální retinální tepny (CRAO) je vzácným klinickým stavem, který je patofyziologickým ekvivalentem ischemické cévní mozkové příhody (iCMP). Jedná se o akutní stav, který často způsobí závažné poškození zraku nebo vede k trvalé slepotě. Incidence je v současné době uváděna 1,8–2,5 případů na 100 000 obyvatel za rok s výraznějším věkově vázaným nárůstem. Průměrný věk pacienta je 65–70 let (Mac Grory et al., 2021). Díky relativně nízkému výskytu je na diagnózu CRAO méně pomýšleno než v případě „klasické“

iCMP. Od typického klinického obrazu iCMP s náhle vzniklými symptomy (hemiparéza, centrální léze lícního nervu nebo porucha řeči) se CRAO liší mj. tím, že pacient zůstává i v akutní fázi mobilní a soběstačný. Obtíže tak většinou nevedou k časně aktivaci zdravotnické záchranné služby (ZZS) a transportu do iktového centra, ale pacienta zavedou primárně k praktickému či očnímu lékaři. Nicméně stav zpravidla podcení nejen pacient, ale také praktický lékař, oční lékař a bohužel i neurolog. K poddiagnostikování může přispět nejen relativně řídký výskyt a bezbolestný průběh, ale i to, že v počátečních fázích obstrukce re-

tinální tepny může být klinický stav kolísavý od zachované zrakové ostrosti, nespecifické poruchy světlocitu až po monokulární pokles nebo ztrátu zrakových funkcí. CRAO může předcházet i prchavá slepota (Flaxel et al., 2020). Včasné rozpoznání a neodkladná léčba CRAO s využitím současných možností reperfuční terapie pomocí intravenózní trombolýzy (IVT) je nadějí k obnově zraku, a tím i zachování kvality života (Mac Grory et al., 2021). Dosud však není k dispozici klinický doporučený postup nebo konsenzus ohledně organizace a adekvátního způsobu léčby CRAO v naší ani mezinárodní literatuře. Recentní klinická do-



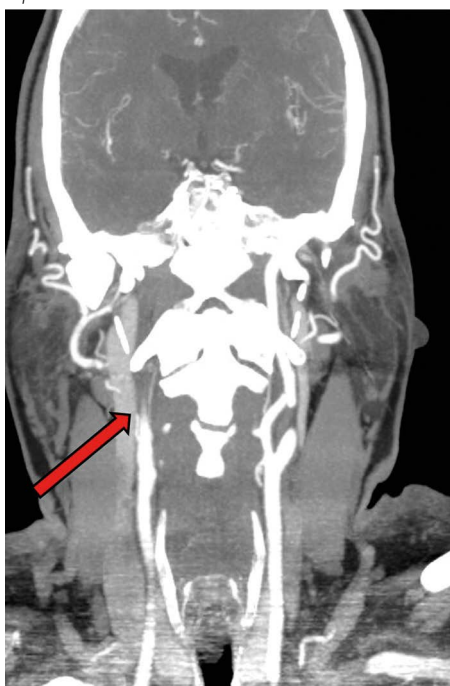
MUDr. Ing. David Černík, MBA, Ph.D.  
Komplexní cerebrovaskulární centrum, Neurologické oddělení,  
Masarykova nemocnice Ústí nad Labem, o. z., Krajská zdravotní, a. s.  
david.cernik@seznam.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(6):474–476

Článek přijat redakcí: 28. 7. 2023

Článek přijat k publikaci: 6. 9. 2023

**Obr. 1.** CT angiografie – okluze pravé vnitřní karotidy; šipka ukazuje uzavřenou vnitřní karotickou tepnu



poručení pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu vyjádření k postupu u CRAO také neobsahují (Berge et al., 2021; Neumann et al., 2021).

Prognóza standardně léčené CRAO není příznivá. K obnově původní zrakové ostrosti na postiženém oku dochází pouze asi u 20 % případů (Mac Grory et al., 2021). Další závažnou skutečností je zvýšené riziko mozkového infarktu, což bylo prokázáno v několika retrospektivních studiích (Hyungtaek et al., 2016; Park et al., 2015). Rizikové faktory CRAO, zejména vaskulární, jsou shodné s těmi u iCMP. Cílem našeho sdělení je upozornit na závažnost CRAO s možným život ohrožujícím zvrátem.

### Kazuistika

58letý muž se ráno probudil se ztrátou zraku na pravém oku. Dosud se léčil pro arteriální hypertenzi a hyperlipidemii. ZZS byl pacient přivezen na urgentní příjem naší nemocnice s avízem suspektní CMP. Zde bylo provedeno vyšetření neurologem a očním lékařem. Akutně provedené CT mozku neukázalo ischemické změny mozku. Dle CTA byl zjištěn distální uzávěr pravé vnitřní karotické tepny (Obr. 1). Oftalmologický nález odpovídal CRAO (na pozadí bledší papila, sítnice bledá, úzké cé-

vy, arterie místy vyprázdňené, incip. třešňová makula). Neprodleně byla zahájena IVT lékem Actilyse® v celkové dávce 0,9 mg/kg hmotnosti pacienta (10 % bolus úvodem a poté 90 % dávky hodinovou infuzí). Již v průběhu aplikace došlo k významnému zlepšení vizu na pravém oku. Krátce po dokončení IVT se klinický stav prudce zhoršil až do obrazu levostranné hemiplegie. Okamžitě provedené CT mozku opět neukázalo ischemickou či hemoragickou komplikaci. CTA vyšetření nově prokázalo okluzi střední mozkové tepny vpravo. Pacient byl neprodleně transportován na angiografický sál, kde byla provedena mechanická embolektomie střední mozkové tepny s kompletní rekanalizací TIC3 (Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale). V klinickém obrazu přetrvával mírný pokles zrakové ostrosti na pravém oku oproti stavu před CMP. Ostatní neurologický deficit se upravil. Dle kontrolního CTA vyšetření došlo k časné asymptomatické reokluzi pravé vnitřní karotické tepny. Nativní CT mozku neukázalo rozvoj ischemických změn. U pacienta byla nastavena sekundární prevence

- ✓ 3x denně 10 mg<sup>1</sup>
- ✓ Zlepšuje cerebrální mikrocirkulaci<sup>1</sup>
- ✓ Nevyvolává steal-effect<sup>1</sup>

Vážená paní doktorko, Vážený pane doktore,  
připravili jsme pro Vás **akreditovanou přednášku** na téma:

## Závratě aneb “A přece se točí”

V přednášce naleznete **zajímavé kazuistiky a praktické rady k diagnostice závratí.**

Odborný garant projektu prim. MUDr. Petra Gregorová

**Cavinton**<sup>VINPOCETINE®</sup>  
**Forte**

**2**  
kredity

CAVINTON a CAVINTON FORTE Složení: vinpocetinum 5 mg nebo 10 mg v jedné tabletě. **Indikace:** symptomatická léčba cerebrovaskulárních poruch různého původu: ischemická hypoperfuze, různé formy ischemických hypoperfuzních stavů, vaskulární demence. Snížení psychických a neurologických následků poruchy prokrvení mozku. **Dávkování:** obvykle se užívá třikrát denně 5–10 mg (15–30 mg). Tablety se užívají vždy po jídle. Nemocní s renálním nebo jaterním onemocněním mohou být léčeni obvyklými dávkami. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na složky přípravku. Tablety obsahují laktosu. **Upozornění:** doporučuje se kontrolovat EKG u nemocných se syndromem prodloužení QT intervalu nebo při současné léčbě přípravky, které mohou prodloužit úseku QT vyvolat. **Těhotenství a kojení:** vzhledem k nedostatku údajů je kontraindikováno podávání v těhotenství a kojení. **Nežádoucí účinky:** méně časté: euforická nálada, bolest hlavy, závrať, somnolence, hypotenze, nevolnost, pocit sucha v ústech, abdominální diskomfort, pocit tepla, pokles krevního tlaku, zvýšení systolického tlaku, pokles diastolického tlaku, abnormální rychlost sedimentace červených krvinek. **Interakce:** Vzácně popsána potenciace hypotenzivního účinku alifametyldopy vinpocetinem. V zásadě se doporučuje opatnost při současném podávání vinpocetinu s léky působícími na CNS, s antiarytmiky a při antikoagulační léčbě. **Balení:** CAVINTON 50 tablet v bílému, CAVINTON FORTE 30 a 90 tablet v bílému. **Držitel registrace:** Gedeon Richter Plc. Gyomrői út 19-21, 1103 Budapešť, Maďarsko **Registrační číslo:** CAVINTON 83/496/92-S/C, CAVINTON FORTE 83/565/07-C. **Datum schválení:** CAVINTON 21. 8. 1992 CAVINTON FORTE 13. 6. 2007 Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se se Souhrnem informací o přípravku.

Reference: 1. SPC přípravku Cavinton Forte

**GEDEON RICHTER**  
Gedeon Richter Marketing ČR, s.r.o.  
Na Strži 63, 140 00 Praha 4 KEDP/DAE936

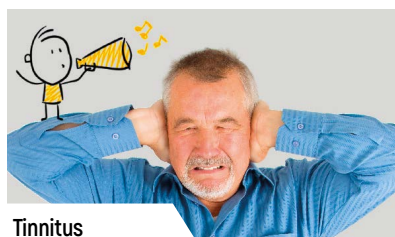
### Symptomatická léčba cerebrovaskulárních poruch různého původu<sup>1</sup>



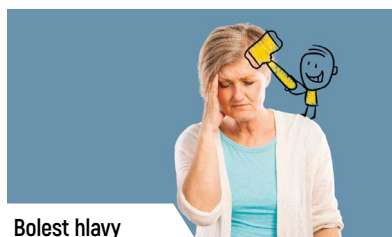
Poruchy koncentrace



Zapomínání



Tinnitus



Bolest hlavy



Vertigo



<https://cavinton.slideslivehealth.cz/>

ischemické CMP (antiagregační terapie, statin, antihypertenzní terapie). Tři roky od události se u pacienta nevyskytly žádné příznaky nové iCMP nebo koronární či jiné vaskulární příhody.

## Diskuze

Youn et al. uskutečnili rozsáhlý průzkum mezi 45 institucemi v USA, které léčí CRAO. Jen 20 % institucí mělo jednoznačně nastavena pravidla léčby a pouze 53 % z těchto pracovišť v rámci léčby bylo ochotno provést IVT (Youn et al., 2018). Závažnost této klinické jednotky významně akcentuje skutečnost, že více než 25 % pacientů s CRAO mívá také typickou akutní mozkovou ischemii (Lee et al., 2021). Až u 6 % pacientů s CRAO je také signifikantně zvýšené časné riziko mozkového infarktu, které přetrvává po dobu 1 měsíce (Park et al., 2015). I přesto je laiky i odborníky často podceňovaným stavem, a to nejen u nás, ale i ve světě (Lee et al., 2021; Youn et al., 2018; Hayreh, 2018). V České republice je dle současných pravidel pro triáž pacientů s podezřením na akutní CMP považován za pozitivního i pacient se ztrátou monokulárního vidění. Pokud je tedy přivolána ZZS, stav by měl být akutně řešen jako CMP. Realita je však jiná a pacient je často předáván neurgentně do očních či neurologických ambulancí. Pokud se pacient dostaví k praktickému lékaři

nebo ambulantnímu specialistovi (oftalmolog, neurolog), je často odeslán vlastní dopravou (pokud vůbec) k akutní diagnostice a terapii do nemocničních ambulancí. Stav v podstatě i v tomto kopíruje americký průzkum (Youn et al., 2018).

V léčbě CRAO dosud neexistuje klinický doporučený postup (Lee et al., 2021; Youn et al., 2018; Hayreh, 2018). I když indikace IVT v terapii CRAO nemá dosud oporu v guideline, provedené studie přinášejí poznatky o její účinnosti a bezpečnosti. Recentně publikovaná metaanalýza zjistila, že pacienti léčení IVT dosahují lepší zrakové ostrosti na postiženém oku ve srovnání s pacienty bez IVT (Huang et al., 2022). Odborný konsenzus z roku 2021 pro americkou kardiologickou společnost posuzuje jako zcela neúčinné historicky prováděné léčebné postupy (paracentéza přední oční komory, hemodiluce, masáž očního bulbu). IVT je dle tohoto konsenzu akceptovatelnou možností léčby s potenciálem ke zlepšení stavu při komplexním poučení a souhlasu pacienta (Mac Grory et al., 2021).

Na našich pracovištích jsou pacienti s CRAO považováni za pacienty s akutní CMP a jsou tímto způsobem léčení akutně i v rámci sekundární prevence. Při absenci kontraindikace je pacient plně poučen o rizicích léčby i konzervativního postupu a v případě jeho souhlasu je léčen IVT.

V případě naší kazuistiky byla embolizace do střední mozkové tepny pravděpodobně způsobena rozštěpením trombu po aplikaci IVT. K tomu však může dojít kdykoli v důsledku spontánních fibrinolytických procesů a pouze ilustruje závažnost CRAO a riziko těžké recidivy embolizační příhody.

## Závěr

Akutní monokulární ztráta zraku je vzácnějším projevem ischemického iktu. Z hlediska pravidel triáže pacientů s příznaky CMP je za pozitivního považován také pacient s náhlou ztrátou zraku na jednom oku, ať již přechodnou (amaurosis fugax), nebo trvalou (retinální infarkt). Triáž pozitivního pacienta je nutné považovat za pacienta v přímém ohrožení života. I přes to neexistuje jednoznačné klinické doporučení k léčbě CRAO. Dle našeho názoru by stav neměl být podceňován a měl by být akutně řešen v režimu akutní CMP již z terénu cestou ZZS s přímým transportem do nejbližšího iktového centra. Léčbu IVT lze považovat za účinnou (významně zlepšení zrakové ostrosti lze dosáhnout až u 50 % pacientů) i bezpečnou, zejména v časovém okně do 4,5 h od začátku příznaků. Sekundární prevence by měla odpovídat standardům u iCMP.

*Částečně podpořeno grantem Krajské zdravotní, a. s. IGA-KZ-2022-1-5.*

## LITERATURA

1. Berge E, Whiteley W, Audabert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021;6(1):I-LXII. doi:01177/2396987321989865.
2. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Retinal and ophthalmic artery occlusions preferred practice pattern. *Ophthalmol.* 2020;127:259-287.
3. Hayreh SS. Central retinal artery occlusion. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(12):1684-1694. doi: 10.4103/ijo.IJO\_1446\_18.
4. Huang L, Wang Y, Zhang R. Intravenous thrombolysis in patients with central retinal artery occlusion: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2022;269(4):1825-1833. doi:

- 10.1007/s00415-021-10838-6.
5. Hyungtaek T, Jan J, Choi YS, et al. Retinal artery occlusion and the risk of stroke development. Twelve-year nationwide cohort study. *Stroke.* 2016;47(2):376-82.
6. Lee KE, Tschoe C, Coffman SA, et al. Management of Acute Central Retinal Artery Occlusion, a „Retinal Stroke“: An Institutional Series and Literature Review. *J Stroke Cerebrovasc, DiS.* 2021;30(2):105531. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105531.
7. Mac Grory B, Schrag M, Bioussé V, et al. Management of Central Retinal Artery Occlusion: A Scientific Statement From the American Heart Association [published correction appe-

- ars in *Stroke.* 2021;52(6):e309]. *Stroke.* 2021;52(6):e282-e294. doi:10.1161/STR.0000000000000366.
8. Neumann J, Šaňák D, Tomek A, et al. Doporučení pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2021. *Cesk Slov Neurol N.* 2021;84/117(3):291-299.
9. Park SJ, Choi N-K, Yang BR, et al. Risk and risk periods for stroke and acute myocardial infarction in patients with central retinal artery occlusion. *Ophthalmology.* 2015;122(11):2336-43.
10. Youn TS, Lavin P, Patrylo M, et al. Current treatment of central retinal artery occlusion: a national survey. *J Neurol.* 2018;265(2):330-335. doi: 10.1007/s00415-017-8702-x.

# Pompeho choroba – keď nič štandardné neplatí

MUDr. Viera Holecová<sup>1</sup>, MUDr. Laura Grossmanová<sup>1</sup>, MUDr. Ján Kothaj<sup>1</sup>, MUDr. Martina Martiníková<sup>1</sup>,  
MUDr. Anna Hlavatá, PhD., MPH<sup>2</sup>, doc. MUDr. Robert Vyšehradský, PhD.<sup>3</sup>, RNDr. Slavomíra Mattošová, PhD.<sup>4</sup>,  
MUDr. Pavol Ďurina<sup>4</sup>

<sup>1</sup>II. neurologická klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

<sup>2</sup>Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

<sup>3</sup>Klinika pneumológie a ftizeológie JLF UK a UNM, Martin

<sup>4</sup>Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Uvádame kazuistiku pacientky s akútne vzniknutou respiračnou insuficienciou, dlhodobo odkázanej na umelú pľúcnu ventiláciu, s generalizovanou svalovou slabosťou nejasnej genézy. Pacientka absolvovala množstvo vyšetrení, ktoré nakoniec napriek nie typickému klinickému obrazu, nešpecifickému výsledku prvého EMG vyšetrenia a negativite svalových enzýmov viedli k správnej diagnóze a následne k liečbe Pompeho choroby.

**Kľúčové slová:** Pompeho choroba, alfa glukozidáza.

## Pompe's disease – when nothing standard applies

We present the case report of a patient with acute respiratory insufficiency, long-term dependent on artificial pulmonary ventilation with generalized muscle weakness of unclear origin. The patient underwent a series of examinations, which ultimately led to the correct diagnosis and subsequent treatment of Pompe disease despite the non-specific clinical picture and the non-specific result of the first EMG examination and the negativity of muscle enzymes.

**Key words:** Pompe disease, alpha glucosidase.

## Úvod

Pompeho choroba je glykogenóza typu II s deficitom lyzozomálnej alfa glukozidázy (GAA), s mutáciou génu uloženom na 17. chromozóme (17q25,3–q25,3). Je známych viac ako 300 mutácií tohto génu. Ide o autozomálne recesívne ochorenie. GAA je glykoproteín obsahujúci 952 aminokyselín a fyziologicky štiepi alfa-1,4 väzbu glykogénu. Výsledkom mutácie je nedostatok enzýmu vedúci k hromadeniu glykogénu v lyzozómoch všetkých tkanív (pečeň, endotel, gangliá, predné rohy miechy, periférne nervy), najmä však v svalových vláknach II. typu a v myokarde. To následne vedie k ich ruptúre, zlyhaniu organel svalovej bunky a k lipofuscínom sprostredkovej apoptóze bunky. Prevalencia na Slovensku je 1–5/pacientov na milión obyvateľov, doteraz bolo diagnostikovaných 12 prípadov. Vyskytuje

sa v 2 formách: early onset (žiadna aktivita GAA) a late onset. V minulosti to bolo progresívne infaustné ochorenie. V roku 2006 boli v USA (Food and Drug Administration) a v Európe (European Medicines Agency) schválené indikácie pre substitučnú enzymatickú liečbu (ESL) rekombinantnou alfa glukozidázou pri všetkých formách Pompeho choroby, a to v dávkovaní 20 mg/kg telesnej hmotnosti v dvojtýždňových intervaloch, ktorá viedla k zásadnej zmene prognózy a kvality života pacientov s týmto ochorením (Kishnani et al., 2006; Kishnani et al., 2007; Van der Ploeg et al., 2007; Roberts et al., 2010).

## Opis prípadu

Ide o 59-ročnú pacientku pochádzajúcu z 5 detí, má tri žijúce sestry. Brat zomrel ako 50-ročný v roku 2000 na ťažkosti s dýchaním

(dokumentáciu nebolo možné dohľadať). Otec zomrel ako 62-ročný na multiorgánové zlyhanie. Syn pacientky je zdravý. V detstve, v čase dospievania a v dospelosti až do veku 55 rokov nemala pacientka známky svalovej slabosti ani problémy s dýchaním, športovala. Gravidita pacientky prebehla bez komplikácií. V osobnej anamnéze je arteriálna hypertenzia, stav po operácii mucinózneho adenokarcinómu hrubého čreva v roku 2017 a šiestich cykloch chemoterapie. Prvé klinické príznaky si pacientka všimla koncom roka 2019 po rehabilitácii pre fraktúru stavca L1 po páde, udávala problémy pri chôdzi po schodoch. Prvé problémy s dýchaním v ľahu spozorovala od februára 2022, od mája do septembra toho istého roku schudla 5 kg. Stav bol obvodným lekárom pripisovaný postkovidovému syndrómu, ktorému u pacient-

MUDr. Viera Holecová

II. neurologická klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica  
vieraholecova@centrum.sk

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(6):477-480

Článok prijat redakci: 1. 10. 2023

Článok prijat k publikaci: 10. 11. 2023

ky predchádzala infekcia COVID-19 v decembri 2020 s ľahkým priebehom. Siedmeho septembra 2022 bola pacientka vyšetrená službukonajúcim internistom na urgentnom prijíme pre dlhodobé trvajúce nešpecifické ťažkosti v zmysle celkovej slabosti, insomnie, poruchy dýchania, nechutenstva, v tom čase ešte bez pocitu dýchavičnosti. Klinické príznaky pacientky, základné laboratórne parametre zo séra vrátane hormónov štítnej žľazy a vitálne funkcie zmerané na urgentnom prijíme nevedli službukonajúceho lekára k podozreniu na ochorenie spôsobujúce respiračnú nedostatočnosť. Pacientka bola následne smerovaná na ambulantné vyšetrenie u psychiatra, ktorý stanovil diagnózu larvovanej depresie. Nasledujúci deň u pacientky došlo k rapídnejmu zhoršeniu mechaniky dýchania, v sprievode RZP bola transportovaná na urgent a ihneď prijatá na metabolickú JIS pre rozvoj parciálnej respiračnej insuficiencie, pri prevoze boli dokumentované saturácie kyslíka 35 % v ľahu, následne bola preložená na OAIM s rýchlym rozvojom poruchy vedomia a s nálezom hyperkapnickej ventiláčnej insuficiencie s hodnotou  $p\text{CO}_2$  13 kPa pri vyšetrení acidobázickej rovnováhy (ABB). Pacientka bola intubovaná pre progredientnú respiračnú insuficienciu s  $p\text{CO}_2$  17 kPa v ABB. Komplexné vyšetrenie, laboratórne parametre, CT vyšetrenie hrudníka, brucha natívne aj postkontrastne neodhalilo štrukturálne zmeny zodpovedné za respiračnú insuficienciu. Vyšetrenie mozgu magnetickou rezonanciou bolo opakovane bez štrukturálnych zmien. Po zlepšení respiračných parametrov pacientka prišla k vedomiu a bola schopná parciálnej spolupráce. Konzultovaný neurológ dokumentoval svalovú slabosť šijového svalstva a proximálnych svalových skupín (dominantne flexorov kolien, extenzorov lakťov), bez poruchy citlivosti, bez lézie v oblasti hlavových nervov, ortopnoe zhoršujúcej sa k večeru. V diferenciálnej diagnóze sme pomýšľali na ochorenie z okruhu MND, zápalové a hereditárne periférne neuropatie, pre- aj postsynaptické ochorenia nervovosvalového prenosu, kongenitálne, metabolické aj endokrinne podmienené myopatie, ako aj neuralgickú amyotrofiu. Laboratórne parametre vrátane opakovaného likvorologického vyšetrenia bolo s negatívnym nálezom, vyšetrenie systémových protilátok, onkoneuronálne protilátky, protilátky proti autoimunitným encefalitidám, antigangliozidové protilátky, antiMUSk aj protilátky proti acetylcholínovým

receptorom vyzneli negatívne. Endokrinológ vylúčil endokrinopatiu. Opakovaným EMG vyšetrením druhý a desiaty deň hospitalizácie sa u pacientky nepotvrdil polyradikuloneuropatický syndróm, pre- ani postsynaptická porucha nervovosvalového prevodu, ihlové EMG vyšetrenie z m. vastus lateralis l. dx aj m. adductor magnus l. dx., m. sternocleidomastoideus l. dx. bez presvedčivej myogénnej lézie, opakovane monitorovaná kreatínkináza bola v norme. Pre závažnosť klinického stavu a nemožnosť vylúčiť život ohrozujúce ochorenia indikoval lekár OAIM v úvode hospitalizácie liečbu dvoma kúrami imunoglobulínu, následne pre neúčinnosť pacientka podstúpila 7 cyklov plazmaferézy. Bolusovo bol podávaný aj metylprednizolón do celkovej dávky 5 g s prechodom na prednizón v dávke 1 mg/kg (po vyhodnotení výsledkov liečba vysadená). Pacientke počas hospitalizácie na OAIM v septembri 2022 bola zavedená tracheostomická kanyla a bola ventilovaná pomocou umelej pľúcnej ventilácie (UPV). Opakovane vykonané pokusy dosiahnuť u pacientky spontánnu ventiláciu zlyhávali a pre zhoršujúcu sa hyperkapniu bola opätovne zapojená na UPV. Tridsiateho septembra 2022 bola pacientka extubovaná a preložená na neurologickú JIS, v priebehu nasledujúceho týždňa sa opäť zaznamenali nočné hyposaturácie, dyspnoe, psychomotorický nepokoj, pacientku sme preložili na KAIM začiatkom októbra 2022 s nutnosťou pokračovať s UPV. Doplnila sa stimulačná elektromyografia n. phrenicus s nízkou amplitúdou odpovede 0,4 mV (normy: amplitúda CMAP 0,8 mV, latencia 7,2 ms) (Ehler, 2012). Sonograficky bola vylúčená plégia brániče, ihlové elektromyografické vyšetrenie brániče, ako aj meranie jej hrúbky nebolo vykonané. Vyšetrenie ventilačných parametrov u pacientky dokumentovalo rozdiel FVC v horizontálnej a vertikálnej polohe viac ako 25 %. Následne napriek nie typickému klinickému obrazu a normálnym hodnotám sérovej kreatínkinázy sme v rámci diferenciálnej diagnostiky odobrali aj suchú kvapku krvi na Pompeho chorobu. Pri vyšetrení suchej kvapky bola celková koncentrácia alfa glukozidázy ešte v medziach normy (33 nmol/l), ale pomer medzi akorbózovou aktivitou a celkovou aktivitou bol pod dolnou hranicou normy: 0,29 (norma: 0,30). Doplnené enzymatické vyšetrenie leukocytov z periférnej krvi dokumentovalo zníženú aktivitu alfa glukozidázy. Na základe výsledkov bolo indikované

molekulárno-genetické vyšetrenie génu pre alfa glukozidázu. Štrnásteho novembra 2022 sme dostali výsledok, ktorý stanovil, že pacientka je zložený heterozygot pre najčastejší patogénny variant c.-32-13T>G a variant c.784delG v GAA géne (tento variant dosiaľ nebol opísaný). Variant považujeme za pravdepodobne patogénny, keďže spôsobuje posun čítacieho reťazca, ktorý má za následok vytvorenie predčasného stop kodónu a tým skrátenie proteínu. Variant bol vyhodnotený ako pravdepodobne patogénny predikčným softwarom Varesome. Na základe výsledku začal proces schvaľovania liečby v spolupráci s ambulanciou pre lyozomálne ochorenia. Vzhľadom na pretrvávajúcu respiračnú insuficienciu a riziko nutnosti UPV sme indikovali neinvazívnu pľúcnu ventiláciu (NIPV), ktorá bola realizovaná na Klinike pneumológie a fteológie UNM a JLF UK v Martine. Po stabilizovaní klinického stavu sme pacientke doplnili EMG vyšetrenie z paraspínálnych svalov vo výške Th12, kde sa ukázali jednoznačné myogénne potenciály (Obr. 1), a MR stehnových svalov (Obr. 2, Obr. 3), pri ktorom bola zdokumentovaná atrofia a tukové prestavba svalov m. biceps femoris, m. semimebranosus a semitendinosus a musculi glutei obojstranne. Po schválení liečby zdravotnou poisťovňou sme pacientku začali liečiť Myozymom v odporúčanej dávke, od decembra 2022 do súčasnosti absolvovala 24 podaní bez závažných nežiaducich účinkov lieku. Stav pacientky v porovnaní s klinickým nálezom pri prijatí hodnotíme ako zlepšený, je plne sebestačná, samostatne chodí, s nutnosťou používania NIPV počas asi 10 hodín v noci. Zároveň bol odoslaný materiál na genetické vyšetrenie sestry a syna pacientky so zameraním na Pompeho chorobu. Sestra pacientky pri vyšetrení sekvenčnou analýzou intrónu 1 a exónu 4 génu pre GAA nie je nositeľkou patologického variantu c.-32-13 T>G a variantu c.784delG v GAA géne, nie je u nej prítomná žiadna forma svalovej slabosti. Dve ďalšie sestry pacientky sa rozhodli nepodstúpiť genetické vyšetrenie. Syn pacientky je nosičom patologického variantu c.-32-13 T>G v heterozygotnom stave, variant c.784delG na exóne 4 nebol u neho prítomný.

## Záver

Adultná forma Pompeho choroby je vzácné geneticky podmienené ochorenie, manifestu-

Objednejte si  
**ZDARMA** náš  
diagnostický set.

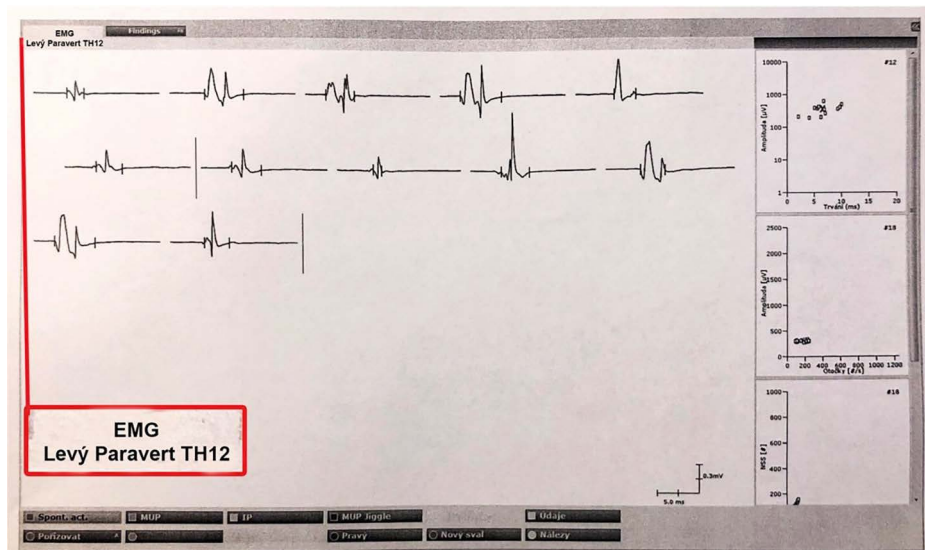


# NĚKTERÉ VZÁCNÉ NEMOCI JSOU JIŽ LÉČITELNÉ.

Pojďte hledat s námi vzácnou diagnózu.

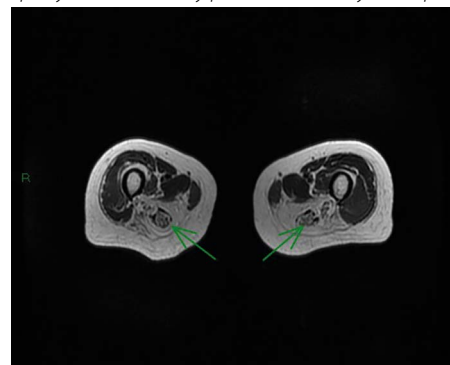
Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, Dejvice, 160 00 Praha 6  
tel.: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222, e-mail: [cz-info@sanofi.com](mailto:cz-info@sanofi.com)  
Určeno pro odbornou veřejnost. MAT-CZ-2300059-2.0-10/2023.

**sanofi**

**Obr. 1.** Ihlové EMG vyšetrenie musculi multifidi vo výške Th 12 l. sin

júce sa svalovou slabosťou lokalizovanou v proximálnych svalových skupinách horných a dolných končatín, v šijovom a brušnom svalstve, vo vzpriamovačoch trupu, únavou u 75 % pacientov (Hagemans et al., 2007), myalgiou u 50 % pacientov (Hagemans et al., 2007), svalovými atrofiami, respiračným zlyhaním, s pomalou progresiou, ktorá môže byť dlhodobo hodnotená ako inej etiológie. U našej pacientky bola prvá klinicky relevantná manifestácia akútna respiračná insuficiencia. Až u 50 % pacientov býva súčasťou iniciálnych ťažkostí respiračná nedostatočnosť alebo námahové dyspnoe (Katzin et al., 2008; Müller-Felber et al., 2007; Špalek, 2009). Diagnostické problémy spôsobila aj opakovane normálna koncentrácia kreatínkinázy, čo sa podľa literatúry stáva až u približne 10 % pacientov (Katzin et al., 2008; Špalek, 2011). Viaceré

kazuistiky (Menzell et al., 2018; Sader et al., 1998) opisujú pacientky s obdobným klinickým obrazom, priebehom ochorenia (akútna respiračná insuficiencia s nutnosťou umelej pľúcnej ventilácie, normálne hodnoty kreatínkinázy, s indikáciou mnohých vyšetrení potrebných na diferenciálnu diagnostiku ochorenia). U oboch pacientok viedlo k správnej diagnóze histologické vyšetrenie svalu. Napriek diagnostickým rozpakom bola našej pacientke diagnóza stanovená správne a je na klinike dispenzarizovaná a liečená enzymatickou terapiou v spolupráci s ambulanciou pre lyzozomálne ochorenia. Cieľom kazuistiky je poukázať na nutnosť vyšetrenia suchej kvapky krvi na Pompeho chorobu u pacientov s neznámou etiológiou respiračnej insuficiencie. V diferenciálnej diagnostike je prínosné extenzívne ihlové

**Obr. 2.** MR obraz proximálnej tretiny stehna, transverzálna rovina, T2 váženie, šípkou zobrazené lipodystrofické zmeny postihnuté svalových skupín**Obr. 3.** MR obraz zadnej strany stehna, koronárna rovina, T2 váženie, šípkou zobrazené lipodystrofické zmeny postihnutých svalových skupín

EMG vyšetrenie vrátane paraspinálnych svalov a vyšetrenie ventilačných parametrov pacienta v stoj a v ľahu. Pomocnou metódou je MR zobrazenie postihnutých svalových skupín. Vzhľadom na ekonomickú náročnosť liečby vypracovalo European Pompe Consortium kritériá pre ukončenie liečby. Naša pacientka aktuálne nespĺňa tieto kritériá v žiadnom z bodov (Kooten, 2010).

## LITERATÚRA

- Ehler E. Oboustranná léze n. phrenicus manifestující se jako ortopnoe – kazuistiky tří případů. *Česk Slov Neurol Neurochir.* 2012;75/108(3) 368-372.
- Katzin LW, Amato AA. Pompe disease: a review of the current diagnosis and treatment recommendations in the era of enzyme replacement therapy. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2008;9(4):421-431. doi: 10.1097/CND.0b013e318176dbe4.
- Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid  $\alpha$ -glucosidase: Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007;68(20):99-109. doi: 10.1212/01.wnl.0000251268.41188.04.
- Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr.* 2006;148(5):617-676. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.11.033.
- Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006;8(5):267-288. doi: 10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3.
- Menzella F, Codeluppi L, et al. Acute respiratory failure as presentation of late-onset Pompe disease complicating the diagnostic process as a labyrinth: a case report. *Multidisciplinary Respiratory Medicine.* 2018;13:32.
- Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow up in 18 patients. *Neuromuscul Disord.* 2007;17(9-10):698-706. doi: 10.1016/j.nmd.2007.06.002.
- Roberts ME, Jones S, Millar A, et al. Pompe Disease in the United Kingdom compared with the rest-of-world: data from the Pompe registry. *Clin Ther.* 2011;33(6)(suppl. A):S19. doi:10.1016/j.clinthera.2011.05.060.
- Sander HW, Menkes MD, et al. A60-Year-woman with weakness, fatigue, and acute respiratory failure: Case report and discussion of the differential diagnosis. *Military medicine.* 1998;163,10:715.
- Špalek P. Pompeho choroba – patogenéza, klinický obraz, diagnostika a enzymatická substitučná liečba. *Neurol. praxi.* 2009;10(1):44-48.
- Špalek P. Pompeho choroba (glykogenóza II. typu) – patogenéza, klinický obraz a aktuálne trendy v diagnostike a liečbe. *Neurológia.* 2013;8(3):153-159.
- Špalek P, Martinka I, Mattošová S, et al. Adultná forma Pompeho choroby – diagnostické úskalía a omyly. *Neurológia.* 2014;9(3):157 a 159-164.
- Špalek P, Hlavatá A. Pompeho choroba – nové trendy v diagnostike a liečbe. *Via pract.* 2011;8(5):225-229.
- Van der Ploeg A, Marsden DL. Response to enzyme replacement therapy in 18 juvenile and adult patients with severe Pompe disease. *AAN abstracts.* 2007; SC01.003.
- Van Kooten HA, Harlaar L, van der Beek NAME, et al. Discontinuation of enzyme replacement therapy in adults with Pompe disease: Evaluating the European POMpe Consortium stop criteria. *Neuromuscul Disord.* 2020;30(1):59-66. doi: 10.1016/j.nmd.2019.11.007.
- Vohánka S. Adultní forma Pompeho nemoci. *Česk Slov Neurol Neurochir.* 2014;77/110(60):667-676.

# Adultná forma Tayovej-Sachsovej choroby – videokazuistika

MUDr. Zuzana André<sup>1</sup>, MUDr. Martina Chovancová<sup>1</sup>, MUDr. Michaela Pietrzyková<sup>3</sup>,  
MUDr. Alice Martinkovičová, PhD.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Peter Valkovič, PhD.<sup>1,2</sup>, doc. MUDr. Zuzana Košutzká, PhD.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II. neurologická klinika LF UK a UN Bratislava

<sup>2</sup>Ústav normálnej a patologickej fyziológie, Centrum experimentálnej medicíny Slovenskej akadémie vied, Bratislava

<sup>3</sup>Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UN Bratislava

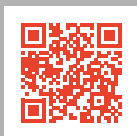
Tayova-Sachsova choroba je raritné autozomálne recesívne podmienené ochorenie zapríčinené deficitom enzýmu  $\beta$ -hexozaminidázy A (HexA). Dochádza k akumulácii GM2 gangliozidov v lyzozómoch neurónov, čo potenciuje ich toxický účinok a navodzuje tak postupnú neurodegeneráciu. Presný mechanizmus spustenia zániku neurónov je stále neznámy. Pre zachovanú reziduálnu aktivitu enzýmu HexA má adultná forma ochorenia zvyčajne miernejší priebeh ako infantilná forma. Klinický obraz je nešpecifický, preto je ochorenie výrazne poddiagnostikované. V našej videokazuistike prezentujeme prípad 49-ročného pacienta s geneticky potvrdenou adultnou formou Tayovej-Sachsovej choroby.

**Kľúčové slová:** Tayova-Sachsova choroba,  $\beta$ -hexozaminidáza A, cerebelárna ataxia.

## Adult form of Tay-Sachs disease: a video case report

Tay-Sachs disease is a rare autosomal recessive disorder caused by  $\beta$ -hexosaminidase A (HexA) enzyme deficiency. There is accumulation of GM2 gangliosides in neuronal lysosomes, which potentiates their toxic effect, thus inducing gradual neurodegeneration. The exact mechanism triggering neuronal death is still unknown. Due to the preserved residual HexA enzyme activity, the adult form of the disease tends to have a milder course than the infantile form. The clinical presentation is non-specific; hence, the disease is significantly underdiagnosed. Our video case report presents a 49-year-old patient with a genetically confirmed diagnosis of adult Tay-Sachs disease.

**Key words:** Tay-Sachs disease,  $\beta$ -hexosaminidase A, cerebellar ataxia.



▶ videozáznam ke kazuistice na [www.neurologiepropraxi.cz](http://www.neurologiepropraxi.cz)

## Úvod

Tayova-Sachsova choroba je raritné autozomálne recesívne podmienené ochorenie zapríčinené deficitom enzýmu  $\beta$ -hexozaminidázy A (HexA). Dochádza k akumulácii GM2 gangliozidov v lyzozómoch neurónov, čo potenciuje ich toxický účinok a navodzuje tak postupnú neurodegeneráciu. Presný me-

chanizmus spustenia zániku neurónov je stále neznámy. Najčastejšou formou ochorenia je infantilná forma, ktorá sa manifestuje už krátko po narodení a má zlú prognózu. Adultná forma ochorenia zvyčajne prebieha menej fulminantne, lebo je prítomná aspoň jedna alela, ktorá zabezpečuje reziduálnu aktivitu enzýmu. Charakteristickými príznakmi ochorenia sú cerebelárna ataxia, extrapyramídové príznaky (hlavne dystónia, tremor a myoklonus), postihnutie periférneho motoneurónu a heterogénna psychiatrická symptomatológia. Prvotné prejavy ochorenia sa líšia, pri progresii svalovej slabosti a atrofie na dolných končatinách sa podoba a často zamieňa s adultnými formami spinálnej muskulárnej atrofie (Deik et

renia sú cerebelárna ataxia, extrapyramídové príznaky (hlavne dystónia, tremor a myoklonus), postihnutie periférneho motoneurónu a heterogénna psychiatrická symptomatológia. Prvotné prejavy ochorenia sa líšia, pri progresii svalovej slabosti a atrofie na dolných končatinách sa podoba a často zamieňa s adultnými formami spinálnej muskulárnej atrofie (Deik et



MUDr. Zuzana André  
II. neurologická klinika LF UK a UN Bratislava  
[andre.zuzana@gmail.com](mailto:andre.zuzana@gmail.com)

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(6):481-483

Článok prijat redakci: 29. 5. 2023

Článok prijat k publikaci: 10. 7. 2023

al., 2014; Příhodová et al., 2013). V rámci nementorického spektra počiatkových symptómov sa môže ochorenie manifestovať psychiatrickými prejavmi s heterogénnou symptomatológiou (akútna psychóza, rekurentné psychotické depresie, halucinácie, agitovanosť, mánia a i.) (Rosebush et al., 1995). Ďalším možným, často prehliadaným príznakom ochorenia je bodkovité začervenanie makuly (angl. *cherry red spot*), ktoré je detegovateľné pri vyšetrení očného pozadia a je spôsobené akumuláciou glykolipidov v gangliových bunkách sietnice na okrajoch makuly. Je však typické pre viaceré neurometabolické ochorenia a pri adultnej forme je zväčša neprítomné. Pre rôznorodosť klinických prejavov býva toto ochorenie poddiagnostikované a diagnóza je zvyčajne stanovená až v priemere s osemročnou latenciou od prvých príznakov (Neudorfer et al., 2005). Výskyt ochorenia v dospelom veku nie je známy, odhaduje sa incidencia 1 : 300 000, ktorá je vyššia u aškenázskych Židov. V Českej republike bolo medzi rokmi 2010 až 2018 novodiagnostikovaných 13 pacientov (Jahnová et al., 2019).

### Kazuistika

Prezentujeme prípad 49-ročného pacienta s anamnézou úzkostnej poruchy, ktorý bol prijatý na neurologickú kliniku pre postupne progredujúcu poruchu rovnováhy s opakovanými pádmi, ťažkosťami pri chôdzi hore schodmi a subjektívnym zhoršením krátkodobej pamäte a pozornosti. Uvedené ťažkosti sa prvýkrát manifestovali štyri roky pred hospitalizá-

ciou, s veľmi pomalou progresiou. Objektívne po neurologickom vyšetrení bol u pacienta prítomný pancerebelárny syndróm, pričom výraznejšie dominovali príznaky postihnútia paleocerebella.

V úvode videozáznamu je ukážka reči, ktorej porucha svedčí o ľahkej cerebelárnej dyzartrii. Zároveň počas rozhovoru pozorujeme dystonické posturovanie ľavej ruky. Taxia pero-nos s otvorenými očami reflektuje testovanie cerebelárnej taxie, neskôr testujeme taxiu horných končatín aj so zatvorenými očami, čo už môže odrážať aj iné zložky ataxie (napr. spinálnu). Prítomný je posturálny, kinetický a intenčný tremor na horných končatinách. Pri skúške finger tapping nepozorujeme bradykinézu, ale opäť je prítomné dystonické posturovanie ľavej ruky. Ľahká dysdiadochokinéza jazyka a rúk svedčí o cerebelárnej dysfunkcii. Pri horizontálnych sledovacích očných pohyboch dochádza k zaostávaniu pravého očného bulbu a vertikálne sakády sú fragmentované, čo potvrdzuje dysfunkciu hlavne vestibulo-cerebella alebo jeho spojení s vestibulárnymi jadrami. V ďalšej časti videozáznamu pozitívnym Rombergovým príznakom preukazujeme narušenie koordinácie vizuálneho, proprioceptívneho a vestibulárneho systému. V závere videa pacient nebol schopný predviesť tandemovú chôdzu, čo poukazuje na posturálnu instabilitu. Archimedovou špirálou vyšetrujeme charakter tremoru (napr. parkinsonský, dystonický, myoklonický, esenciálny), Tayova-Sachsova choroba nemá v tomto teste jednoznačný vzorec.

V rodinnej anamnéze sa nezistilo ochorenie s možným vzťahom k pacientovým ťažkostiam. V rámci zobrazovacích vyšetrení realizované MR vyšetrenie mozgu preukázalo symetrickú atrofiu mozočka bez iného patologického nálezu (Obr. 1). Pri diferenciálnej diagnostike príčin cerebelárnej ataxie v dospelom veku sme doplnili posturografické vyšetrenie, ktoré odhalilo zníženú stabilitu postoja cerebelárneho charakteru s prevahou vľavo. Logopedickým vyšetrením sa zistila ľahká cerebelárna dyzartria, dysfagiologické vyšetrenie bolo v norme. Posúdenie kognitívnych funkcií neuropsychologickým vyšetrením potvrdilo mierne zhoršenie exekutívnych funkcií a pozornosti. Vyšetrenie likvoru bolo z hľadiska základného biochemicko-cytologického obrazu a sérológie v norme. Elektroneurografickým vyšetrením sme dokumentovali normálne vodivostné parametre hrubých vlákien senzitívnych a motorických nervov na dolných končatinách. Vyšetrenie protilátok proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej (anti-GAD) bolo negatívne a vylúčená bola aj celiakia. Rozšíreným laboratórnym vyšetrením sa vylúčili ostatné možné príčiny cerebelárneho syndrómu – vitamíny B1 a E, meď, ceruloplazmín, hormóny štítnej žľazy boli v norme a antineuronálne autoprotilátky boli negatívne. V spolupráci s klinickým genetikom sme indikovali genetickú analýzu so zameraním na panel génov pre hereditárne ataxie, ktorým sa zistili 2 heterozygotné patogénne varianty v géne *HEXA* – c.805G>A, p. (Arg137Ter) a c.409C>T, p. (Gly269Ser). Na základe tohto nálezu bolo doplnené enzymatické vyšetrenie, ktorým sa potvrdilo výrazné zníženie aktivity enzýmu HexA. Zistené varianty v géne *HEXA* boli považované za kauzálne, u pacienta sa potvrdila Tayova-Sachsova choroba. Po potvrdení výsledku sme pacienta odoslali ku klinickému genetikovi, ktorý inicioval liečbu miglustatom, a zároveň pacient zostal v dispenzarizácii extrapyramídového centra.

Obr. 1. Symetrická atrofia mozočka na MRI vyšetrení



### Diskusia

Diferenciálna diagnostika pacienta so suspekciou na Tayovu-Sachsovu chorobu sa posudzuje individuálne z dôvodu viacerých existujúcich fenotypov ochorenia, ktoré sa môžu navzájom kombinovať. Pretože cerebelárna ataxia je najčastejšia, je nutné vylúčiť jej

možné príčiny – ložiskové postihnutie mozoka, zápalové ochorenie CNS, paraneoplastický syndróm, prionózu, gluténovú ataxiu pri celiakii, anti-GAD syndróm, hypotyreózu a hypovitaminózy B1 a E. Pri dominantnom postihnutí periférneho motoneurónu je nutné myslieť na spinálne muskulárne atrofie a amyotrofickú laterálnu sklerózu. Pokiaľ prevládajú skôr neuropsychiatrické ťažkosti, zvažuje sa Wilsonova choroba, Niemann-Pick typu C a X-viazaná adrenoleukodystrofia. Kombinovaný fenotyp sa neraz podobá na iné lyzozomálne ochorenia s neskorým nástupom (Ramani et al., 2023), predovšetkým na Sandhoffovu chorobu, ktorá sa tiež radí k GM2 gangliosidózam a často sa považuje za ochorenie klinicky veľmi ťažko odlišiteľné od Tayovej-Sachsovej choroby (Toro et al., 2021). V prípade nejasej diagnózy alebo zvažovania viacerých geneticky podmienených ochorení (napr. aj FXTAS, spinocerebelárne ataxie, Friedreichova ataxia) je rozhodujúce genetické vyšetrenie, ktoré je v súčasnosti metódou voľby, ak sa príčina nezistila uvedenou diagnostikou.

V súčasnosti sa liečba Tayovej-Sachsovej choroby zameriava na spomalenie progresie ochorenia a zmiernenie asociovaných neurologických a psychiatrických príznakov. Nateraz je voľbou liečby miglustat, ktorý sa označuje ako „substrate reduction therapy“, čiže *substrát redukujúca liečba*. Princípom tejto liečby je spomalenie biosyntézy glykolipidov, ktoré sú substrátom spomínaného enzýmu HexA. Skúšalo sa aj antihelmetikum pyrimetamín a transplantácia kostnej drene (Jacobs et al., 2005), ktoré viedli k vzostupu HexA aktivity, ale v oboch prípadoch sa nepotvrdila efektívnosť v spomalení

progresie neurologických príznakov ochorenia (Osher et al., 2011; Shapiro et al., 2009). Sľubnou liečebnou alternatívou sa prechodne zdala byť terapia založená na náhrade enzýmu, ktorá sa využíva pri viacerých lyzozomálnych ochoreniach (Gaucherova, Fabryho, Pompeho choroba a mukopolysacharidózy I, II a VI). Napriek tomu nevedla u pacientov s Tayovou-Sachsovou chorobou k významnému zastaveniu neurodegenerácie a klinickému benefitu (Jakóbkiewicz-Banecka et al., 2007; von Specht et al., 1979). V súčasnosti sa skúma využitie génovej terapie, pri ktorom sa preukázal možný význam vektorov založených na adenovírusoch. Hlavným obmedzením adenovírusového vektora je nedostatočná kapacita, pretože k efektu liečby je potrebné prenesenie izoenzýmu s oboma podjednotkami HexA (alfa a beta). Dostupné vírusové vektory sú u človeka schopné riadiť expresiu iba jednej z podjednotiek, na dosiahnutie efektivity je preto nutný simultánny účinok dvoch vektorov. Takýto jav sa v praxi ťažko dosahuje. Pozornosť sa teda upiera na vývoj vírusových vektorov, ktoré by boli schopné súčasne prenášať tieto izoenzýmy (Cachon-Gonzalez et al., 2018).

Najčastejšou psychiatrickou komplikáciou je rozvoj psychózy, prevalencia sa udáva na tretinu až polovicu pacientov s adultnou formou (Navon et al., 1986). V spektre porúch nálady sú najviac prítomné manické prejavy. Pri liečbe psychiatrických známkov ochorenia použitím klasických neuroleptík pri nepoznanej diagnóze dochádza k zhoršeniu neurologických príznakov, pravdepodobne v dôsledku možného potlačenia funkcie HexA. Typické je zhoršovanie extrapyramídovej symptomatiky (Streifler et al.,

1989). Atypické neuroleptiká (kvetiapín, klozapín) tiež zhoršujú príznaky ochorenia pre prechodnú akumuláciu v lyzozómoch (Anderson et al., 2006). Ako bezpečná terapia týchto stavov sa potvrdila elektrokonvulzívna liečba a liečba benzodiazepínmi (MacQueen et al., 1998).

Z hľadiska prognózy ochorenia je typická pomalá progresia neurologických príznakov, hlavne v zmysle poruchy rovnováhy a chôdze. Neskôr pacienti v dôsledku progresie vyžadujú pomôcky pri chôdzi a majú zvýšené riziko imobilizačného syndrómu. V niektorých prípadoch postupne zhoršujúce sa prehľadanie vedie k potrebe zavedenia perkutánnej gastrostómie. U nášho pacienta po dvoch rokoch od stanovenia diagnózy došlo k deteriorácii rovnováhy do takej miery, že vyžadoval pri chôdzi oporu paličky.

## Záver

Tayova-Sachsova choroba je progresívne neurodegeneratívne ochorenie s doteraz neexistujúcou kauzálnou liečbou. Diagnostiku predovšetkým adultnej formy ochorenia komplikuje rozmanitý klinický obraz, čo častokrát spôsobuje oddialenie správnej diagnózy. Testovanie efektívnej liečby je zaťažené faktom, že ochorenie je v dospelom veku veľmi raritné, pre nešpecifickosť príznakov poddiagnostikované, testuje sa na veľmi malých počtoch pacientov. Pri prítomnosti cerebelárnej ataxie, extrapyramídových príznakov (hlavne dystónia, tremor a myoklonus), svalovej slabosti na dolných končatinách, súbežnom psychiatrickom ochorení a MR náleze atrofie mozoka by sa mala zvažovať aj táto diagnóza.

## LITERATÚRA

- Anderson N, Borlak J. Drug-induced phospholipidosis. *FEBS Lett.* 2006;580:5533-5540. doi: 10.1016/j.febslet.2006.08.061.
- Cachon-Gonzalez MB, Zaccariotto E, Cox TM. Genetics and Therapies for GM2 Gangliosidosis. *Curr Gene Ther.* 2018;18(2):68-89. doi:10.2174/1566523218666180404162622.
- Deik A, Saunders-Pullman R. Atypical presentation of late-onset Tay-Sachs disease. *Muscle Nerve.* 2014;49(5):768-771. doi: 10.1002/mus.24146.
- Jacobs JFM, Willemsen MAAP, Groot-Loonen JJ, et al. Allogeneic BMT followed by substrate reduction therapy in a child with subacute Tay-Sachs disease. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(10):925-926. doi:10.1038/sj.bmt.1705155.
- Jahnová H, Poupětová H, Jirečková J, et al. Amyotrophy, cerebellar impairment and psychiatric disease are the main symptoms in a cohort of 14 Czech patients with the late-onset form of Tay-Sachs disease. *J Neural.* 2019;266(8):1953-1959. doi:10.1007/s00415-019-09364.
- Jakóbkiewicz-Banecka J, Wegrzyn A, Wegrzyn G. Substrate deprivation therapy: a new hope for patients suffering from neurodegenerative forms of inherited lysosomal storage diseases. *J Appl Genet.* 2007;48(4):383-388. doi: 10.1007/BF03195237.
- MacQueen GM, Rosebush PI, Mazurek MF. Neuropsychiatric aspects of the adult variant of Tay-Sachs disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998;10(1):10-19. doi:10.1176/jnp.10.1.10.
- Navon R, Argov Z, Frisch A. Hexosaminidase A deficiency in adults. *Am J Med Genet.* 1986;24(1):179-196. doi:10.1002/ajmg.1320240123.
- Neudorfer O, Pastores GM, Zeng BJ, et al. Late-onset Tay-Sachs disease: phenotypic characterization and genotypic correlations in 21 affected patients. *Genet Med.* 2005;7(2):119-123. doi: 10.1097/01.gim.0000154300.84107.75.
- Osher E, Fattal-Valevski A, Sagie L, et al. Pyrimethamine increases  $\beta$ -hexosaminidase A activity in patients with Late Onset Tay Sachs. *Mol Genet Metab.* 2011;102(3):356-363. doi:10.1016/j.yimgme.2010.11.163.
- Příhodová I, Kalinčík T, Poupětová H, et al. GM2 gangliosidosis adult form can mimic spinal muscular atrophy. Two case reports. *Cesk Slov Neurol N.* 2013;76/108(2):221-224.
- Ramani PK, Parayil Sankaran B. Tay-Sachs Disease. [online]. StatPearls. [cit. 22.6.2023]. Dostupné z: <https://www.statpearls.com/point-of-care/29887>.
- Rosebush PI, MacQueen GM, Clarke JT, et al. Late-onset Tay-Sachs disease presenting as catatonic schizophrenia: diagnostic and treatment issues. *J Clin Psychiatry.* 1995;56(8):347-353.
- Shapiro BE, Pastores GM, Gianutsos J, et al. Miglustat in late-onset Tay-Sachs disease: a 12-month, randomized, controlled clinical study with 24 months of extended treatment. *Genet Med.* 2009;11(6):425-433. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181a1b5c5.
- Streifler J, Golomb M, Gadoth N. Psychiatric features of adult GM2 gangliosidosis. *Br J Psychiatry.* 1989;155:410-413. doi:10.1192/bjp.155.3.410.
- Toro C, Zainab M, Tiffet CJ. The GM2 gangliosidosis: Unlocking the mysteries of pathogenesis and treatment. *Neurosci Lett.* 2021;764:136195. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136195.
- von Specht BU, Geiger B, Arnon R, et al. Enzyme replacement in Tay-Sachs disease. *Neurology.* 1979;29(6):848-854. doi:10.1212/wnl.29.6.848.

# Zpráva z 35. českého a slovenského epileptologického sjezdu

**MUDr. Ondřej Strýček, Ph.D.**

1. neurologická klinika u sv. Anny v Brně

Letošní Český a slovenský epileptologický sjezd se uskutečnil 9.–10. listopadu v Brně. Konal se paralelně s 69. českým a slovenským sjezdem klinické neurofyziologie. Stejně jako minulé ročníky se i tento těšil vysoké účasti lékařů. Sjezd slavnostně zahájil jeho předseda prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., a následně byly předány ceny Jana Marka Marci za nejlepší originální epileptologické práce. Oba laureáti MUDr. Ondřej Horák a doc. MUDr. Štefánia Aulická, Ph.D., pak výsledky svého výzkumu prezentovali.

Poslední roky přinesly v epileptologii mnoho novinek, na které se program přirozeně snažil upozornit. Ať už jsou to nové nadějně léky, novinky v genetice nebo umělá inteligence, jejíž publicita nejenom ve vědě rychle narůstá. Snahou podobných kongresů je na takové novinky poukázat a i někdy vysoce odborná témata poutavě zprostředkovat publiku. Brněnský kongres se této úlohy zhostil precizně.

Dopolední program prvního dne byl věnován především farmakoterapii, představením nových možností léčby, úskalím léčby rizikových patientských skupin a problematice léčby u specifických typů onemocnění. Odpoledne přineslo speciální sympozium Centra pro epilepsie Brno. Toto sympozium bylo obohaceno slavnostním přípitkem, neboť Centrum letos slavilo třicet let své existence. Po úvodním historickém okénku, které shrnulo dosavadní vývoj, přestavili někteří jeho členové oblasti výzkumných i terapeutických úspěchů a zájmů Centra, kterými se snaží péči o pacienty neustále posouvat vpřed. Ať Centrum žije dlouho dál!

Vysokou odbornou úroveň měli jako vždy i satelitní sympozia, tykající se moderních možností farmakoterapie, ve které

se naštěstí nadále objevují nové léčivé přípravky. Podvečerní program se věnoval obávanému SUDEP a přinesl plodnou diskuzi. První kongresový den byl zakončen tradičním a oblíbeným společenským večerem.

Druhý den sjezdu započal genetickým blokem, představením možností genetických vyšetření a ukázkami jednotlivých geneticky vázaných chorob. Genetika se stala již nedílnou součástí epileptologie, nejenom dětské. Její důležitost narůstá ale i u pacientů v dospělém věku. Metody se neustále vyvíjí a přednášející se snažili upozornit na efektivitu opětovného testování novými metodami u pacientů, kterým předchází genetické vyšetření nepřineslo objasnění příčiny jejich onemocnění. Genetika přináší mnoho cenných informací, umožňujících přesnou diagnostiku a v mnoha případech na míru ušitou léčbu. Nese s sebou taktéž mnoho znepokojivých otázek, zvláště etických, což nebylo v programu opomenuto. Blok věnovaný translačnímu výzkumu představil, jak sofistikovaně lze výzkum propojit s klinickou praxí, a nastínil budoucí vývoj tohoto odvětví, bez kterého se moderní medicína nemůže rozvíjet. Epileptochirurgii byl věnován poobědní program. Sdělení se týkala možností léčby ultra-refrakterních epilepsií, nutnosti standardizace předoperačního vyšetření, výsledcích a zvláště budoucnosti chirurgické léčby. Program věnovaný umělé inteligenci byl nesmírně podnětný. Jedná se o téma velmi aktuální, které pravděpodobně zásadně změní celou vědu, epileptologii nevyjímaje. Přednášející se snažili, i pro nezavěšené, pochopitelným způsobem vysvětlit principy tohoto oboru a široké možnosti její aplikace. Program byl již tradičně zakončen oblíbeným Klubem

**Obr. 1.** 35. ročník Českého a slovenského epileptologického sjezdu zahájil jeho předseda prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.



**Obr. 2.** V rámci odborného programu sjezdu byly předány Ceny J. M. Marci MUDr. Ondřejovi Horákovi (druhý zleva) a doc. MUDr. Štefánii Aulické, Ph.D.



**Obr. 3.** První den sjezdu odborný program zakončila diskuze účastníků s Výborem ČLPE o SUDEP



**Obr. 4.** Sjezdu se účastnilo téměř 200 odborníků



epileptických záchvatů s mnoha zajímavými kazuistikami.

Sjezdy přinášejí kromě odborného programu i možnost setkání, bohatou diskuzi mezi kolegy a důležitou zpětnou vazbu.

Především tato provázanost mezi epileptology z ambulancí, větších nemocnic a specializovaných center je pro obor nesmírně důležitá a jsem rád, že epileptologické kongresy k ní příkladně přispívají.

Chtěl bych jménem svým i jménem ostatních účastníků poděkovat organizátorům i přednášejícím za uspořádání této mimořádné a přínosné akce. Ať i budoucí ročníky probíhají v podobném duchu.

Děkujeme generálním partnerům sjezdu  Angelini Pharma  ucb Inspired by patients. Driven by science. i všem partnerům, kteří se podíleli na podpoře této akce.

MĚJTE SE V NOVÉM  
ROCE TAK HEZKY JAKO  
NAŠI MAZLIČCI

 SOLEN

PF 2024



## Poděkování za spolupráci

Rádi bychom z redakce v tomto předvánočním čase vyjádřili velké poděkování všem, kteří se podílí na vzniku časopisů vydavatelství SOLEN, i těm, bez jejichž zájmu by nebylo proč je vydávat.

Děkujeme **redakční radě** za cenné rady, připomínky a pomoc při skládání témat do edičních plánů i při tvorbě jednotlivých čísel tak, aby byly pro čtenáře vždy přínosem.

Děkujeme všem **autorům**, kteří našli energii a čas ve svých i tak nabitých harmonogramech a odeslali do redakce články z oblasti své odbornosti, a naplnili tak rubriky od článků přehledových, přes mezioborové přehledy, zajímavé kazuistiky, farmakologické profily, až po dobré rady a krátká sdělení.

Děkujeme **recenzentům**, bez nichž by nebylo možné udržovat odbornou kvalitu časopisu. Ač jsou na první pohled „neviditelní“, jejich práce se odráží v každém zveřejněném článku.

A v neposlední řadě patří velké díky našim **čtenářům**. Za jejich stálou přízeň, a to nejen v tomto roce, který se chýlí ke konci. Velké počty předplatitelů jsou pro nás známkou toho, že se naše časopisy líbí a naše práce má smysl.

Doufáme, že i v tom následujícím roce budete naše časopisy číst a nacházet v nich důležité informace pro svou práci, přispívat svými články, recenzemi či jakýmikoli podněty. Jen díky vám se stále posouváme vpřed.

Vaše redakce

# Zpráva z 69. českého a slovenského sjezdu klinické neurofyziologie

**doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.**

1. neurologická klinika FN u sv. Anny, Brno

V termínu od 9. do 10. 11. 2023 přivítalo Brno 69. český a slovenský sjezd klinické neurofyziologie, který se konal současně s 35. českým a slovenským epileptologickým sjezdem.

Sjezd byl slavnostně zahájen prof. MUDr. Milanem Brázdilem, Ph.D., hlavním organizátorem kongresu, a prof. MUDr. Martinem Barešem, Ph.D., rektorem Masarykovy univerzity. V úvodu sjezdu byly předány ceny za nejlepší publikace v oboru klinické neurofyziologie. Konkrétně se jednalo o cenu České společnosti pro klinickou neurofyziologii, která byla udělena MUDr. Ostrému a kolektivu za práci zabývající intraoperačnímu neurofyziologickému monitorování během urgentní operace vnitřní karotidy (název práce v anglickém jazyce: „Intraoperative neurophysiological monitoring during urgent surgical extracranial internal carotid arter recanalization“). Další cena byla udělena sekci HuBraM, byla oceněna publikace Ing. Kovářové, která se věnovala funkční magnetické rezonanci (název práce v anglickém jazyce: „Contribution of the multi-echo approach in accelerated functional magnetic resonance imaging multiband acqu-

**Obr. 1.** Letošní Český a slovenský sjezd klinické neurofyziologie zahájili jeho předseda prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D. (vlevo), a prof. MUDr. Martin Bareš, Ph.D., rektor Masarykovy univerzity v Brně



isition“). Následovala Amblerova přednáška, kterou přednesl prof. Ing. Jan Kremláček, soustředila se na elektrofyziologický obraz zrakové percepce pohybu.

Po této úvodní sekci následoval odborný program, v jehož průběhu byly prezentovány vědecké příspěvky věnující se oblasti klinické neurofyziologie.

První den sjezdu se konala sekce HuBraM, po níž následovala EMG sekce. V rámci této EMG sekce byla prezentována aktuální elektrofyziologická diagnostická kritéria nejvýznamnějších neuromuskulárních onemocnění. Zazněly zde přednášky MUDr. Mazance a doc. MUDr. Ehlera, po kterých následovaly přednášky z Neuromuskulárního centra Fakultní nemocnice Brno Bohunice. Tyto přednášky byly prezentovány prof. MUDr. Bednaříkem, prof. MUDr. Adamovou a doc. MUDr. Vlčkovou. První den sjezdu byl zakončen sekci věnující se neurostimulačním metodám.

Druhý den sjezdu byl zahájen sekci Varia, do které byly zařazeny přednášky týkající se různých elektrofyziologických metod (evokovaných potenciálu, EMG, USG vyšetření

**Obr. 2.** MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D. (vpravo), převzal z rukou předsedy Sjezdu cenu České společnosti pro klinickou neurofyziologii

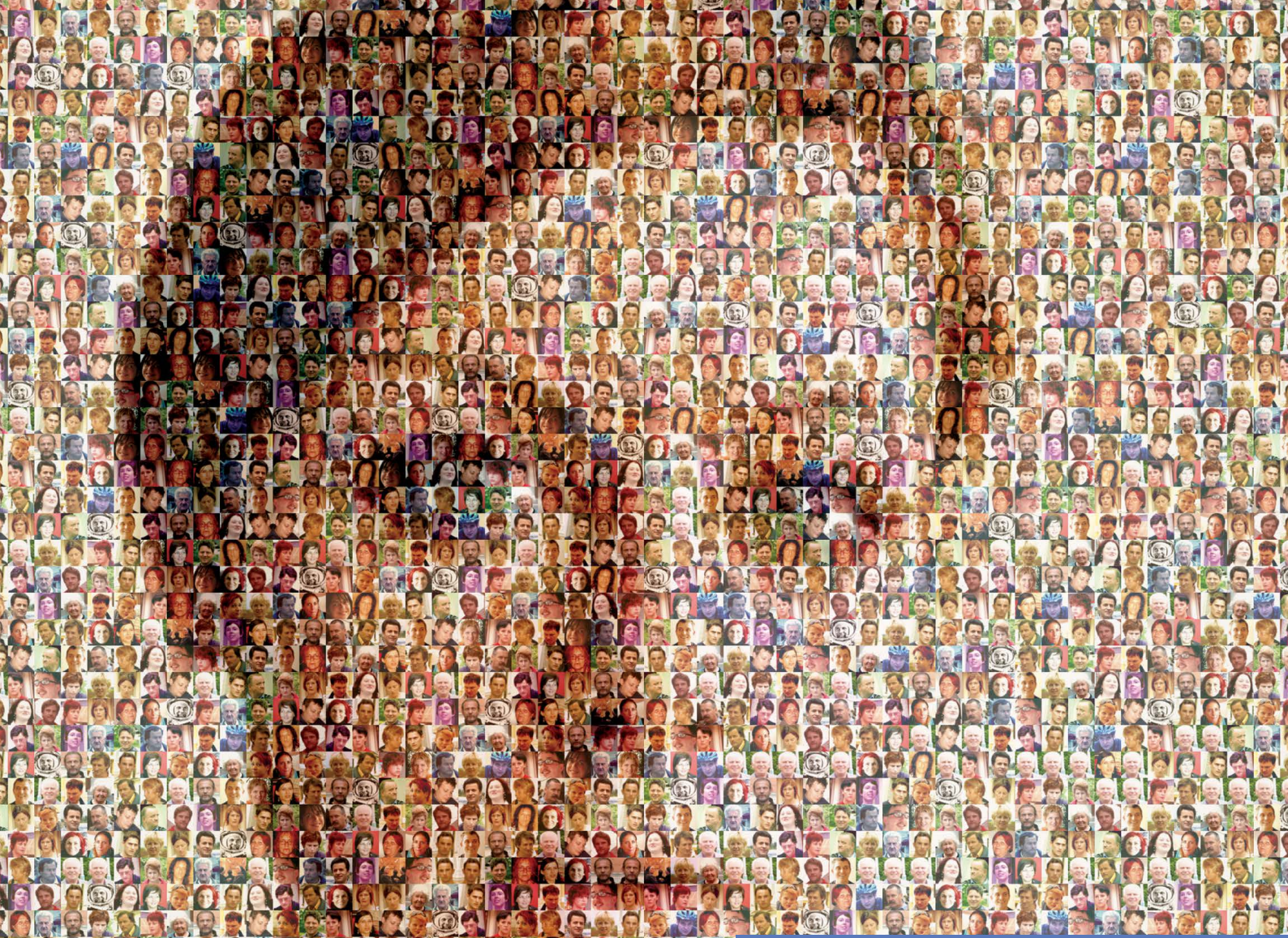


periferních nervů) a neurovědní přednášky. Konkrétně se jednalo o příspěvky týkající se prenatální expozici alkoholu a jeho dopadu na mladé dospělé a vlivu bariatrické chirurgie na depresi a kognici. Neurofyziologický sjezd byl zakončen sekci s EEG problematikou. V rámci tohoto posledního bloku zazněly přednášky hodnotící výsledky video EEG monitorace, mikrostavovou EEG analýzu a několik dalších.

V rámci 69. českého a slovenského sjezdu klinické neurofyziologie probíhalo rovněž několik škol, na kterých byla hojná účast posluchačů, konkrétně se jednalo o školy EMG a evokovaných potenciál, které probíhaly ve čtvrtek, a školu EEG, která probíhala v pátek. Součástí sjezdu byla rovněž i posterová sekce.

**Obr. 3.** Cenu HuBraM za nejlepší publikaci získala Ing. Anežka Kovářová





# OLWEXYA<sup>®</sup>

venlafaxinum

tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním 75 mg a 150 mg

## PRO VŠECHNY TVÁŘE DEPRESE A ÚZKOSTI

### OLWEXYA

#### Zkrácená informace o přípravku

**Název přípravku:** Olwexya 75 mg, Olwexya 150 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním. **Složení:** 1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje venlafaxinum 75 mg nebo 150 mg ve formě venlafaxini hydrochlorid. **Indikace:** Léčba depresivních epizod. K prevenci recidivy depresivních epizod. Léčba generalizované úzkostné poruchy. Léčba sociální úzkostné poruchy. Léčba panické poruchy s agorafobií nebo bez ní. **Dávkování a způsob podání:** Depresivní epizody: Léčba by měla být zahájena dávkou 75 mg 1x denně. Pacientům, kteří neodpovídají na zahajovací dávku 75 mg/den lze dávku zvýšit až na maximální dávku 375 mg/den. Zvyšování dávek má být provedeno v intervalech 2 týdnů nebo delších pouze po klinickém vyhodnocení. V klinicky odůvodněných případech lze dávky zvyšovat v častějších intervalech, které však nemají být kratší než 4 dny. Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka. Pacienti mají být léčeni obvykle několik měsíců nebo déle. Dlouhodobější léčení může být vhodné jako prevence recidivy depresivních epizod (MDE). Ve většině případů je doporučená dávka pro prevenci recidivy MDE stejná jako dávka užívaná k léčení stávající epizody. Podávání antidepressivních léčivých přípravků má pokračovat nejméně ještě 6 měsíců po dosažení remise. Generalizovaná úzkostná porucha: Léčba by měla být zahájena dávkou 75 mg 1x denně. Pacientům nereagujícím na iniciační dávku 75 mg/den může být dávka zvýšena až na maximálně 225 mg/den. Zvyšování dávek se má provádět v intervalech 2 nebo více týdnů až po klinickém vyhodnocení. Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka. Pacienti mají být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Sociální úzkostná porucha: Léčba by měla být zahájena dávkou 75 mg 1x denně. Není prokázáno, že by vyšší dávky měly další léčebný přínos. Avšak u jednotlivých pacientů nereagujících na iniciační dávku 75 mg/den je možné zvýšení dávky až na maximálně 225 mg/den. Zvyšování dávek se má provádět v intervalech 2 nebo více týdnů až po klinickém vyhodnocení. Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka. Pacienti by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Panická porucha: Doporučená dávka je 37,5 mg/den užívanou po dobu 7 dnů, poté by měla být zvýšena na 75 mg/den. Pacientům nereagujícím na dávku 75 mg/den může být dávka zvýšena až na maximálně 225 mg/den. Zvyšování dávek se má provádět v intervalech 2 nebo více týdnů až po klinickém vyhodnocení. Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka. Pacienti by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Úprava dávek u starších pacientů není nutná, ale je třeba postupovat s opatrností. Podávání dětem a dospívajícím se nedoporučuje. U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater je obecně vhodné zvažovat snížení dávky o 50 %. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se má uvažovat o snížení dávky o více než 50 %. U pacientů, kteří vyžadují hemodialýzu a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR <30 ml/min) by měla být dávka snížena o 50 %. Dávky mají být při ukončení postupně snižovány po dobu minimálně 1 až 2 týdnů, aby se snížilo riziko reakce z vysazení. Doporučuje se užívat s jídlem každý den přibližně ve stejnou dobu. Tobolky se musí polknout celé, zapít tekutinou a nesmí se drolit, dřít, žvýkat ani rozpouštět. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Souběžné podávání ireverzibilních MAO inhibitorů, pro mozký výsyt serotoninového syndromu. Podávání venlafaxinu nesmí být zahájeno dříve než 14 dní od ukončení léby ireverzibilními MAO. Podávání venlafaxinu musí být ukončeno minimálně 7 dní před zahájením léby ireverzibilními MAO. **Zvláštní upozornění:** Pacienti mají být poučeni, aby nekonsumovali alkohol vzhledem k jeho účinkům na CNS. Venlafaxin má být předepisován v co nejmenších množstvích v souladu se správnými léčebnými postupy, aby se snížilo riziko předávkování; to bylo hlavně v kombinaci s alkoholem nebo jinými léky, a to včetně případů s fatálními následky. Závažné příznaky otravy se mohou vyskytnout u dospělých po požití přibližně 3 gramů venlafaxinu. Závažná otrava může vyžadovat neodkladnou komplexní léčbu a monitorování. Proto se v případě suspektního předávkování venlafaxinem doporučuje okamžitě kontaktovat toxikologické informační středisko. Deprese a další psychiatrická onemocnění jsou spojená se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebeopakování a sebevraždy. Pacienti by měli být pečlivě monitorováni, dokud se neobjeví významná remise. V průběhu léby venlafaxinem může dojít k rozvoji serotoninového syndromu. Opatrné dávkování a pravidelné kontroly je třeba v následujících případech: glaukom s úzkým úhlem, zvýšený nitrooční tlak, nízký nebo vysoký krevní tlak, zvýšená srdeční frekvence, nedávný infarkt myokardu, závažné srdeční

arytmie, křeče a agresivita v anamnéze, pacienti s bipolární poruchou v osobní nebo rodinné anamnéze. Může se vyskytnout hyponatrémie a/nebo syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), dále může být zvýšené riziko krvácení do kůže a sliznic, včetně gastrointestinální hemoragie. Při dlouhodobé léčbě je třeba pamatovat na měření hladiny cholesterolu v séru. Souběžné podávání s látkami snižující tělesnou hmotnost se nedoporučuje. Užívání venlafaxinu bylo spojeno s rozvojem akatie. U pacientů s diabetem může venlafaxin pozměnit glykemickou kontrolu. Přípravek obsahuje sacharosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharoso-izomaltázové deficiencí by neměli tento přípravek užívat. **Interakce:** Inhibitory MAO, triptany, SSRI, SNRI, tricyklická antidepressiva, opioidy, amfetaminy, lithium, sibutramin, tramadol, trezalka, tečková, buprenorfin, etanol, inhibitory CYP3A4 (např. atazanavir, klarithromycin, indinavir, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, neflavin, ritonavir, sachinavir, telithromycin), diazepam, imipramin, haloperidol, risperidon, metoprolol, indinavir, perorální kontraceptiva. **Těhotenství a kojení:** Venlafaxin může být podáván těhotným ženám pouze v případě, kdy očekávané přínosy převažují nad možným rizikem. Observační údaje naznačují zvýšené riziko (méně než dvojnásobné) poporodního krvácení po expozici SSRI/SNRI během posledního měsíce před porodem. Přípravek může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze novorozenců. Venlafaxin a jeho aktivní metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka. Nelze vyloučit riziko nežádoucích účinků u kojících dětí. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek může snížit schopnost úsudku, myšlení a ovlivnit motorické schopnosti. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky jsou: nespavost, bolest hlavy, závrat, sedace, nevolnost, sucho v ústech, zácpa, hyperhidróza (včetně nočního pocení). **Doba použitelnosti a uchování:** 5 let. Přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Balení:** 28 a 30 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním.

#### Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

Datum registrace: 21. 3. 2007. Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: Olwexya 75 mg/30/195/07-C, Olwexya 150 mg/30/196/07-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Nepřetřítá veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz/cz/levica-a-jine-produkty

Krka ČR, s.r.o.  
Sokolovská 192/79  
186 00 Praha 8 – Karlín  
Tel. +420 221 115 115  
www.krka.cz

Sil. Med. 12/2023, Czech Republic, 2023 I-U-44-51



# ZESÍLENÁ OCHRANA

## PROTI NEKONTROLOVANÝM FOKÁLNÍM ZÁCHVATŮM<sup>1</sup>

### ◦ BEZPRECEDENTNÍ ÚČINNOST

Mimořádně vysoký podíl  
pacientů s nekontrolovanými  
fokálními záchvaty léčených  
ONTOZRY® dosahuje  
bezzáchvatovosti.<sup>2,3,4</sup>

**ONTOZRY®**  
cenobamát

#### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

▼ Ontozry 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg

**S:** Cenobamatum 12,5 mg v jedné tableti, cenobamatum 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg v jedné potahované tableti. **I:** Přídatná léčba fokálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých pacientů s epilepsií bez adekvátní kontroly navzdory předchozí léčbě nejméně 2 antiepileptiky. **KI:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Vrozený syndrom krátkého QT. **ZU:** Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky sebevražedných myšlenek a chování a pokud se u nich objeví, mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc. Při zahájení podávání cenobamátu ve vyšších dávkách a při rychlém zvyšování dávek byla hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), která může být život ohrožující nebo fatální. V okamžiku předepisování přípravku mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích DRESS (např. horečka, vyrážka spojená s postižením dalších orgánových systémů, lymfadenopatie, abnormální jaterní testy a eozinofilie) a mají být pečlivě sledováni s ohledem na kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, cenobamát má být okamžitě vysazen a má být zvážena alternativní léčba. Při podávání cenobamátu bylo pozorováno zkrácení intervalu QTcF závislé na dávce. Lékaři mají postupovat s opatrností při předepisování cenobamátu v kombinaci s jinými léčivými přípravky, u kterých se ví, že zkracují interval QT. Cenobamát nesmí být používán u pacientů s vrozeným syndromem krátkého QT. Obsahuje laktózu. **NU:** Velmi časté (≥ 1/10): somnolence, únava, sedace a hypersomie, závrať, vertigo, porucha rovnováhy, ataxie, porucha chůze a abnormální koordinace, bolest hlavy. Časté (≥ 1/100 až < 1/10): stav zmatenosti, podrážděnost, dysartrie, nystagmus, afázie, porucha paměti, diplopie, rozmazané vidění, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, sucho v ústech, vyrážka, erytematózní vyrážka, vyrážka na kůži celého těla, makulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, morbilliformní vyrážka, papulózní vyrážka, svědění vyrážka a zvýšení jaterních enzymů. **IT:** Současné užívání cenobamátu s jinými látkami tlumícími CNS (př. alkohol, barbituráty a benzodiazepiny) může zvyšovat riziko neurologických nežádoucích účinků. Při souběžném podávání cenobamátu s fenytoinem nebo fenobarbitalem není nutná úprava dávky cenobamátu, na základě individuální odpovědi během titrace cenobamátu však může být nutné snížit dávku fenytoinu nebo fenobarbitalu. Při souběžném podávání cenobamátu a klobazamu není nutná úprava dávky cenobamátu, může být ale nutné snížit dávku klobazamu. Souběžné podávání cenobamátu s lamotriginem nemělo žádný vliv na expozice cenobamátu, ale vedlo k poklesům koncentrací lamotriginu v závislosti na dávce. Při souběžném podávání s lamotriginem může být potřeba vyšších dávek cenobamátu (200–400 mg/den) pro udržení účinnosti. Při souběžném podávání cenobamátu s karbamazepinem, kyselinou valproovou, lakosamidem, levetiracetamem nebo oxkarbazepinem nejsou nutné úpravy dávkování. Cenobamát vykazoval na dávce závislou indukci CYP3A4 a snížení expozice [AUC] substrátu CYP3A4 u zdravých subjektů. Může být proto snížena účinnost hormonální antikoncepce při souběžném podávání s cenobamátem. Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné zvýšit dávky léků metabolizovaných pomocí CYP3A4 (př. midazolam). Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné zvýšit dávky léků metabolizovaných pomocí CYP2B6 (př. bupropion). Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné snížit dávky léků metabolizovaných pomocí CYP2C19 (př. omeprazol). Cenobamát inhibuje transportér OAT3 zapojený do eliminace např. baricitinibu, cefakloru, empagliflozinu, penicilínu G, ritobegronu a sitagliptinu. Proto může souběžné podávání cenobamátu a léčivých přípravků transportovaných OAT3 vést k vyšší expozici těmito léčivými přípravky. **TL:** Podávání cenobamátu se u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Ontozry lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu cenobamátem. Ženy, které mohou otěhotnět, mají používat účinné antikoncepční metody během léčby cenobamátem a ještě 4 týdny po ukončení léčby. Kojení má být během léčby přípravkem Ontozry přerušeno. **D:** Doporučená počáteční dávka cenobamátu je 12,5 mg denně, s postupnou titrací na doporučenou cílovou dávku 200 mg denně. Na základě klinické odpovědi může být dávka zvýšena na maximálně 400 mg denně. Doporučené titrační schéma je 12,5 mg 1. a 2. týden, 25 mg 3. a 4. týden, 50 mg 5. a 6. týden, 100 mg 7. a 8. týden, 150 mg 9. a 10. týden, cílová dávka 200 mg 11. a 12. týden. V případě nedosažení optimální kontroly záchvatů lze zvyšovat dávku nad 200 mg v krocích po 50 mg/den každé dva týdny až do maximální denní dávky 400 mg. **DRR:** Angelini Pharma S.p.A, Viale Amelia 70, 00181, Rome – Itálie. **Reg.č.:** Ontozry 12,5mg+25mg: EU/1/21/1530/001, Ontozry 50 mg: EU/1/21/1530/003, Ontozry 100 mg: EU/1/21/1530/006, Ontozry 150 mg: EU/1/21/1530/009, Ontozry 200 mg: EU/1/21/1530/012. **Uchovávání:** Nevýžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Datum poslední revize textu SPC:** 27. 6. 2023. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

#### Reference:

1. Aktuální SPC přípravku ONTOZRY.
2. Specchio N et al. Int J Mol Sci 2021; 22(17): 9339.
3. Krauss GL et al. Lancet Neurol. 2020;19(1):38–48 (incl. Supplementary Appendix).
4. Halford JJ, Edwards JC. Acta Neurol Scand. 2020 Aug;142(2):91–107.

 **Angelini  
Pharma**

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.,  
Palachovo náměstí 5, 625 00 Brno, www.angelinipharma.cz

 **HARMONIAMENTIS**

www.harmoniamentis.cz

