

Neurologie pro praxi

2025

2

www.solen.cz | www.neurologiepropraxi.cz | ISSN 1213-1814 | Ročník 26 | 2025

HLAVNÍ TÉMA – SMRT MOZKU

História definovania a stanovenia smrti

Diagnostika smrti mozgu v Českej a Slovenskej republike a jej predpoklady a kontraindikácie

Klinické stanovení smrti mozku – metodika neurologického vyšetření a apnoického testu

Elektrofyzilogická vyšetření potvrzující smrt mozku

Diagnóza smrti mozgu a úloha zobrazovacích metód

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Nový pohľad na liečbu generalizovanej myasténie gravis

Prodromální Parkinsonova nemoc – posun diagnózy před vznik motorických příznaků

Vztah bolesti hlavy a spánku

Kyselá jablčičko: Chyby v elektroencefalografii (EEG)

Potenciál využití umělé inteligence v diagnostice a léčbě neurologických onemocnění

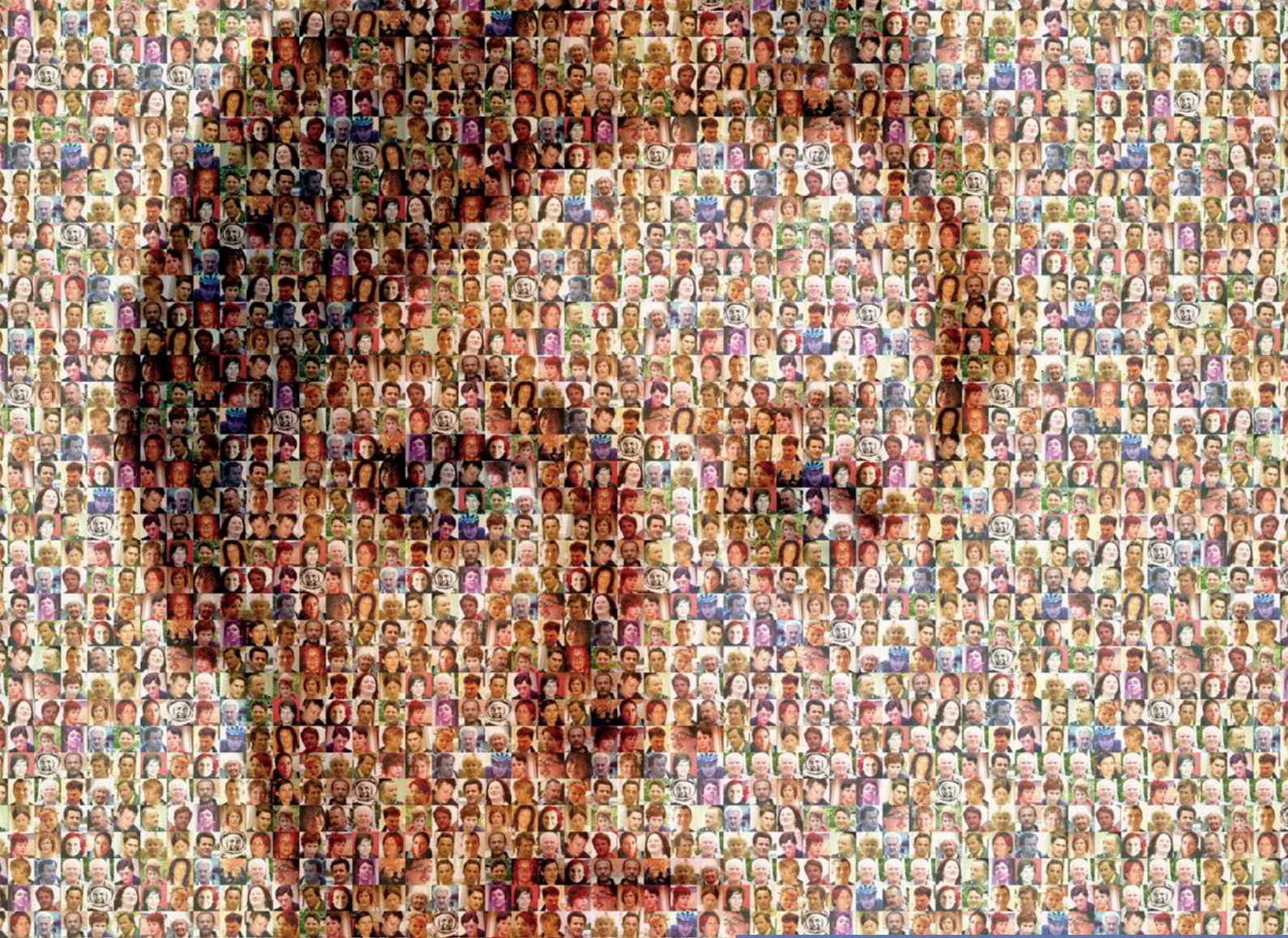
Z POMEZÍ NEUROLOGIE

Modifikovatelné rizikové faktory demence

SDĚLENÍ Z PRAXE

Spinální svalová atrofie a její diferenciální diagnostika.

Kazuistika pacienta a jeho cesta za diagnózou



OLWEXYA[®]

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 hydrochloridu. **Indikace:** Léčba depresivních epizod. K prevenci recidivy depresivních epizod. Léčba generalizované 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 užívaná 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 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 ukončování 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 polykat celé, zapít tekutinou a nesmí se dít, dřít, žvýkat ani rozpouštět. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Souběžné podávání ireverzibilních MAO inhibitorů, pro možný výskyt 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 a kvůli možnému klinickému zhoršení psychiatrických poruch a kvůli možným nežádoucím interakcím s venlafaxinem včetně tlumivých účinků na CNS. Venlafaxin má být předepisován v co nejmenších množstvích v souladu se správným léčebným postupem, aby se snížilo riziko předávkování; to bylo hlášeno 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 suspektivního předávkování venlafaxinem doporučuje okamžitě kontaktovat toxikologické informační středisko. Deprese a další psychiatrická onemocnění jsou spojená se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebeškození 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 nepříměrné 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 fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo sacharoso-izomaltázové deficiencí by neměli tento přípravek užívat. **Interakce:** Inhibitory MAO, triptany, SSRI, SNRI, tricyklická antidepressiva, opioidy, amfetaminy, lithium, sibutramin, tramadol, třezalka tečkovaná, buprenorfin, etanol, inhibitory CYP3A4 (např. atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nefinavir, 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:** 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. Nepřetržitá veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz/cz/lecia-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. 4/2025, Czech Republic, 2025 I-U-A4-23



Neurologie pro praxi

Ročník 26, 2025, číslo 2

Hlavní editor

prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

**Koordinující editor
(Česká republika)**

prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

**Koordinující editor
(Slovenská republika)**

prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO

Neurologická klinika JLF UK a UN Martin

Redakce

prof. MUDr. Blanka Adamová, Ph.D.

Neurologická klinika FN Brno

prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., FRCP

1. neurologická klinika LF MU a FN

u sv. Anny Brno

MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

doc. MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D.

Neurologické oddělení Nemocnice

České Budějovice

MUDr. Pavel Rössner, Ph.D.

1. neurologická klinika LF MU a FN

u sv. Anny Brno

prof. MUDr. Štefan Sivák, PhD.

Neurologická klinika JLF UK a UN Martin

prof. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.

Neurologická klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD.

1. neurologická klinika LF UK a UN Bratislava

**Zakladatel časopisu /
zakládající předseda redakční rady**

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.,

FCMA, FEAN, FANA

1. neurologická klinika LF MU a FN

u sv. Anny Brno

Výkonná redaktorka

Mgr. Zdeňka Bartáková

Solen Olomouc

Redakční rada:

doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.

1. neurologická klinika LF MU a FN

u sv. Anny Brno

prof. MUDr. Michal Bar, Ph.D., FESO

Neurologická klinika LF OU a FN Ostrava

doc. MUDr. Hana Brožová, Ph.D.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

MUDr. Štěpánka Brušáková, Ph.D., MBA

Neurologické oddělení Masarykova nemocnice

Ústí nad Labem

doc. MUDr. Tomáš Dorňák, Ph.D.

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN

Neurologická klinika FZS UP

a Nemocnice Pardubice

prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc.,

FESO, FEAN

Neurologická klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

prof. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

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

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

doc. MUDr. Ema Kantorová, PhD.

Neurologická klinika JLF UK a UN Martin

prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA

Neurologická klinika 3. LF UK a FTN Praha

prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

MUDr. Ján Necpál, PhD.

Neurologické oddelenie Nemocnice Zvolen

doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Andrea Petrovičová, PhD.

Neurologická klinika FN Nitra

prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D., FEAN

1. neurologická klinika LF MU a FN

u sv. Anny Brno

prof. MUDr. Jan Roth, CSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.

Neurologická klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

doc. MUDr. Pavel Šiarnik, PhD.

1. neurologická klinika LF UK a UN Bratislava

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

prof. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc., MHA, FEAN

Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV Praha

doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

MUDr. Marta Vachová

Neurologické oddělení Nemocnice Teplice

prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.

Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Ing. MUDr. David Zeman, Ph.D.

Ústav laboratorní diagnostiky, Oddělení klinické

biochemie LF OU a FN Ostrava

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, Lucie Šilberská

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 Čechoslovaca.

Články prochází dvojitou 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

krátiť či stylisticky upravovat.

Na otištění rukopisu není právní nárok.

**Předplatné šesti čísel časopisu
včetně supplement na rok 2025.**

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

SR: tištěná 36€, elektronická 24€.

Objednávky na**www.solen.cz**

predplatne@solen.cz

nebo 585 204 335.

**Objednávky na****www.solen.sk**

predplatne@solen.sk

nebo (00421) 252 632 409.



HLAVNÍ TÉMA – SMRT MOZKU

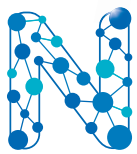
- 95** doc. MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D., prof. MUDr. Štefan Sivák, PhD. – editoři hlavního tématu
Smrt mozku
- 97** prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO, prof. MUDr. Štefan Sivák, PhD.
História definovania a stanovenia smrti
- 103** prof. MUDr. Štefan Sivák, PhD., doc. MUDr. Eva Pokorná, CSc., CETC, doc. MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D., MUDr. Petr Hollý, MUDr. Denisa Osinová, PhD., doc. MUDr. Juraj Miklušica, PhD., prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO
Diagnostika smrti mozgu v Českej a Slovenskej republike a jej predpoklady a kontraindikácie
- 109** MUDr. Petr Hollý, MUDr. Zdeněk Kunáš, doc. MUDr. Eva Pokorná, CSc., prof. MUDr. Štefan Sivák, PhD., MUDr. Denisa Osinová, doc. MUDr. Juraj Miklušica, PhD., doc. MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D.
Klinické stanovení smrti mozku – metodika neurologického vyšetření a ponoického testu
- 117** doc. MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D., doc. MUDr. Irena Holečková, Ph.D., prof. MUDr. Štefan Sivák, PhD., prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO, doc. MUDr. Vladimír Nosál, PhD., FESO, prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA
Elektrofyzilogická vyšetření potvrzující smrt mozku
- 122** MUDr. Martin Vorčák, Ph.D., MUDr. Hubert Poláček, PhD., MUDr. Zuzana Gešvandtner Trabalková, MPH, MUDr. Daniel Evin, PhD., MUDr. Martin Števík, PhD., doc. MUDr. Kamil Zeleňák, PhD., FCIRSE
Diagnóza smrti mozgu a úloha zobrazovacích metód

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 129** MUDr. Ivan Martinka, PhD.
Nový pohľad na liečbu generalizovanej myastenie gravis
- 135** doc. MUDr. Petr Dušek, Ph.D.
Prodromální Parkinsonova nemoc – posun diagnózy před vznik motorických příznaků
- 142** MUDr. Petra Migal'ová
Vztah bolesti hlavy a spánku
- 147** doc. MUDr. Zdeněk Vojtěch, Ph.D.
Kyselá jablčko: Chyby v elektroencefalografii (EEG)
- 154** prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D.
Potenciál využití umělé inteligence v diagnostice a léčbě neurologických onemocnění

Neurologie pro praxi
www.neurologiepropraxi.cz





NEUROBION®

Život se zdravějšími nervy



NEUROBION®

k prevenci a léčbě deficitu vitaminů B1, B6 a B12, který se může projevovat poruchami citlivosti a brněním v rukou a nohou.*
Léčí častou příčinu těchto příznaků.**



Jen 1 tableta denně.



*Způsobené nedostatkem vitaminů B1, B6 a B12. **Nedostatek vitaminů B1, B6 a B12

Neurobion 100 mg / 50 mg / 1 mg potahované tablety. Složení: 1 potahovaná tableta obsahuje 100 mg thiamini-nitratu, 50 mg pyridoxini-hydrochloridu a 1 mg kyanocobalaminu. **Indikace:** U dospělých k prevenci a léčbě deficitu vitaminů B1, B6 a B12, který může vést ke smíšené senzorio-motorické polyneuropatii při nedostatečném příjmu, narušení absorpce, zvýšené ztrátě/požadavku na tyto vitaminy. **Dávování:** 1 tableta denně, polknout celou, s jídlem nebo po jídle. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé nebo pomocné látky; děti a dospívající do 18 let. **Interakce:** Vitamin B6 může snižovat účinek L-DOPA; inhibitory DOPA-dekarboxylázy (karbidopa, benserazid) mohou vést k depleci vitaminu B6; antagonisté pyridoxinu (isoniazid, cykloserin, penicilamin, hydralazin) mohou snížit účinnost vitaminu B6; dlouhodobé užívání klíčkových diuretik (furosemid) může snížit sérové hladiny vitaminu B1 a B6. Alkohol snižuje absorpci a reabsorpci vitaminu B1 (thiaminu). **Fertilita:** žádné studie; **těhotenství:** riziko není známé, je třeba zvážit poměr přínosů a rizik; **kojení:** vitaminy B1, B6 i B12 jsou vylučovány do mateřského mléka, rizika předávování pro novorozence a kojení nejsou známa, je třeba zvážit poměr přínosů a rizik. **Nežádoucí účinky:** Poruchy imunitního systému (pocení, tachykardie a kožní reakce); bolesti hlavy; gastrointestinální poruchy; poruchy ledvin a močových cest (chromaturie – odezní po vysazení přípravku). Frekvence nejsou známy. **Předávování:** Literárně popsané neuropatie po dlouhodobém příjmu (6 a více měsíců) více než 50 mg vitaminu B6, zlepšují se po vysazení. **Druh obalu:** PVC blistr zakrytý hliníkovou fólií, 30 tablet. **Podmínky uchování:** žádné zvláštní. **Držitel rozhodnutí o registraci:** P&G Health Germany GmbH, Sulzbacher Strasse 40, 65824 Schwalbach am Taunus, Německo. **Registrační číslo:** 86/492/18-C. **Datum poslední revize textu:** 18.12.2023. Volně prodejný léčivý přípravek. Není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přečtěte si prosím úplnou informaci o přípravku, kterou poskytneme na adrese společnosti Procter & Gamble Czech Republic s.r.o., Ottova 402, 269 01 Rakovník.

MAT-CZ-NEUROBION-23-000022

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

- 163** RNDr. Mgr. Kateřina Veverová, Ph.D., MUDr. Julie Martínková Nováková, MUDr. Juraj Sečník, Ph.D., MUDr. Jakub Šteiner, MUDr. Simona Karamazovová, Mgr. Zuzana Chmátalová, Ph.D., MUDr. Ondřej Lerch, Ph.D.
Modifikovatelné rizikové faktory demence

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 169** MUDr. Olesja Parmová, Ph.D.
Spinální svalová atrofie a její diferenciální diagnostika. Kazuistika pacienta a jeho cesta za diagnózou



FACEBOOK

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>
[@SolenMedicalEducation](#)



X

<https://twitter.com/MedicalSolen>
[@MedicalSolen](#)



LINKEDIN

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>
[#solenmedicaleducation](#)

- » ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**
 - » **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH
 - » UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**
 - » **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY
 - » INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH
 - » NOVINKY V **E-SHOPU**
- ... a mnoho dalšího

... **nenechte si ujít aktuální informace**
o možnostech medicínského vzdělávání

Smrt mozku

doc. MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D.^{1,2}, prof. MUDr. Štefan Sivák, PhD.³ – editoři hlavního tématu

¹Neurologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s., České Budějovice

²Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK v Praze a ÚVN – VFN, Praha

³Neurologická klinika JLF UK a UNM, Martin

Ve vydání časopisu *Neurologie pro praxi*, které se Vám dostává do ruky, bude řeč o diagnóze smrti dle neurologických kritérií, v originále: „brain death/death by neurologic criteria“ (BD/DNC).

Je velmi obtížné si v medicíně představit test, vyšetření, které není zatíženo falešnou pozitivitou, resp. negativitou. Diagnostika smrti mozku je natolik specifickou klinickou situací, kde falešně pozitivní výsledek není přípustný. Tzn. nesmí být prohlášen za mrtvého pacient, u kterého smrt skutečně nenastala. Historie důležitosti dodržení této podmínky pouze potvrzuje.

„Smrt člověka je prirodzená súčasť kolobeihu života, finálna fáza bytia“ – takto začíná článok o mozgovej smrti od bratislavských autorov z roku 2015 v hlavnej téme *Neurológie pre prax* (Martinková et al., 2015). Za tých 10 rokov sa legislatívny rámec diagnostiky mozgovej smrti v Českej a Slovenskej republike výraznejšie nezmenil. To, čo sa však za tých 10 rokov zmenilo, je šírka vedeckého poznania, o ktoré sa môže zainteresovaný klinik oprieť počas celého procesu diagnostiky mozgovej smrti (BD – brain death) alebo diagnostiky smrti podľa neurologických kritérií (DNC – death by neurologic criteria).

Preto sme si so spoluautormi dali za cieľ priniesť v hlavnej téme predkladaného čísla najnovšie poznatky týkajúce sa medicínskej diagnostiky mozgovej smrti.

Stanovení smrti mozku je především diagnóza klinická. Způsob klinického neurologického vyšetření i interpretace klinického nálezu mají být shodné bez ohledu na to, kým bylo vyšetření provedeno.

Avšak legislativa spojená zejména s dárcovským programem se regionálně liší, ačkoliv jinak národy k sobě mohou mít velice blízko. Značná míra odlišnosti je v potřebě pomocných „potvrzujících vyšetření“. Pro potvrzující vyšetření platí stejná podmínka, jako pro vyšetření klinické. Proto metodika provedení i hodnocení musí být standardizovaná a jednotná.

V úvodnom článku uvádzame problematiku definovania a stanovovania smrti jedinca do širšieho historického kontextu – od novoveku až po súčasnosť. V druhom článku popisujeme právny rámec a samotný postup diagnostiky mozgovej smrti v Českej a Slovenskej republike, ako aj ich vzájomné porovnanie. Súčasťou článku je aj diskusia o úvodných predpokladoch a kontraindikáciách diagnostiky BD/DNC. Som veľmi rád, že za českú stranu prijala spolugaranciu na článku doc. MUDr. Eva Pokorná, CSc. z Transplantcentra IKEM-u. Správna metodika klinického neurologického vyšetrenia a apnoického testu je predmetom tretieho článku MUDr. Hollého. Posledné dva články sú venované potvrdzujúcim (konfirmačným) vyšetreniam mozgovej smrti. Štvrtý článok definuje presnú metodiku evokova-

Cílem kolektivů autorů bylo přinést ucelenou informaci o podmínkách a metodice především klinické neurologické diagnostiky, a některých pomocných vyšetření. Autoři mají za to, že detailní popis s názornými ukázkami vyšetření kmenových reflexů umožní zakotvit jednotu v klinickém vyšetřování i správnost interpretace klinického nálezu. Metodicky správně provedené vyšetření by pak mělo být spolehlivou oporou pro další rozhodování kliniků.

doc. MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D.

ných potenciálov a piaty sa venuje významu, výhodám a nevýhodám jednotlivých zobrazovacích metód v diagnostike BD/DNC.

Chcel by som poďakovať spolugarantovi hlavnej témy, primárovi doc. MUDr. Svatoplukovi Ostrému, Ph.D., za spoluprácu a obohacujúce diskusie, ako aj všetkým spoluautorom za námahu, ktorú venovali príprave svojich článkov.

Prajem čitateľom, aby sa im táto vážna téma dobre čítala a aby v článkoch našli veľa zaujímavých a podnetných informácií.

LITERATÚRA

1. Martinková J, Chrastina M, Cingelová M, Valkovič P. Mozgová smrť – medicínske aspekty, legislatívne normy v Slovenskej republike. *Neurol. praxi*. 2015;16(3):140-143.

prof. MUDr. Štefan Sivák, PhD.



22.

symposium praktické neurologie

5.–6. 6. 2025
BRNO

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

MÍSTO KONÁNÍ

- **Hotel International Brno**
Husova 200/16, 602 00 Brno

PREZIDENT AKCE

- prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- od 1. 4. 2025: **2 400 Kč**
- při registraci na místě: **2 700 Kč**
- **40% sleva** pro lékaře do 35 let

POŘADATEL A KONTAKT

- Společnost SOLEN, s. r. o.,
ve spolupráci s I. neurologickou klinikou
LF MU a FN u sv. Anny Brno;
Centrem neurověd, CEITEC MU Brno
- Markéta Slezáková
721 135 146, slezakova@solen.cz

Další informace na
www.neubrno.cz

ČTVRTEK 5. 6. 2025

PROGRAM

9.00 Slavnostní zahájení

Prionová onemocnění

odborný garant prof. MUDr. Egon Kurča, PhD.

- **State of the art** – prof. MUDr. Egon Kurča, PhD.
- **Lidské prionové nemoci v ČR: 22 let zkušeností Národní referenční laboratoře pro diagnostiku lidských prionových onemocnění** – MUDr. Nikol Jankovská
- **Creutzfeldtova-Jakobova choroba v severnej části stredného Slovenska: retrospektívna analýza súborov v rokoch 2006 až 2023** – MUDr. Pavol Skáčík
- **Fenokopie Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci** – prof. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D.
- **Diskuze**

Neuropatologie

odborná garantka MUDr. Lucie Tučková

- **Současné standardy molekulárně-patologického testování nádorů centrálního nervového systému** – doc. RNDr. Markéta Kalinová, Ph.D., Mgr. Tereza Valterová
- **Novinky v diagnostické patologii nádorů hypofýzy – klinickopatologická perspektiva** – MUDr. Jiří Soukup, Ph.D.
- **Nádory mozkových plen z pohledu patologa** – MUDr. Jiří Soukup, Ph.D.
- **Klinicko-patologické korelace u pacientů s PSP: studie Mozkové banky FNOL a LF UP** – MUDr. Lucie Tučková, MUDr. Dominik Hraboš, prof. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D., prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D., doc. Mgr. Jan Bouchal, Ph.D., prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.

Markery demence

odborná garantka prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

- **Diagnostika Alzheimerovy nemoci a ostatních neurodegenerativních onemocnění pomocí biomarkerů z mozkomíšního moku a krve** – doc. MUDr. Martin Vyhnálek, Ph.D.
- **Zobrazovací a EEG biomarkery** – prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.
- **Koncept genetického testování v oblasti Alzheimerovy choroby a příbuzných demencií. Skúsenosti z jedného centra** – prof. MUDr. Stanislav Šutovský, Ph.D.
- **Neuropsychologie** – doc. Mgr. et Mgr. Tomáš Nikolaj, Ph.D.

Kontroverze

- **Vícečetná patologie („mixed pathology“) u neurodegenerativních onemocnění** – prof. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D., prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.

Soutěžní blok kazuistik

odborní garant prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D., prof. MUDr. Štefan Sivák, PhD.

- Témata budou doplněna.

18.30 Předpokládaný závěr odborného programu

WORKSHOP Status epilepticus

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

Workshop bude probíhat paralelně se čtvrtečním odpoledním odborným programem. Jeho kapacita je omezená.

- **Konvulzivní status epilepticus** – doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.
- **Nekonvulzivní status epilepticus** – MUDr. David Krýsl, Ph.D.
- **Specifika status epilepticus u dětí** – MUDr. Ondřej Horák

PÁTEK 6. 6. 2025

Neurokardiologie

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

- **Hypertenze a neurologická onemocnění** – MUDr. Petr Mikulěnka
- **Kardiomyopatie** – doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
- **Kardiovaskulární nežádoucí účinky neurologických a psychiatrických léčiv** – MUDr. Václav Boček

Pumpové systémy v terapii neurologických poruch

odborní garant prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., prof. MUDr. Egon Kurča, PhD.

- **Terapie Parkinsonovy nemoci intraduodenálními infuzemi L-DOPA** – doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.
- **Terapie parkinsonismu subkutánními pumpovými systémy** – prof. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D.
- **Terapie spasticity pomocí baclofenové pumpy** – prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA

Z historie neurologie

- **Franz Gerstenbrand (1924–2017)** – prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.

15.00 Předpokládaný závěr odborného programu.

História definovania a stanovenia smrti

prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO, prof. MUDr. Štefan Sivák, PhD.

Neurologická klinika JLF UK a UNM, Martin

Stanovenie smrti človeka je všeobecne bezproblémové a nevyžaduje špeciálne vzdelanie ani zručnosti. V malej časti prípadov ale nie je vôbec jednoduché určiť, či je osoba mŕtva alebo živá. Situáciu komplikuje aj potreba definovať čas a príčinu smrti. Autori v článku rozoberajú históriu definovania a stanovenia smrti človeka od 18. storočia (obdobie akcelerácie anatomicko-fyziologického poznania) až dodnes. Osobitný zreteľ je venovaný konceptu používanému v poslednom polstoročí, a to smrti mozgu založenej na neurologických kritériách. Zároveň zdôrazňujú, že problematika smrti je kombináciou odborne medicínskych, morálne etických, filozoficko-náboženských a legislatívne právnych aspektov spolu s emocionálnym pozadím ľudí blízkyh zomretým osobám.

Kľúčové slová: smrť mozgu, stanovenie smrti na základe neurologických kritérií, história, etika, legislatíva.

The history of defining and determining death

Determining a person's death is generally unproblematic and requires no special education or skill. In a small proportion of cases, however, it is not at all easy to determine whether a person is dead or alive. The situation is further complicated by the need to define the time and cause of death. In the article, the authors discuss the history of defining and determining the death of a person from the 18th century (a period of accelerated anatomical-physiological knowledge) until the present day. Particular attention is paid to a concept used in the last half-century, namely brain death based on neurological criteria. Also, emphasis is placed on the fact that the issue of death is a combination of professional-medical, moral-ethical, philosophical-religious, and legislative-legal aspects along with the emotional background of those who are close to the deceased ones.

Key words: brain death, determining death based on neurological criteria, history, ethics, legislation.

Úvod

Proces stanovenia smrti človeka a kontroverzie, ktoré ho sprevádzajú, bol v posledných 60 rokoch doplnený o novú kvalitatívnu cerebrálnu úroveň. Problém nespočíva ani tak v tom, čo smrť jedinca predstavuje a mŕtve telá majú svoje charakteristické črty. Vo väčšine prípadov dokážeme (aj laická verejnosť) identifikovať mŕtve osoby, ale aj mŕtve zvieratá alebo rastliny. Existuje však nezanedbateľný počet prípadov, keď nie je vôbec jasné (ani lekárom), či je osoba živá alebo mŕtva. Navyše určenie presného času úmrtia jedinca je ďalšou výzvou v tomto kontexte. Zásadný

význam majú diagnostické kritériá smrti a použité vyšetrovacie metódy. Rovnako dôležité je zabrániť chybnému stanoveniu smrti žijúcich osôb (tzv. zdanlivo mŕtvi). Smrť človeka sa stala viac komplexným fenoménom, na pochopenie ktorého už nepostačujú zdedené a naučené inštinkty.

Filozoficky poznáme dva základné princípy definovania života. Prvý predstavuje tzv. centralistickú teóriu, keď je „životná sila alebo princíp“ sústredený v jednom alebo viacerých orgánoch tela. Druhý predstavuje tzv. decentralistickú teóriu, podľa ktorej je „životný princíp“ zastúpený disperzne vo

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(2):97-102

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.086>

Článok prijat redakci: 4. 10. 2024

Článok prijat k publikaci: 2. 1. 2025

prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO

egonkurca@gmail.com

všetkých orgánoch, tkanivách a bunkách ľudského tela (Powner et Ackerman et Grenvik, 1996). V stredoveku zakazovala pitvy človeka cirkev. Pitvy zvierat ich zďaleka nemohli plnohodnotne nahradiť. Prvú učebnicu anatómie človeka napísal anatóm z Bologne Mondino dei Lucci v roku 1316 a Univerzita v Padove ju schválila ako kmeňový materiál pre štúdium humánnej anatómie (Singer, 1957). V Prahe vykonal prvú verejnú pitvu Slovak Ján Jessenius z Turčianskeho Jasena v roku 1600 (Biografický lexikón Slovenska, 2010). Lekárske vedomosti o anatómii a fyziológii človeka boli v európskych štátoch prakticky do 17. storočia výrazne obmedzené, z čoho vyplývalo skreslené (mnohokrát až mystické) chápanie smrti organizmu.

Až v 18. storočí sa začína dominantne uplatňovať tzv. kardiorespiračná definícia smrti. Trvalé zastavenie dýchania a činnosti srdca znamená smrť jedinca. Avšak vzhľadom na technické možnosti bola diskrepancia medzi teóriou a praxou – t.j. spoľahlivé vylúčenie dychovej a srdcovej činnosti bolo mnohokrát problémové, čo napr. viedlo k predčasným pohrebom (teda k pochovaniu živých osôb) (Whetstine, 2008).

Strach z pochovania živého človeka bol neskôr doplnený o informácie o odloženom oživovaní. Napríklad pstruh zahrabaný v snehu niekoľko dní (zmrazený) je schopný ožiť, keď mu je neskôr prinavrátená normálna telesná teplota. Analogické zistenia boli známe aj pri ďalších, nižších formách života (červy, slimáky). Vyvstala otázka, aký „hibernačný“ potenciál má ľudská bytosť. Boli známe aj informácie o fakiroch, ktorí dokázali mentálne ovplyvniť svoju dychovú, obehovú a metabolickú aktivitu, ako aj stav vedomia a telesnej teploty na dlhé dni a tak dosiahnuť určitý stav blízky smrti (life-in-death) s následnou plnou obnovou života. Toto všetko do určitej miery zneprehľadňovalo rozhranie medzi životom a smrťou (Pernick, 1988; Tebb et Vollum, 2014). Bezprostredné oživovanie sa týkalo aj osôb s náhlým zlyhaním vitálnych funkcií – teda klinicky mŕtvych ľudí. Podkladom bol objav priamej masáže srdca, ale aj kardiálnej elektroresuscitácie (defibrilácie) a umelej pľúcnej ventilácie. Možnosti vtedajšej reálnej medicíny a absurdné predstavy verejnosti sa v tom čase mierne premiešali, k čomu výrazne prispel aj prvý vedecko-fantastický román Frankenstein alebo moderný Prometheus od Mary Shelley

Obr. 1. Frankensteinovo monštrum – umelý človek z kultového filmu z roku 1931 podľa literárnej predlohy M. Shelley



z roku 1818 (Obr. 1). Od začiatku 20. storočia nebolo výnimočné, že pri náhlom úmrtí nasledovali pokusy o oživenie (resuscitáciu) a až potom sa konštatovala smrť.

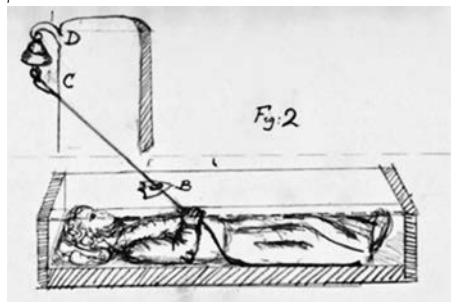
Rozvoj orgánových transplantácií v 20. storočí upriamil pozornosť na mozog, ktorý fakticky ako jediný nie je možné transplantovať. Vznikajú názory, že práve mozog je nositeľom „životného princípu“, ktorý integruje a zastrešuje činnosť všetkých ostatných orgánov a jeho funkčnosť je tým, čo oddeľuje život od smrti. Trvalý zánik činnosti celého mozgu (mozgu ako celku) spôsobuje v priebehu krátkeho času metabolický (hormonálny), obehový (osmotický) a inflamačne toxemický rozvrat organizmu s konečným zastavením srdcovej činnosti. Časový odhad hovoril o niekoľkých dňoch (najviac dvoch týždňoch) od ukončenia mozgovej činnosti (Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School, 1968). Takto začala éra tzv. smrti mozgu ako alternatívneho kritéria ku kardiorespiračnému kritériu pri definícii ľudskej smrti a predstavovala nový spôsob stanovenia smrti v období intenzívnej medicínskej starostlivosti a umelej pľúcnej ventilácie.

Diagnostické a konfirmačné testy smrti

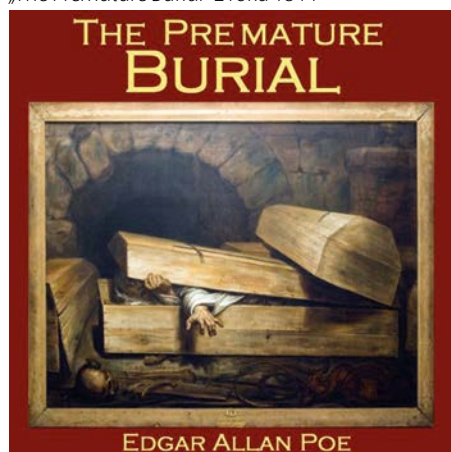
Ako už bolo povedané, zastavenie dýchania a činnosti srdca nebolo v tom období niekedy možné jednoznačne stanoviť. Preto lekárska komunita navrhla celý rad diagnostických a konfirmačných testov, ktoré mali uľahčiť potvrdenie smrti jedinca a zároveň minimalizovať možnosť omylu. Uvedieme niektoré z nich, ktoré boli datované približne do roku 1800 (Alexander, 1980; Pernick, 1988):

- testy na citlivosť (napr. vstreknutie horčice do nosa, vpichnutie dlhej ostrej ihly pod necht, popálenie kože, extrémne silný zvukový podnet),
- zrkadlo pred nos a/alebo ústa,
- tlak na očné guľu spôsobí trvalú deformáciu zrenice (Ripault),
- stmavnutie a zneprehľadnenie rohovky (Larcher),
- atonický análny zvierač,
- nádoba s vodou sa položí na brucho osoby – sleduje sa pohyb vodnej hladiny,
- injekcia amoniaku subkutánne nespôsobí viditeľnú zápalovú reakciu (Monteverde),

Obr. 2. Schéma špeciálnej bezpečnostnej rakvy podľa kazateľa Pesslera z roku 1798



Obr. 3. Hororová poviedka od Edgara Allana Poea „The Premature Burial“ z roku 1844



- zavedenie lesklej kovovej ihly do svalu nespôsobí jej hrdzavenie (Cloquet),
- ligatúra prsta nespôsobí stmavnutie a kongesciu distálnej časti (Magnus),
- nepulzujúce bleďožlté artérie (Davis, Leon),
- vpichnutie ihly do srdca a sledovanie pohybu zástavky na ihle (Balfour),
- incízia v interkostálnom priestore a palpácia srdca (Foubert),
- sval nereaguje na elektrickú stimuláciu,
- prítomnosť rigor mortis,
- prítomnosť hnilobného procesu.

Po prečítaní zoznamu je zrejmé, že validita (senzitivita a špecifita) jednotlivých testov je výrazne rozdielna. Rigor mortis je teoreticky možné zameniť so svalovou hypertóniou inej etiológie (rigidita, katatónia). Hnilobný proces môže byť prítomný aj u živých (gangréna, lepra). Niektoré testy sú dokonca invazívne a potenciálne nebezpečné (posúdenie akcie srdcového svalu – testy podľa Balfoura a Fouberta).

Logický prístup v rámci rozhodovacieho procesu musel nevyhnutne zahrnúť aj po-

zorovanie osôb prehlásených za mŕtve po určitý čas. S týmto cieľom vznikali v 18. storočí márnice určené na observáciu pred samotným pochovaním (Powner et Ackerman et Grenvik, 1996). Kadávery boli obmotané textilným pásom pripojeným na samostatný zvonček nad každým lôžkom. Prípadný pohyb tela vyvolal zvonenie, ktoré privolalo personál márnice. V drivej väčšine prípadov však zvonenie znamenalo pohyb tela v dôsledku expanzie mŕtvolných hnilobných plynov a nie oživenie zdanlivo mŕtvej osoby. Medzi iné zaujímavé, ale skôr excentrické riešenia patrili vynálezy špeciálnych rakiev, ktoré umožňovali komunikáciu zvnútra truhly obrazne povedané s povrchom zemským. V 18. a 19. storočí boli navrhnuté rôzne typy takýchto bezpečnostných rakiev. Asi najznámejšia je rakva podľa nemeckého kazateľa Pesslera, z ktorej mohol človek vyslať signál, že žije potiahnutím šnúry spojenej mimo truhly opäť so zvončekom (Obr. 2) (Whetstine, 2008).

V priebehu 19. storočia sa postupne objavujú viac sofistikované diagnostické testy, ktoré posunuli proces stanovenia smrti na kvalitatívne vyššiu úroveň. Vynález stetoskopu (fonendoskopu) umožnil auskultačné posúdenie činnosti srdca. Oftalmoskopia (fundoskopia) s vysokou presnosťou zobrazila náplň aj prítok krvi cievami sietnice. Použitie teplomerov prinieslo objektívny pohľad na určenie telesnej teploty, ktoré má tiež svoju výpovednú hodnotu. V roku 1910 bola prvýkrát použitá fluoroskopia X lúčmi hrudníka a brucha (RTG) na posúdenie pohybu vnútorných orgánov ako známok života (Pernick, 1988; Iserson, 2001).

Problematika zdanlivo mŕtvych

Je historicky mnohonásobne overenou a potvrdenou skutočnosťou, že k pochovaniu zdanlivo mŕtvych osôb (teda živých ľudí) dochádzalo opakovane. Literárne tému po prvýkrát uchopil v krátkej hororovej poviedke Edgar Allan Poe v roku 1844 (Obr. 3). Bruhier d'Ablaincourt z Paríža uvádza 72 osôb chybné prehlásených za mŕtvych iba v roku 1742. Zaujímavé údaje poskytujú ďalej napr. práca francúzskeho lekára Josata, ktorý v 19. storočí skúmal súbor osôb, ktoré boli úradne prehlásené za mŕtve a ktoré následne (prekvapivo) ožili. Uvádza 30 osôb, ktoré ožili v čase od 2 do 8 hodín, 58 osôb v čase od 8 do 15 hodín,

47 osôb od 15 do 20 hodín, 20 osôb od 20 do 36 hodín a 7 osôb od 36 do 42 hodín po konštatovaní smrti (Iserson, 2001). Omnoho impresívnejšie pôsobia na čitateľa konkrétne prípady. Dve recentne pochované ženy v Škótsku v 17. storočí (prípady Elphinstone a prípad Erksime) nečakane ožili, keď sa vykrádači hrobov pokúšali ukradnúť ich šperky (druhej z nich chceli kvôli prsteňu odrezať prst). Podporným faktorom pri nesprávnom konštatovaní smrti bolo aj pôsobenie veľkého počtu rôznych šarlatánov, ktorí sa vydávali za lekárov, obzvlášť vo vidieckom prostredí. Druhou príčinou bolo rýchle a hromadné pochovávanie ľudí pri epidémiách (napr. cholera, mor, kiahne), ako jeden z hlavných bariérových postupov na obmedzenie šírenia infekcie. Ďalším potvrdením pochovania živých osôb sú nálezy pri rušení cintorínov (napr. kostrové nálezy osôb otočených na brucho a tvárou k zemi, s dislokovanými končatinami, s fraktúrami končatín, s potrhávaným šatstvom) (Tebb et Vollum, 2014). Zdanlivá smrť ako prechodný fenomén je najčastejšie zapríčinená hypoxiou, mozgovou príhodou, intoxikáciou, hypotermiou, hystériou, psychotickou kateplexiou alebo rôznymi komatóznymi stavmi.

Vznik koncepcie smrti mozgu (brain death – BD)

V roku 1956 opísali Lofstedt a von Reis šesť hlbokokomatóznych pacientov na umelej pľúcnej ventilácii s hypotenziou, polyúriou a hypotermiou. Angiografické vyšetrenie ukázalo absenciu cerebrálnej perfúzie. Pacienti zomreli na zastavenie srdcovej činnosti v časovom rozpätí 2–26 dní. Pitva potvrdila pokročilú difúziu nekrózu mozgu (Lofstedt et von Reis, 1956). V podstatne známejšej práci z roku 1959 Mollaret a Goulon označujú pacientov v takomto stave pojmom „coma dépassé“, čo sa stáva základom budúcej koncepcie tzv. BD (Mollaret et Goulon, 1959), ktorá bola publikovaná v roku 1968 ako Harvardské kritériá definujúce ireverzibilnú kómu ako BD, ktorá sa považuje za ekvivalent smrti človeka (Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School, 1968). Trvalá strata vedomia a tým neschopnosť žiadnych sociálnych a interpersonálnych interakcií sa považuje za smrť človeka alebo stav rovnocenný smrti. Navyiac sa vôbec nepochybovalo o tom, že po nástupe trvalej

apnoickej kómy s nekrozou mozgu dochádza v krátkom čase k obehovému a metabolickému rozvratu celého tela so zastavením činnosti srdca.

V roku 1981 vzniká dokument UDDA (Uniform Determination of Death Act), ktorý zohľadňuje medicínske, právne a etické stránky so záverom: 1. ireverzibilné zastavenie obehu a dýchania alebo 2. ireverzibilný zánik funkcií celého mozgu vrátane mozgového kmeňa sa považujú za smrť človeka (stanovenie smrti musí naplniť prijaté odborné štandardy) (President's Council on Bioethics, 1981). Tento dokument bol akceptovaný všetkými štátmi USA a následne sa rovnaké alebo analogické pravidlá prijímali v ďalších krajinách vrátane ČR a SR. Obsahujú podmienky neurologického nálezu a prípadnú potrebu opakovaných neurologických vyšetrení, trvanie nevyhnutnej observácie pacienta, možnosť alebo povinnosť použitia rôznych konfirmačných testov (napr. angiografia, EEG), ako aj zoznam stavov napodobujúcich BD, ktoré musia byť diagnosticky vylúčené (napr. intoxikácie, metabolické rozvraty, hypotermia).

Diskrepancia medzi BD a smrťou človeka

Koncept BD, ktorá je nezvratne v relatívne krátkom čase nasledovaná smrťou celého organizmu, nebol vytvorený účelovo pre transplantáčne ciele. Čaro nechceného, ako to už v živote býva, ale spôsobilo, že práve ireverzibilná BD alebo presnejšie povedané „stanovenie smrti na základe neurologických kritérií“ (Brain Death/Death by Neurological Criteria – BD/DNC) zásadným spôsobom umožnilo rozvoj transplantáčnej medicíny. Štatistiky napr. v roku 2022 uvádzajú celosvetový sumár orgánových transplantácií v počte 157 494 pacientov (Global Observatory on Donation and Transplantation, 2022). Druhou stranou mince je ale skutočnosť, že tento koncept neobstál v dlhotrvajúcej skúške časom napriek tomu, že v USA predstavuje takmer 40 rokov právne záväznú definíciu smrti. Napriek tomu musíme aspoň pripustiť, že sa na reklamnej fasáde konceptu objavili trhliny. V roku 1998 publikoval Shewmon 175 kazuistík pacientov s „chronickou BD“, keď obdobie medzi stanovením BD/DNC a smrťou celého organizmu (vznik asystólie) bolo v trvaní jeden týždeň a dlhšie (Shewmon, 1998). Za najdlhšie

prežívajúceho bol prehlásený mozgovo mŕtvvy vo veku štyri a pol roka (chlapec s bakteriálnou meningitídou), kardiálna smrť u neho nastala až vo veku 24 rokov, po celý čas bol umelo ventilovaný a vyživovaný sondou. Pitva odhalila kompletnú kalcifikáciu mozgu bez makroskopického či mikroskopického nálezu viabilného nervového tkaniva (Bernat, 2004). Obzvlášť emocionálne boli prípady tehotných žien, ktorým bola stanovená BD/DNC, ale bola vyvinutá maximálna snaha o udržanie ich života s možnosťou priviesť na svet životaschopné dieťa. Najznámejší je široko medializovaný prípad Jahi McMath, ktorý rozoberieme osobitne a ktorý sa zároveň stal východiskovou poľnou pre tlak odbornej aj laickej verejnosti na prípadnú revíziu UDDA z roku 1981. Tento proces práve prebieha. Prvou lastovičkou bol dokument vydaný Komisiou prezidenta USA pre bioetiku v roku 2008 (Controversies in the Determination of Death), ktorý konštatuje, že telesná schránka osoby so stanovenou BD/DNC môže ďalej žiť minimálne v niektorých prípadoch (President's Council on Bioethics, 2008).

Pravdepodobným kľúčom k udržaniu života telesnej schránky napriek smrti mozgu sú hypotalamicko-hypofyzárne funkcie, ktoré zabezpečujú hormonálnu, osmoticko-cirkulačnú a termálnu homeostázu organizmu. Sú práce, ktoré hovoria o udržaní osmoregulácie pacientov so smrťou mozgu približne v 50 % (zvyšných 50 % má diabetes insipidus) (Nair-Collins et Joffe, 2021). Vysvetlením môže byť cievné zásobenie hypofyzárnej oblasti, ktoré je čiastočne extradurálne (arteria hypophysealis inferior) a nepodlieha kompresii pri elevácii intrakraniálneho tlaku. Kapilárna sieť vytvorená anastomózami s intradurálnou arteria hypophysealis superior zásobuje predný a zadný lalok hypofýzy spolu s časťou infundibula. V neurohypofýze je zásluhou dráh z ncl. supraopticus a ncl. paraventricularis určitá zásoba produktov hypotalamickej oblasti, ktoré sú homeostaticky nevyhnutné (Thomas et Manara, 2023). Russell a spolupracovníci v roku 2019 vyjadrili postoj AAN (American Academy of Neurology) k uvedeným zisteniam, v ktorom zľahka šalamúnsky uzatvárajú, že zachované neuroendokrinné funkcie nie sú v rozpore s ireverzibilnou smrťou mozgových hemisfér a mozgového kmeňa a koncepciou BD/DNC (Russell et al., 2019).

Jahi McMath

Jahi McMath absolvovala v 13 rokoch väčší chirurgický výkon v oblasti hltana a po ňom došlo k hemoragickému šoku so zastavením činnosti srdca a následnou úspešnou resuscitáciou. O tri dni neskôr jej bola stanovená BD/DNC a vydaný úmrtný list štátom Kalifornia. Boli naplnené pediatrické aj dospelé odporúčania pre BD/DNC a potvrdené konfirmačnými testami: štyrikrát izoelektrické EEG, jedenkrát rádionuklidová perfúzia mozgu bez preukázania prietoku. Rodina nesúhlasila s diagnózou ani s odpojením od umelej ventilácie a zariadila prevoz do štátu New Jersey, ktorého legislatíva ako jediná v USA dovoľovala pokračovať v podpore vitálnych funkcií napriek BD/DNC. Jahi žila ďalej väčšinou v domácej starostlivosti (táto bola prerušovaná občasnými hospitalizáciami) s umelou ventiláciou a vyživovaním sondou. Bola jej podávaná substitučná hormonálna terapia. Telo Jahi vykazovalo známky rastu, vývoja sekundárnych pohlavných znakov a začal sa aj menštruačný cyklus. Objavili sa aj intermitentné stavy s pohybovými reakciami na verbálne podnety s frekvenciou asi trikrát za týždeň v trvaní pol hodiny. Rodina poskytla lekárom veľký počet videozáznamov, ktorých analýza vylúčila spinálne motorické vzorce, ako aj myoklónie. Časť pohybov končatinami bola preukázateľne hemisferálneho pôvodu a boli podmienené príkazmi matky nad rámec možnosti štatistickej náhody (Shewmon et Salamon, 2021). Rovnako zaujímavá bola informácia o variabilite srdcového rytmu, ktorá presvedčivo reagovala na hlas matky (Machado et al., 2018). MR vyšetrenie mozgu deväť a pol mesiaca po stanovení BD/DNC prekvapivo ukázalo celkom zachované kortikálne štruktúry, bazálne gangliá, talamus, ako aj hornú časť mozgového kmeňa. Naopak najväčšia miera nekrotického poškodenia bola v bielej hmote hemisfér a v dolnej časti mozgového kmeňa. V domácom prostredí boli vyhotovené aj tri EEG záznamy, ktoré ukázali intermitentne prítomnú opakovateľnú elektrokortikálnu aktivitu nad 2 mikroV. Aj klinické hodnotenie stavu Jahi rôznymi neurológmi bolo MCS (minimally conscious state – dr. Shewmon) alebo RUS (responsive unawake syndrome – dr. Machado) (Shewmon, 2018; Machado, 2022). Rozhodne sa nedalo hovoriť o BD/DNC (napriek splneniu jej diagnostických kritérií v akútnej fáze

Obr. 4. Prípád Jahi McMath s dvomi vydanými úmrtňmi listmi (Zisfein, 2018)



cerebrálneho poškodenia), a to ani klinicky, ani elektrofyziologicky a ani štruktúrne. Vo veku 18 rokov došlo k hepatálnemu zlyhaniu a pacientka zomrela na zastavenie srdcovej činnosti. Druhý úmrtň list po piatich rokoch jej bol vydaný v New Jersey (Obr. 4). Diagnóza BD/DNC bola teda nesprávna. Shewmon ako možné vysvetlenie ponúka globálnu cerebrálnu ischemickú penumbriu, pri ktorej je v určitom časovom intervale minimálny prietok krvi mozgom pri zániku všetkých jeho funkcií, ale stále zachovanej životaschopnosti mozgových buniek (Shewmon et Salamon, 2022). Z nášho pohľadu je ale penumbrálna perfúzia na úrovni 10–30 ml/g/min, čo je určite nad rozlišovacím prahom špeciálnych perfúzných napr. rádionuklidových techník. Tieto úvahy však už presahujú rámec článku.

Diskusia

Z rýdzo medicínskeho hľadiska musíme konštatovať, že pacienti, ktorým je stanovená BD/DNC v súlade s dnes platnými pravidlami, netvorí homogénnu skupinu. Môžeme ich rozdeliť do troch podskupín: **1.** pacienti, u ktorých dôjde v horizonte 1 až 2 týždňov po stanovení BD/DNC k zastaveniu srdcovej činnosti na základe obehového a metabolického rozvratu; **2.** pacienti, ktorých telesná schránka žije dlhšie po stanovení BD/DNC, rádovo mesiace (výnimočne až roky), pri umelej ventilácii a primeranej nutričnej podpore, ale bez ďalších špeciálnych resuscitačných postupov; **3.** pacienti, ktorých diagnóza BD/DNC bola nesprávna (falošná pozitivita) napriek naplneniu (minimálne deklarovanému) kritérií (Jahi McMath). Tento prípad chybných diagnóz BD/DNC však asi nebude jediný na svete.

Môžeme si položiť otázku, prečo je publikovaných tak málo prípadov z podskupiny 2 a 3 (teda chronic BD podľa Shewmona ale-

bo jednoznačne chybných diagnóz ako Jahi McMath). Odpoveď sa ponúka sama. Podľa prevládajúcich názorov je stanovenie BD/DNC považované za absolútorium a vo väčšine prípadov v krátkom čase nasleduje odber orgánov a/alebo odpojenie od umelej ventilácie. Je veľmi málo prípadov, keď napriek extrémne nepriaznivej prognóze pri závažnom poškodení mozgu trvá rodina pacienta na umelom udržiavaní vitálnych funkcií. Alebo samotní lekári rozhodnú napriek želaniu príbuzných o ukončení podpory života v súlade s platnou legislatívou. Ukazuje sa však, že v týchto skôr zriedkavých prípadoch je predĺžené biologické prežívanie telesnej schránky možné a asi nie je ani výnimočné. Napriek uvedenému nepoznáme ani jeden prípad, keď by sa pacient po stanovení BD prebral k vedomiu, čo ale môže byť „bias“ fenomén.

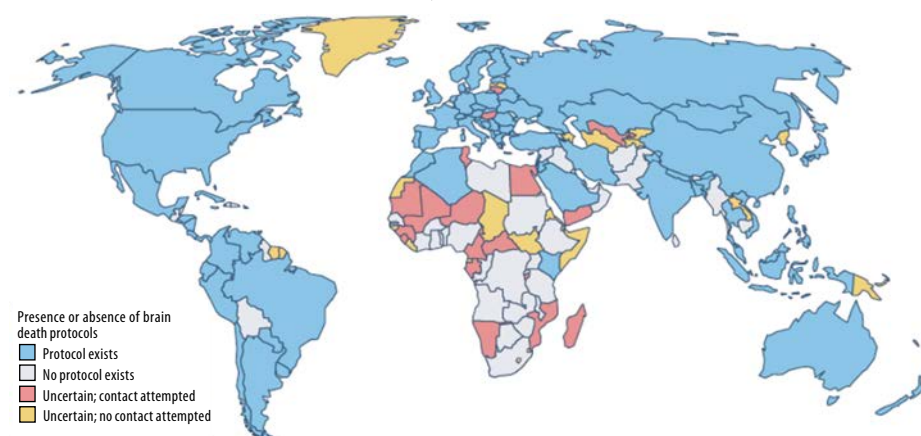
Stanovenie BD/DNC na základe UDDA z roku 1981 neznamena, že neodvratne vo všetkých prípadoch nasleduje nemožnosť udržať pri živote telo človeka bez zložitých postupov s výnimkou ventilačnej podpory. Jednoducho povedané, BD/DNC nie je vždy plnohodnotne biologicky ekvivalentná zastaveniu činnosti srdca. Smrť človeka navyše nie je iba biologický jav. Smrť má aj svoje náboženské aspekty, kultúrne a sociálne pozadie a zvyklosti, ako aj právne vzťahy a dôsledky. K úplnej názorovej zhode asi nedôjde nikdy. Časť odbornej aj laickej verejnosti bude rozhodne zastávať názor, že nespochybniteľná ireverzibilná apnoická hlboká kóma znamená smrť jedinca a je možné a eticky nenapadnuteľné odpojenie takéhoto človeka od umelej ventilácie. Na druhej strane sú legitímne názory (podobne ako je ochrana ľudského

plodu od počatia, aj keď tento určitý čas nemá funkcie definujúce život, ako napr. tlčúce srdce), ktoré zdôrazňujú ochranu tela a právo na život osôb s ťažko poškodeným mozgom, ktorí nikdy nenadobudnú vedomie, pokiaľ to samotná príroda bez prispenia človeka nevyrieši. Osobitnú zmienku si ešte zaslúžia prípadné dopady vyššie zmienených kontroverzií na fungovanie transplantáčného programu a legislatívu v jednotlivých krajinách.

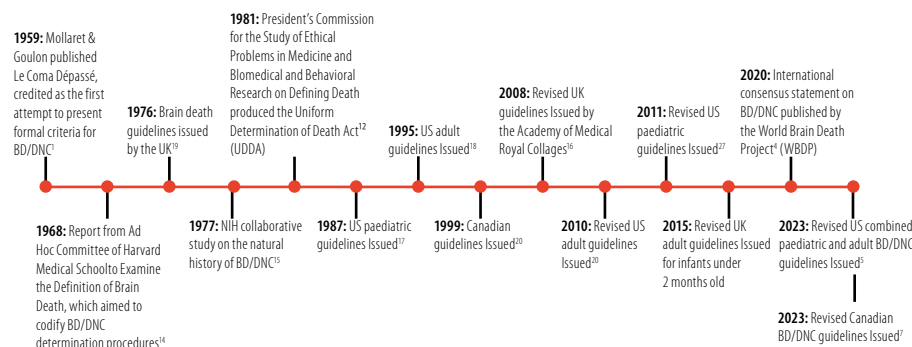
V roku 2019 malo 83 zo 136 skúmaných štátov vlastné kritériá na stanovenie BD/DNC (Obr. 5) (Lewis et al., 2020). Tieto sa v určitých aspektoch medzi sebou aj odlišovali. V roku 2020 vzniká medzinárodná iniciatíva WBDP (World Brain Death Project), ktorej cieľom je zaujať stanovisko k vyššie uvedeným kontroverziám, ďalej stanoviť minimálne kritériá pre BD/DNC a zabezpečiť ich širokú medzinárodnú implementáciu s cieľom dosiahnuť dostatočnú konzistenciu v diagnostike tzv. mozgovej smrti v medzinárodnom meradle (Greer et al., 2020). Posledné uverejnené štandardy sú revidované kombinované (pre deti aj dospelých) odporúčania diagnostiky BD/DNC v USA z roku 2023, ako aj revidované odporúčania diagnostiky BD/DNC v Kanade rovnako z roku 2023 (Obr. 6) (Greer et al., 2023; Shemie et al., 2023).

Kritériá BD/DNC z roku 2023 platné v USA napr. zakazujú začať určenie „smrti založené na neurologických kritériách“, pokiaľ nie je známa presná príčina (etiológia) a pokiaľ nie je jednoznačné, že zánik mozgových funkcií je trvalý. Akákoľvek pochybnosť je priamo z definície vylučujúcim faktorom. Lekári zapojení do procesu hodnotenia nemusia byť nevyhnutne neurológovia, ale musia ab-

Obr. 5. Celosvetové zastúpenie štátov s národným protokolom pre stanovenie BD/DNC (Lewis et al., 2020)



Obr. 6. Chronologická história ustanovenia a používania BD/DNC (Greer, Lewis et Kirschen, 2024)



solvovať špecializovaný tréning v BD/DNC. Zároveň nemôžu byť títo lekári nijakým spôsobom spojení s transplantačným programom a odberom orgánov. Trvanie observácie je v niektorých prípadoch priamo dané etiológiou, použitými terapeutickými postupmi a vekovou kategóriou pacienta. V prípade detských pacientov sú potrebné dve klinické vyšetrenia a v skupine dospelých je potrebné jedno vyšetrenie, ale odporúča sa (nevyžaduje) aj druhé vyšetrenie iným nezávislým

hodnotiteľom. Pri zistení jediného príznaku činnosti mozgu v rámci klinického vyšetrenia nie sú konfirmačné testy indikované. Osobitná pozornosť je v odporúčaniach venovaná použitiu neurozobrazovacích vyšetrení, telesnej teploty, tlaku krvi, vylúčeniu liekových a iných intoxikácií (vrátane zohľadnenia funkčnosti hepatorenálneho komplexu), ako aj metabolických, acidobázických a endokrinných porúch. Podrobne sú zmienené barbituráty a periférne myorelaxanciá. Ďalej je metodicky

upresnené vykonanie apnoického testu (ako aj apnoického testu osôb na ECMO). Z konfirmačných testov sú uvedené taxatívne iba DSA (s nástrekom obidvoch karotických aj vertebrálnych tepien), perfúzny SPECT mozgu a u dospelých aj transkraniálna UZ dopplerometria. CT a MR angiografické vyšetrenia, ako aj EEG sú z procesu vylúčené. V každom prípade je možné povedať, že kritériá BD/DNC nezaznamenali v priebehu rokov väčší počet zmien a môžeme postulovať ich konzistenciu a kontinuitu (Hills, 2024).

Takto nateraz končí príbeh z moderného sveta o definovaní a určovaní smrti človeka. Samozrejme zostávajú nezodpovedané otázky a ide o tému, kde sa kombinujú odborné medicínske, morálne etické, filozoficko-náboženské a legislatívne právne aspekty (Pennington et Souter, 2023). Naviac v mnohých prípadoch téma nadobúda silné vzťahové a emocionálne pozadie, ktoré môže zásadným spôsobom ovplyvniť postoj človeka k tejto otázke.

LITERATÚRA

1. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *JAMA*. 1968;205:337-340.
2. Alexander M. 'The Rigid Embrace of the Narrow House': Premature Burial & The Signs of Death. *Hastings Cent Rep*. 1980;10(3):25-31.
3. Anonymous. Controversies in the Determination of Death. A white paper by the President's Council on Bioethics. Washington, DC: 2008.
4. Bernat JL. On Irreversibility as a prerequisite for brain death determination. In: Machado C, Shewmon DA, editors. Brain death and disorders of consciousness. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers. 2004; pp. 161-167.
5. Biografický lexikón Slovenska. Zväzok IV. Martin: 2010; 587 s.
6. Doyle HR. Squaring the Circle. Brain death and organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2024;29(3):212-218. doi: 10.1097/MOT.0000000000001104.
7. Global Observatory on Donation and Transplantation. 2022. Dostupné z: <https://www.transplant-observatory.org/>.
8. Greer DM, Kirschen MP, Lewis A, et al. Pediatric and Adult Brain Death/Death by Neurologic Criteria Consensus Guideline. *Neurology*. 2023;101(24):1112-1132. doi: 10.1212/WNL.000000000000207740.
9. Greer DM, Shemie SD, Lewis A, et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project. *JAMA*. 2020;324(11):1078-1097. doi: 10.1001/jama.2020.11586.
10. Guidelines for the determination of death. Report of the medical consultants on the diagnosis of death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *JAMA*. 1981;246:2184-2186.
11. Hills TE. Brain death: A review of the latest guidelines. *Nursing*. 2024;54(8):17-23. doi: 10.1097/NSG.0000000000000308.
12. Iserson KV. Death to Dust: What Happens to Dead Bodies. 2nd edition. Galen Pr Ltd. 2001; 821 p.
13. Lewis A, Bakkar A, Kreiger-Benson E, et al. Determination of death by neurologic criteria around the world. *Neurology*. 2020;95(3):e299-e309. doi: 10.1212/WNL.0000000000009888.
14. Lofstedt S, von Reis G. Intracranial lesions with abolished passage of X ray contrast throughout the internal carotid arteries. *Opuscula Medica*. 1956;8:199-202.
15. Machado C. The Jahi McMath Case: First Detailed Study of Her Brain. *Neuro Int*. 2022;70(5):2235-2236. doi: 10.4103/0028-3886.359203.
16. Machado C, Estévez M, DeFina PA, Leisman G. Response to Lewis A: Reconciling the Case of Jahi Mcmath. *Neurocrit Care*. 2018;29(3):521-522. doi: 10.1007/s12028-018-0602-0.
17. Mollaret P, Goulon M. The depassed coma (preliminary memoir). *Rev Neurol (Paris)*. 1959;101:3-15.
18. Nair-Collins M, Joffe AR. Hypothalamic function in patients diagnosed as brain dead and its practical consequences. *Handb Clin Neurol*. 2021;182:433-446. doi: 10.1016/B978-0-12-819973-2.00029-0.
19. Pennington MW, Souter MJ. Brain Death: Medical, Ethical, Cultural, and Legal Aspects. *Anesthesiol Clin*. 2024;42(3):421-432. doi: 10.1016/j.anclin.2023.11.003.
20. Pernick MS. Back from the Grave: Recurring Controversies over Defining and Diagnosing Death in History. In: Zanner RM. (eds) Death: Beyond Whole-Brain Criteria. *Philosophy and Medicine*. 1988;31. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-009-2707-0_2.
21. Powner DJ, Ackerman BM, Grenvik A. Medical diagnosis of death in adults: historical contributions to current controversies. *Lancet*. 1996;348:1219-23. doi: 10.1016/S0140-6736(96)04015-9.
22. Russell JA, Epstein LG, Greer DM, et al. Brain death, the determination of brain death, and member guidance for brain death accommodation requests: AAN position statement. *Neurology*. 2019;92:228-232.
23. Shemie SD, Wilson LC, Hornby L. A brain-based definition of death and criteria for its determination after arrest of circulation or neurologic function in Canada: a 2023 clinical practice guideline. *Can J Anaesth*. 2023; 70(4):483-557. doi: 10.1007/s12630-023-02431-4.
24. Shewmon DA. Chronic "brain death": meta-analysis and conceptual consequences. *Neurology*. 1998;51(6):1538-45. doi: 10.1212/wnl.51.6.1538.
25. Shewmon DA. Truly Reconciling the Case of Jahi McMath. *Neurocrit Care*. 2018;29(2):165-170. doi: 10.1007/s12028-018-0593-x.
26. Shewmon DA, Salamon N. The Extraordinary Case of Jahi McMath. *Perspect Biol Med*. 2021;64(4):457-478. doi: 10.1353/pbm.2021.0036.
27. Shewmon DA, Salamon N. The MRI of Jahi McMath and Its Implications for the Global Ischemic Penumbra Hypothesis. *J Child Neurol*. 2022;37(1):35-42. doi: 10.1177/08830738211035871.
28. Singer S. A Short History of Anatomy from the Greeks to Harvey. New York: Dover. 1957; p. 74.
29. Tebb W, Vollum EP. Premature Burial and How It May Be Prevented: With Special Reference To Trance, Catalepsy And Other Forms Of Suspended Animation. 2nd edition. CreateSpace Independent Publishing Platform. 2014; 474 p.
30. Thomas I, Manara AR. Preserved hypothalamic function does not preclude determination of death by neurologic criteria. In: Lewis A, Bernat JL, editors. Death determination by neurologic criteria areas of consensus and controversy. *Advances in neuroethics*. Springer. 2023; pp. 117-127.
31. Whetstone LM. The History of the Definition(s) of Death: From the 18th Century to the 20th Century. In: Crippen DW. (eds) End-of-Life Communication in the ICU. New York, NY: Springer. 2008. https://doi.org/10.1007/978-0-387-72966-4_4.

Diagnostika smrti mozgu v České a Slovenskej republike a jej predpoklady a kontraindikácie

prof. MUDr. Štefan Sivák, PhD.¹, doc. MUDr. Eva Pokorná, CSc., CETC², doc. MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D.^{3,4}, MUDr. Petr Holly^{5,6}, MUDr. Denisa Osinová, PhD.⁷, doc. MUDr. Juraj Miklušica, PhD.⁸, prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO¹

¹Neurologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine Univerzity Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

²Odborné edukačné pracovisko pro dárcovství orgánů, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

³Neurologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s., České Budějovice

⁴Neurochirurgická a neuroonkologická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzita Karlova v Praze a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

⁵Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

⁶Ústav soudního lékařství a toxikologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, Praha

⁷Klinika anesteziologie a intenzivní medicíny, Jesseniova lekárska fakulta v Martine Univerzity Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

⁸Klinika všeobecnej, viscerálnej a transplantačnej chirurgie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine Univerzity Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

Kritériá mozgovej smrti sú medicínsky a legislatívne akceptované vo svete už viac ako polstoročie. Cieľom predkladaného článku je definovať legislatívny rámec diagnostiky smrti mozgu a postup diagnostiky v Slovenskej a Českej republike. V diskusii na základe súčasných vedeckých poznatkov bližšie rozoberáme predpoklady a kontraindikácie diagnostiky smrti mozgu.

Kľúčové slová: mozgová smrť, kritériá diagnostiky, predpoklady a kontraindikácie.

Diagnosis of Brain Death in the Czech and Slovak Republics and Its Preconditions and Contraindications

The criteria for brain death have been medically and legally accepted worldwide for more than half a century. The aim of the presented article is to describe the legal framework for brain death diagnostics and the diagnostic procedure in the Slovak and Czech Republics. In the discussion, based on current scientific knowledge, we further analyze the preconditions and contraindications for brain death diagnostics.

Key words: brain death, diagnostic criteria, preconditions and contraindications.

Úvod

Kritériá mozgovej smrti (*brain death*, *BD*) alebo kritériá smrti podľa neurologických kritérií (*death by neurologic criteria*, *DNC*) sú medicínsky a legislatívne akceptované vo svete už viac ako polstoročie. Lekár je však

povinný zisťovať smrť v súlade so súčasnými poznatkami vedy. Cieľom predkladaného článku je priblížiť legislatívny rámec diagnostiky smrti mozgu, opísať postup diagnostiky v Slovenskej a Českej republike (SR, ČR) a diskutovať problematiku predpokladov a kontra-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(2):103-108

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.006>

Článek přijat redakcí: 4. 10. 2024

Článek přijat k publikaci: 17. 1. 2025

prof. MUDr. Štefan Sivák, PhD.

sivakste@gmail.com

gu, Dočasné alebo trvalé kontraindikácie a Neprítomnosť funkcií mozgového kmeňa (Obr. 1) (Príloha č. 1 k OU MZ SR).

Klinické určenie mozgovej smrti musí byť vykonané konzíliom dvakrát s časovým odstupom: u detí do 1 roka minimálne 24 hodín, u detí od 1 roka do 18 rokov minimálne 12 hodín a u dospelých nad 18 rokov minimálne 2 hodiny (čl. VI OU MZ SR). Personálne zloženie obidvoch lekárske konzílií sa môže alebo nemusí líšiť.

Konfirmačný test potvrdenia klinickej diagnózy mozgovej smrti je indikovaný doplnkovo v prípade nejednoznačného klinického vyšetrenia alebo v prípade nemožnosti vylúčiť prítomnosť dočasných alebo trvalých kontraindikácií. Výnimku tvoria deti do 1 roka života, u ktorých sa musí povinne vykonať konfirmačný test (čl. VI OU MZ SR).

Za čas smrti sa považuje čas určenia smrti mozgu po druhom klinickom vyšetrení

alebo po vykonaní konfirmačného testu (čl. VII OU MZ SR).

Po stanovení smrti mozgu sa môžu vykonávať len zdravotné výkony potrebné na účely odberu orgánov (čl. VIII OU MZ SR).

Česká republika

V ČR je diagnostika smrti mozgu podľa Transplantačného zákona vykonávaná minimálne dvoma od seba nezávislými lekármi s príslušnou špecializačnou spôsobilosťou (§ 10 odst. 2 TZ). Aspoň jeden lekár musí byť lekárom so špecializovanou spôsobilosťou v odbore anesteziológia a intenzívna medicína, neurológia alebo neurochirurgia. U detí podľa príslušnej vekovej skupiny (do 27. dňa života, do ukončených 18 rokov života) je možná aj diagnostika lekáromi so špecializáciou v detskej neurológii, pediatrii a neonatológii (§ 2 vyhlášky č. 115/2013 Sb.).

Stanovenie mozgovej smrti pozostáva z posúdenia hlavných predpokladov, na základe ktorých je možné uvažovať o smrti mozgu (1), preukázania klinických známk smrti mozgu pacienta (2) a povinného vyšetrenia potvrdzujúceho nezvratnosť smrti mozgu (3) (Obr. 2) (§ 10 odst. 5 a odst. 6 a Príloha TZ; Príloha č. 3 vyhlášky č. 114/2013 Sb.). Výnimku tvoria jedinci s jasne preukázanou ťažkou štruktúrnou infratentoriálnou léziou, u ktorých sa vykonáva iba klinické vyšetrenie. U detí do 1 roka života sa vyšetrenie klinických známk smrti mozgu vykonáva dvakrát s časovým odstupom minimálne 48 hodín (Príloha k TZ). Lekári vykonávajúci konfirmačné vyšetrenia nezvratnosti stavu musia mať špecializovanú spôsobilosť v príslušnom odbore: angiografia mozgových ciev (rádiológia a zobrazovacie metódy), CT angiografia (rádiológia a zobrazovacie metódy), transkraniálna dopplerovská sonografia

Obr. 2. Protokol o zistení smrti preukázaním nezvratného zlyhania funkcie celého mozgu (ČR)

život²

život²

Příloha č. 3 k vyhlášce č. 114/2013 Sb. - Vzor protokolu o zjištění smrti

Protokol o zjištění smrti (k §10 zákona č. 285/2002 Sb.)	
II. Zjištění smrti průkazem nevrátne ztráty funkce celého mozku	
Jméno a příjmení: Jan NOVÁK	Rodné číslo: 771231 / 3333
Nebylo-li přiděleno RČ datum narození:	
Pracoviště poskytovatele zdravotních služeb: ARO, nemocnice Kolín	
1. lékař zjišťující smrt (lékař A) MUDr. Josef JANŮ jméno a příjmení	2. lékař zjišťující smrt (lékař B) MUDr. Eva PĚKNÁ jméno a příjmení
vedoucí lékař ARO pracovní zařazení	lékař JIP neurologie pracovní zařazení
1. Předpoklady, na základě kterých lze uvažovat o diagnóze smrti mozku	
Diagnóza základního mozkového postižení:	
lékař A: KRANIOTRAUMA	lékař B: KRANIOTRAUMA
Datum a čas úrazu nebo onemocnění:	
lékař A: 11.12.2024 20:15 datum, čas (hodina:minuta)	lékař B: 11.12.2024 20:15 datum, čas (hodina:minuta)
Bylo vyloučeno, že na bezvědomí se v okamžiku vyšetření podílí	
	lékař A lékař B
intoxikace	<input checked="" type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne <input checked="" type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne
tlumivé a relaxační účinky léčiv	<input checked="" type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne <input checked="" type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne
metabolický nebo endokrinní rozvrat	<input checked="" type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne <input checked="" type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne
primární podchlazení	<input checked="" type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne <input checked="" type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne

2. Klinické známky smrti mozku		
hluboké bezvědomí (Glasgow coma scale - skóre)	3	3
fotoreakce - oboustranně chybí	<input checked="" type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne	<input checked="" type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne
korneální reflex - oboustranně chybí	<input checked="" type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne	<input checked="" type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne
vestibulookulární reflex - oboustranně chybí	<input checked="" type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne	<input checked="" type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne
motorická reakce při algickém podráždění v inervační oblasti n. trigeminus - oboustranně chybí	<input checked="" type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne	<input checked="" type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne
kašlací reflex provokovaný hlubokým tracheobronchiálním odsáváním - chybí	<input checked="" type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne	<input checked="" type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne
trvalá zástava spontánního dýchání - apnoický test při p _a CO ₂63 mmHg / kPa - splněn	<input checked="" type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne	<input checked="" type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne
poznámka:	lékař A	lékař B
*levá ano, pravá nelze, trauma a tamponáda pravého zvukovodu	20.12.24 9:30 datum, čas (hodina:minuta) podpis	20.12.24 9:30 datum, čas (hodina:minuta) podpis
3. Potvrzení nevrátlosti klinických známek smrti mozku - jedna z metod		
<input type="checkbox"/> Angiografie mozgových tepen <input type="checkbox"/> Mozková perfúzní scintigrafie <input checked="" type="checkbox"/> Počítačová tomografická angiografie <input type="checkbox"/> Transkraniální dopplerovská ultrasonografie <input type="checkbox"/> Vyšetření sluchových kmenových evokovaných potenciálů (BAEP)		
20.12.2024 14:20 datum čas (hodina:minuta)		
Záznam vyšetření je součástí zdravotnické dokumentace.		
<input type="checkbox"/> Instrumentální vyšetření nebylo provedené při průkazu těžké strukturální infratentoriální léze		
4. Závěrečná diagnóza:		
Na základě výše uvedených vyšetření byla zjištěna smrt mozku:		
lékař A:		
20.12.2024	14:50	MUDr. Josef Janů
datum	čas (hodina:minuta)	jméno, příjmení a podpis
lékař B:		
20.12.2024	14:51	MUDr. Eva Pěkná
datum	čas (hodina:minuta)	jméno, příjmení a podpis

Důvody, pro které nelze vyšetření klinických známek smrti mozku uvedené v části 2 provést, zaznamená lékař provádějící vyšetření klinických známek smrti mozku do poznámky tohoto protokolu. Pro potřeby případného stanovení okamžiku smrti je rozhodný čas zjištění smrti uvedený v protokolu lékařem B. Musí se shodovat s časem uvedeným v Listu o prohlídce zemřelého.

Tab. 1. Diagnostika smrti mozku u dárců orgánů v ČR pro kliniky souhrnně a přehledněji

1. Diagnostika smrti mozku je klinická diagnóza , nikoli radiologická či jiná dle typu instrumentálního vyšetření.
2. Povinně musí být vyplněn Protokol o zjištění smrti průkazem nevratné zástavy funkce celého mozku (Obr. 2): <ul style="list-style-type: none"> ■ Část 1 – Předpoklady, na základě kterých lze uvažovat o diagnóze smrti mozku. ■ Část 2 – Klinické známky smrti mozku (areflexie vyjmenovaných všech kmenových reflexů a apnoický test). ■ Část 3 – Potvrzení klinických známek smrti mozku jednou z uvedených instrumentálních metod (angiografie mozkových tepen, mozková perfúzní scintigrafie, počítačová tomografická angiografie, transkraniální dopplerovská ultrasonografie, vyšetření BAEP). Instrumentální vyšetření je povinné s výjimkou objektivně prokázané infratentoriální léze, kdy se provádí pouze klinické vyšetření. Popis vyšetření je součástí dokumentace pacienta (možného dárce). Zákon, provázející vyhlášky ani jiné právní normy neuvádí, jaké musí být diagnostické závěry u uvedených instrumentálních vyšetření, aby z nich klinik udělal závěr o smrti mozku. ■ Část 4 – Diagnózu smrti mozku uzavírají dva klinici (lékař A a lékař B) po zhodnocení všech nálezů.
3. Okamžik smrti je čas podpisu lékaře B v 4. části Protokolu o zjištění smrti. Stejný čas musí být uveden i v dalších dokumentech například Listu o prohlídce zemřelého.
4. Pokud nelze některé z předepsaných klinických vyšetření provést, zaznamená lékař důvod do Protokolu a pokračuje v dalších vyšetřeních.
5. Oba lékaři diagnostikující smrt mozku (lékař A a lékař B) musí mít specializovanou způsobilost v příslušném oboru a alespoň jeden z nich musí mít specializovanou způsobilost nejméně v jednom z oborů, kterým je anesteziologie a intenzivní medicína, neurologie nebo neurochirurgie (u dětí do 18 let může mít navíc i specializovanou způsobilost v oboru dětské lékařství, pediatrie, neonatologie, dětská neurologie).
6. U dětí do 1 roku života se provádějí dvě klinická vyšetření s odstupem minimálně 48 hodin , v obou se provádí apnoický test, instrumentální vyšetření jedno po ukončení druhého klinického vyšetření. U dětí od 1 roku života se diagnostika shoduje s postupem jako u dospělých.
Každý pacient s klinickými známkami smrti mozku by měl být zvažován jako možný dárc orgánů a mělo by být o něm informováno příslušné transplantáční centrum. Tato povinnost pro poskytovatele zdravotních služeb vyplývá z Transplantáčního zákona (§ 20 odst. 3). Kontakty na transplantáční centra jsou uvedeny v tabulce 2. Koordinátor vám bude ve všem nápomocen a povede vás v jednotlivých krocích. S výhodou je kontaktovat intenzivisty vaší nemocnice, kteří jsou s celým postupem zcela obeznámeni a mají praktické zkušenosti

Tab. 2. Kontakty na transplantáční centra a koordinátorov v ČR a SR

Transplantačné centrá v ČR k dispozícii 24 hodín denne	Sieť transplantáčných koordinátorov v SR
IKEM Praha	https://www.health.gov.sk/?siet-transplantacnych-koordinatorov-sr
CKTCH Brno	
FN Hradec Králové	
FN Motol	
FN Olomouc	
FN Ostrava	
FN Plzeň	
Koordináční středisko transplantací (Praha)	

s minimálne trojročnou sústavnou praxou (rádiológia a zobrazovacie metódy, neurológia, neurochirurgia, anestéziológia a intenzívna medicína, detská neurológia), sluchové kmeňové evokované potenciály s minimálne trojročnou sústavnou praxou (neurológia, otorinolaryngológia, detská neurológia) (bližšie § 3 vyhlášky č. 115/2013 Sb.).

Záverečnú diagnózu na základe posúdenia všetkých podmienok a vyšetrení stanovujú dvaja klinici (4) a pre potreby presného stanovenia okamžiku smrti je rozhodujúci čas zistenia smrti druhým lekárom. Všetky vykonané vyšetrenia a zhodnotenia sa uvádzajú do povinného Protokolu o zistení smrti preukázaním nezvratného zlyhania funkcie celého mozgu (Príloha TZ; Príloha č. 3 vyhlášky č. 114/2013 Sb.). V tabuľke 1 pre prehľadnosť

uvádzame presnejší postup diagnostiky mozgovej smrti v českom jazyku. Vyplnený Vzor protokolu je na obrázku 2.

Diskusia

Aj napriek širokému medzinárodnému súhlasu s potrebou diagnostiky mozgovej smrti sa samotné kritériá a klinická prax diagnostiky BD/DNC v jednotlivých krajinách sveta líšia (pozri Lewis et al., 2020). V roku 2020 boli publikované medzinárodné odporúčania *The World Brain Death Project* (WBDP) diagnostiky BD/DNC, ktoré vznikli konsenzom 5 svetových odborných federácií vrátane Svetovej neurologickej federácie (WFN). Autori zhodnotili viac než 700 relevantných vedeckých prác publikovaných v rokoch 1992–2020. Cieľom WBDP bolo navrhnúť na dôkazoch založené

minimálne štandardy pre diagnostiku BD/DNC a prispieť tak k zníženiu celosvetových rozdielov v lokálnych odporúčaniach (Greer et al., 2020; Lewis, 2024). V roku 2023 boli schválené BD/DNC odporúčania v USA a Kanade (Greer et al., 2023; Shemie et al., 2023).

Koncept mozgovej smrti

Väčšina krajín sveta (82 %) vrátane ČR a SR si osvojila BD/DNC kritériá, ktoré sú založené na koncepte smrti celého mozgu (*whole-brain death*). Výnimku tvorí napríklad Veľká Británia, kde je diagnóza založená na koncepte smrti mozgového kmeňa (*brainstem death*) (Lewis et al., 2020; Spears et al., 2023). Najväčší rozdiel medzi obidvoma konceptmi je viditeľný pri izolovaných devastačných léziách mozgového kmeňa (napr. pri trombóze a. basilaris) so zachovanými prietokmi ciev supratentoriálne. Diagnóza mozgovej smrti je pri jednom koncepte možná (*brainstem death*) a pri druhom vylúčená (*whole-brain death*) (Neves Briard et al., 2023). Teoreticky, pri prechodne zachovaných supratentoriálnych prietokoch sa nedajú jednoznačne vylúčiť zachované funkcie dôležitých štruktúr mozgu vrátane vedomia (locked-in syndróm alebo MCS-minimálny stav vedomia). Preto sa podľa recentných odporúčaní u pacientov s primárnymi infratentoriálnymi léziami vyžaduje aj dôkaz sekundárne vzniknutej závažnej supratentoriálnej lézie pri konvenčnom štruktúrnom zobrazení (WBDP, USA) alebo pomocou konfirmačných testov (Kanada) (Greer et al., 2020; Greer et al., 2023; Shemie et al., 2023). V ČR odporúčaniach nie je pri ťažkej štruktúrnej infratentoriálnej lézii povinná konfirmačná metóda a vykonáva sa iba klinické vyšetrenie. Avšak ak ťažká štruktúrna infratentoriálna lézia nie je spojená so závažným postihnutím hemisfér mozgu, stanovenie diagnózy smrti mozgu nie je možné vzhľadom na platnosť základného konceptu smrti celého mozgu. V podobných prípadoch je potrebné zopakovať zobrazenie mozgu s časovým odstupom, prípadne indikovať konfirmačný test.

V posledných rokoch sa ukazuje, že koncept smrti celého mozgu s nezvratnou stratou všetkých jeho funkcií je nepresný. Všetky recentné odporúčania kritérií BD/DNC akceptujú, že reziduálna ostrovčekovitá neuronálna a neuroendokrinná aktivita vybraných buniek mozgu, akou je pretrvávajúca aktivita hypotala-

mo-hypofyzárneho komplexu (napr. neprítomnosť diabetes insipidus, artériovej hypotenzie alebo poikilothermie), by nemali byť dôvodom na vylúčenie pacienta z diagnostického procesu BD/DNC (Greer et al., 2020; Greer et al., 2023; Shemie et al., 2023). Tieto rozdiely medzi konceptom smrti celého mozgu (vrátane hypotalamu) a bežnou klinickou praxou (okrem hypotalamu) vedú k vzniku nových konceptov mozgovej smrti (Kurča et al., 2025).

Známa etiológia

Prvým predpokladom diagnostiky smrti mozgu podľa SR a ČR kritérií je známa etiológia (*diagnóza*) a závažné (*nevyliciteľné, nezvratné*) postihnutie mozgu (Obr. 1, Obr. 2). Bez známej etiológie, ktorá nespochybniteľne vysvetlí devastačné poškodenie mozgu, nie je možné stanovovať BD/DNC. V medicínskej literatúre sú opísané viaceré kazuistiky pacientov s prechodnou areflexnou kómou alebo locked-in syndrómom napríklad pri fulminantných formách Guillain-Barrého syndrómu (Sarna et al., 2024), pri pôsobení neuroparalytických jedov (Freund et al., 2017; ALFaifi et al., 2020) alebo pri intoxikácii liekmi, alkoholmi, insekticídmi (Murphy et al., 2021).

Závažné štrukturálne postihnutie mozgu

Pri hodnotení závažnosti postihnutia mozgu má svoje pevné miesto zobrazenie mozgu. V SR a ČR kritériách smrti mozgu nie je presne definovaný charakter a závažnosť štrukturálneho postihnutia mozgu. V SR odporúčaniach sa hovorí o nevyliciteľnej lézii mozgu a v ČR odporúčaniach o nezvratnom štrukturálnom poškodení mozgu. WBDP za minimálne kritérium závažnosti pri zobrazení mozgu považujú potvrdenie prejavov intrakraniálnej hypertenzie v zmysle závažného edému mozgu s kónusovými prejavmi. V prípade nepotvrdenia kónusov sa odporúča zvýšená opatrnosť pri klinickej diagnostike mozgovej smrti (Greer et al., 2020). Medzi typické CT prejavy mozgového edému patrí zaniknutie hraníc medzi sivou a bielou hmotou, zánik subarachnoidálnych priestorov, komôr, bazálnych cisterien a rozvoj kónusov. Relatívne poddiagnostikovaným prejavom difúzneho edému mozgu pri CT zobrazení je príznak bieleho mozočka (*white cerebellum sign*) s nepriaznivou prognózou (obrázok 3).

Vzniká ako prejav relatívne zníženej denzity edematózných supratentoriálnych štruktúr mozgu v porovnaní s mozočkom (Corrêa et al., 2022).

Nezvratnosť stavu

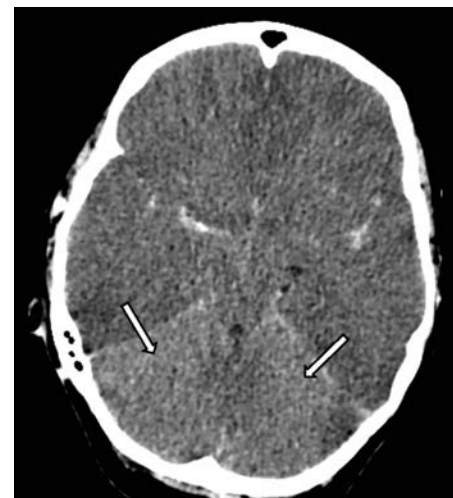
Pri diagnostike BD/DNC si musí byť vyšetrujúci klinik istý, že na základe presne určenej etiológie, závažnosti štrukturálneho mozgového postihnutia, neprítomnosti kontraindikácií a na základe priebehu klinického stavu alebo výsledkov konfirmačných vyšetrení ide o nezvratnú stratu funkcií mozgu. V ČR odporúčaniach, na rozdiel od odporúčaní v SR, je navyše povinne indikovaný potvrdzujúci test nezvratnosti klinických známkov smrti mozgu (Obr. 2).

Začiatku diagnostiky BD/DNC musí predchádzať dostatočný stav observácie klinického stavu pacienta s areflexnou kómou s cieľom posúdiť jeho nezvratnosť. SR, ČR ani WBDP kritériá všeobecne nedefinujú absolútnu dĺžku sledovania. Podľa WBDP kritérií by mala byť dĺžka observácie individuálna a dostatočne dlhá, aby sa odstránila každá pochybnosť o ireverzibilite stavu. Keďže ireverzibilita stavu sa stala predpokladom začatia diagnostiky BD/DNC, význam opakovaného vyšetrenia je v znížení rizika diagnostickej chyby pri prvom vyšetrení.

V špecifickom prípade sekundárneho *difúzneho ischemického postihnutia mozgu* po kardiopulmonálnom zlyhaní s potenciálnou možnosťou pomalšej úpravy neurologických funkcií a rizikom falošnej pozitivity nálezu mozgovej areflexie WBDP kritériá odporúčajú čas observácie minimálne 24 hodín (Greer et al., 2020). Podobne CT vyšetrenie mozgu v prvých hodinách po resuscitácii nemusí vykazovať známky devastačného štrukturálneho poškodenia mozgu a je vhodné čakať ho až s odstupom minimálne 24 až 48 hodín.

Ďalším špecifickým prípadom je *dekompresívna kraniektómia*, ktorá je indikovaná s cieľom znížiť intrakraniálny tlak (ICP), ku ktorému obyčajne dochádza okamžite po výkone (Bor-Seng-Shu et al., 2012). Walter et al. opisujú prípad 72-ročného muža po dekompresívnej kraniektómii pre závažné cerebelárne krvácanie s príznakmi areflexie mozgového kmeňa, u ktorého došlo po 35 hodinách od výkonu k prechodnej spontánnej respiračnej aktivite (Walter et al., 2022). V ojedinelých prípadoch k zníženiu ICP nedochádza hneď po výkone, ale môže nastať až po niekoľkých hodinách

Obr. 3. Príznak bieleho mozočka (*hyperdenzný mozoček* u 21-ročnej ženy, stav po kardiopulmonálnej resuscitácii pre asystóliu)



vrátane markantného zlepšenia neurologického stavu (Cunan et al., 2023). Vzhľadom na podobné kazuistiky pacientov s oddialeným (prechodným alebo trvalým) zlepšením neurologického stavu nabádajú recentné odporúčania na zvýšenú opatrnosť a predĺženie observácie alebo indikáciu konfirmačného vyšetrenia u pacientov po dekompresii (Greer et al., 2020; Greer et al., 2023; Shemie et al., 2023). Recentne vo Veľkej Británii zaraďuje *Faculty of Intensive Care Medicine* dekompresívnu kraniektómiu medzi indikácie konfirmačného vyšetrenia pri diagnostike BD/DNC (Gardiner, 2022).

Kontraindikácie diagnostiky

Ďalším pilierom správnej diagnostiky BD/DNC je vylúčiť *prechodné alebo trvalé kontraindikácie*, čiže všetky stavy, ktoré majú potenciál ovplyvniť a skresliť klinické vyšetrenie a viesť k falošnej pozitivite mozgovej smrti. Kontraindikácie sú v SR a ČR kritériách určené, ale nie sú bližšie presne definované (Obr. 1 a Obr. 2).

Hypotermia má významný vplyv na diagnostiku BD/DNC, či už cez priamy tlmivý vplyv na metabolizmus a funkcie mozgu, alebo nepriamo cez akumuláciu tlmivých liekov pri hypotermii indukovanej zmene ich farmakokinetiky. Vzhľadom na neuroprotektívny účinok hypotermie sú v literatúre opísané viaceré prípady úspešnej resuscitácie po dlhšom topení sa v ľadovej vode. Extrémnym príkladom prežitia je prípad švédskej lekárky Anny Bågenholm, ktorá prežila 80-minútové topenie v ľadovej vode, pričom jej telesná teplota klesla na 13,7 °C a došlo u nej ku kardiopulmonálnemu zlyhaniu

a cerebrálnej areflexii. Jej zdravotný stav sa následne prakticky úplne upravil (Gilbert et al., 2000). WBDP určuje ako predpoklad diagnostiky BD/DNC teplotu telesného jadra minimálne 36 °C. V prípade riadenej hypotermie sa pred diagnostikou BD/DNC vyžaduje observácia stavu 24 hodín po zohriatí na teplotu minimálne 36 °C (Greer et al., 2020).

WBDP kritériá definujú hodnotu *systolického krvného tlaku* minimálne 100 mmHg alebo *stredného arteriálneho tlaku* krvi minimálne 60 mmHg u dospelých. Tlak krvi u detí by mal byť v hodnotách normy pre konkrétnu vekovú kategóriu (Greer et al., 2020).

V SR odporúčaniami je síce určené 12-hodinové okno bez blokátorov neuromuskulárneho prenosu a *liekov* tlmiacich CNS, avšak v bežnej klinickej praxi sa toto okno obyčajne predlžuje. Kanji et al. rozpracovali vo svojej prehľadovej práci faktory na strane pacienta, podaného lieku a ochorenia, ktoré môžu ovplyvniť predĺženie účinku lieku a tým aj významne ovplyvniť klinické neurologické vyšetrenie diagnostiky BD/DNC (Kanji et al., 2023). Kritériá diagnostiky podľa WBDP sú v otázke vylúčenia pretrvávajúcich relaxačných a tlmiacich účinkov liekov, drog a alkoholu vrátane intoxikácií opatrnejšie a odporúčajú: pri podozrení na intoxikáciu je indikované toxikologické vyšetrenie; vyšetrenie krvných koncentrácií liekov; v prípa-

de nemožnosti vyšetrenia krvných koncentrácií liekov a normálnej funkcie pečene a obličiek sa odporúča ako čas observácie klinického stavu minimálne 5-násobok polčasu eliminácie látky; v prípade podozrenia na predĺženú elimináciu (poškodenie pečene, obličiek) alebo neznámu dĺžku biologického polčasu látky sa navrhuje vykonať konfirmačný test; koncentrácia alkoholu v krvi musí byť maximálne 0,8 ‰; pri použití blokátorov neuromuskulárneho prenosu je potrebné vylúčiť svalovú relaxáciu pomocou kvantitatívneho monitoringu neuromuskulárnej blokády (TOF stimulátor), poprípade vyšetrením šlachovo-okosticových reflexov (Greer et al., 2020). TOF (train-of-four) je zlatým štandardom peroperačného monitorovania hĺbky svalovej relaxácie. Štandardne sa stimuluje n. ulnaris štyrmi supramaximálnymi pulzami s frekvenciou 2 Hz. Hodnotí sa výbavnosť a amplitúda štyroch svalových odpovedí T1–T4 z m. adductor pollicis (bližšie Rodney et al., 2024).

Závažné metabolické a endokrinné poruchy musia byť korigované pred diagnostikou BD/DNC, pričom presné návrhy laboratórnych hodnôt v SR, ČR a ani vo WBDP odporúčaní neexistujú. V roku 2021 bol publikovaný expertný konsenzus Spoločnosti pre neurointenzívnu starostlivosť ohľadom vybraných laboratórnych hodnôt, ktoré sú kontraindikáciou diagnostiky BD/DNC (Lerner et al.,

2021). Tieto parametre prebrali aj odporúčania diagnostiky v USA (Greer et al., 2023; dostupné na: links.lww.com/WNL/D76).

Špecifické úrazy v oblasti hlavy a krku môžu viesť k znemožneniu vykonania kompletneho klinického vyšetrenia a mali by byť indikáciou na doplnkový konfirmačný test v podmienkach diagnostiky v SR. Do tejto skupiny úrazov patria napríklad úrazy horného úseku krčnej chrbtice (ovplyvnenie apnoického testu, vyšetrenie okulocefalických reflexov, hodnotenia motorických odpovedí končatín v rámci vyšetrenia GCS), fraktúra pyramídy temporálnej kosti (vestibulookulárny reflex na strane lézie), trauma tváre vrátane očí (pupilárny, korneálny, vestibulookulárny, okulocefalický reflex, odpoveď na bolestivý podnet) (Greer et al., 2020).

Záver

Kritériá smrti mozgu sú v SR a ČR definované legislatívne. Poznatky z posledných rokov presnejšie charakterizujú jednotlivé predpoklady a kontraindikácie diagnostiky mozgovej smrti a pomáhajú aspoň z časti odstraňovať vágnosť, s akou sú definované v odporúčaníach obidvoch krajín. Samotnej metodike klinického neurologického vyšetrenia a konfirmačným testom sa venujeme v ďalších článkoch hlavnej témy tohto čísla časopisu (Hollý et al., 2025; Ostrý et al., 2025; Vorčák et al., 2025).

LITERATÚRA

- ALfaifi MS, ALOtaibi AE, AlQahtani SA, et al. Cobra snakebite mimicking brain death treated with a novel combination of polyvalent snake antivenom and anticholinesterase. *Am J Emerg Med.* 2020 Nov;38(11):2490.e5-2490.e7.
- Bor-Seng-Shu E, Figueiredo EG, Amorim RL, et al. Decompressive craniectomy: a meta-analysis of influences on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in the treatment of traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2012 Sep;117(3):589-96.
- Corrêa DG, de Souza SR, Nunes PGC, et al. The role of neuroimaging in the determination of brain death. *Radiol Bras.* 2022 Nov-Dec;55(6):365-372.
- Cunan ET, Dudley RWR, Shemie SD. Delayed recovery from severe refractory intracranial hypertension due to expansion of skin and pericranium stretch after decompressive craniectomy. *Can J Anaesth.* 2023 Apr;70(4):796-801.
- Freund B, Hayes L, Rivera-Lara L, et al. Adult intestinal colonization botulism mimicking brain death. *Muscle Nerve.* 2017 Oct;56(4):E27-E28.
- Gardiner D. Additional FICMPAS guidance for decompressive craniectomy and diagnosing death using neurological criteria (DNC). *Critical Care.* 2022;21:38-39.
- Gilbert M, Busund R, Skagseth A, et al. Resuscitation from accidental hyperthermia of 13.7 degrees C with circulatory arrest. *Lancet.* 2000 Jan 29;355(9201):375-6.
- Greer DM, Shemie SD, Lewis A, et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project. *JAMA.* 2020 Sep 15;324(11):1078-1097.

- Greer DM, Kirschen MP, Lewis A, et al. Pediatric and Adult Brain Death/Death by Neurologic Criteria Consensus Guideline. *Neurology.* 2023 Dec 12;101(24):1112-1132.
- Hollý P, Kunáš Z, Pokorná E, et al. Klinické stanovení smrti mozku – metodika neurologického vyšetření a apnoického testu. *Neurol. praxi.* 2025;26(2):109-116.
- Kanji S, Williamson D, Hartwick M. Potential pharmacological confounders in the setting of death determined by neurologic criteria: a narrative review. *Can J Anaesth.* 2023 Apr;70(4):713-723.
- Krause M, Hocker S. Toxin-Induced Coma and Central Nervous System Depression. *Neurol Clin.* 2020 Nov;38(4):825-841.
- Kurča E, Sivák Š. História definovania a stanovenia smrti. *Neurol. praxi.* 2025;26(2):97-102.
- Lerner DP, Bassil R, Tadevosyan A, et al. Metabolic values precluding clinical death by neurologic Criteria/Brain death: Survey of neurocritical care society physicians. *J Clin Neurosci.* 2021 Jun;88:16-21.
- Lewis A. An Update on Brain Death/Death by Neurologic Criteria since the World Brain Death Project. *Semin Neurol.* 2024 Jun;44(3):236-262.
- Lewis A, Bakkar A, Kreiger-Benson E, et al. Determination of death by neurologic criteria around the world. *Neurology.* 2020 Jul 21;95(3):e299-e309.
- Lewis A, Bernat JL. Death Determination by Neurologic Criteria. Areas of Consensus and Controversy. Springer (Cham). 2022.
- Martinková J, Chrástina M, Cingelová M, Valkovič P. Mozgová smrť – medicínske aspekty, legislatívne normy v Slovenskej republike. *Neurol. praxi.* 2015;16(3):140-143.

- Murphy L, Wolfer H, Hendrickson RG. Toxicologic Confounders of Brain Death Determination: A Narrative Review. *Neurocrit Care.* 2021 Jun;34(3):1072-1089.
- Neves Briard J, Plourde G, Nitulescu R, et al. Infratentorial Brain Injury Among Patients Suspected of Death by Neurologic Criteria: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology.* 2023 Jan 24;100(4):e443-e453.
- Ostrý S, Holečková I, Sivák Š, et al. Elektrofyziologická vyšetření potvrzující smrt mozku. *Neurol. praxi.* 2025;26(2):117-121.
- Rodney G, Raju P, Brull SJ. Neuromuscular block management: evidence-based principles and practice. *BJA Educ.* 2024 Jan;24(1):13-22.
- Sarna MK, Shah S, Rijhwani P, et al. Guillain Barre syndrome mimicking brain death. *JR Coll Physicians Edinb.* 2024 Jun;54(2):138-143.
- Shemie SD, Wilson LC, Hornby L, et al. A brain-based definition of death and criteria for its determination after arrest of circulation or neurologic function in Canada: a 2023 clinical practice guideline. *Can J Anaesth.* 2023 Apr;70(4):483-557.
- Spears WE, Lewis A, Bakkar A, et al. What does "brainstem death" mean? A review of international protocols. *Can J Anaesth.* 2023 Apr;70(4):651-658.
- Vorčák M, Poláček H, Trabalková Z, et al. Diagnóza mozgovej smrti a úloha pomocných zobrazovacích metód. *Neurol. praxi.* 2025;26(2):122-128.
- Walter U, Eggert M, Walther U, et al. A red flag for diagnosing brain death: decompressive craniectomy of the posterior fossa. *Can J Anaesth.* 2022 Jul;69(7):900-906.

Klinické stanovení smrti mozku – metodika neurologického vyšetření a apnoického testu

MUDr. Petr Holly^{1,2,3}, MUDr. Zdeněk Kunáš³, doc. MUDr. Eva Pokorná, CSc.⁴, prof. MUDr. Štefan Sivák, PhD.⁵, MUDr. Denisa Osinová⁶, doc. MUDr. Juraj Miklušica, PhD.⁷, doc. MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D.^{3,8}

¹Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

²Ústav soudního lékařství a toxikologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

³Neurologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s., České Budějovice

⁴Odborné edukační pracoviště pro dárcovství orgánů, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

⁵Neurologická klinika, Jesseniova lékařská fakulta UK v Martine a Univerzitná nemocnica Martin, Martin

⁶Klinika anesteziologie a intenzivnej medicíny, Jesseniova lékařská fakulta UK v Martine a Univerzitná nemocnica Martin, Martin

⁷Klinika všeobecnej, viscerálnej a transplantačnej chirurgie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lékařská fakulta UK, Bratislava

⁸Neurochirurgická a Neuroonkologická klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

Smrt mozku definujeme jako stav po katastrofálním poškození mozku s trvalou nevrátnou ztrátou všech funkcí celého mozku, včetně kmene. Stanovení diagnózy je založeno na klinickém vyšetření, kdy je zcela nepřijatelná falešná negativita jednotlivých testů, které podporují ireverzibilní poškození mozku od mesencefala (fotoreakce) přes pons Varoli (korneální, okulocefalický reflex a algické podráždění v obličeji) až po prodlouženou míchu (dávivý a kašlací reflex). V současné době není jasně stanovena metodika provedení jednotlivých vyšetření. Tento článek pojednává o základním klinickém vyšetření při stanovení smrti mozku a apnoickém testu. Součástí publikace je rovněž soubor videí, která ukazují pozitivní nález při stanovení smrti mozku (čili areflexii) a nález, který není kompatibilní se smrtí mozku (přítomnost normální odpovědi).

Klíčová slova: smrt mozku, neurologické vyšetření, apnoický test, funkce mozku kmene, reflexy mozku kmene.

Clinical determination of brain death – methodology of neurological examination and apnea test

We define brain death as a condition following catastrophic brain injury with permanent irreversible loss of all functions of the entire brain, including the brain stem. Diagnosis is based on clinical examination, where are completely unacceptable false negative individual tests that support irreversible brainstem involvement from the mesencephalon (photoreaction) to the pons Varoli (corneal, oculocephalic reflex and facial alginic irritation) to the medulla oblongata (gag and cough reflex). At present, the methodology for performing each examination is not clearly established. This article discusses the basic clinical examination in the determination of brain death and the apnea test. The publication also includes a set of videos that show a positive finding in the determination of brain death (absence of reflex) and a finding that is not compatible with brain death (presence of a normal response).

Key words: brain death, neurological examination, apnea test, brain stem function, brain stem reflexes.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Podpořeno projektem Národní ústav pro neurologický výzkum (Program EXCELES, ID: LX22NPO5107) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU; výzkumným programem Karlovy univerzity: Cooperatio Neuroscience; projektem Všeobecné fakultní nemocnice v Praze MZ ČR-RVO-VFN64165.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(2):109-116

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.078>

Článek přijat redakcí: 14. 9. 2024

Článek přijat k publikaci: 17. 11. 2025

MUDr. Petr Holly
petr.holly@vfn.cz

Úvod

Smrt mozku (SM) je stav, kdy jedinec utrpěl katastrofální poškození mozku, které vedlo k nevratné, trvalé ztrátě všech funkcí celého mozku, včetně kmene (Greer et al., 2023). Stav je definován hlubokým kómatem, kmenovou areflexií a ztrátou spontánní dechové aktivity vyvolané adekvátními podněty (hyperkapnie, acidóza) (Greer et al., 2020; Shemie et al., 2006). Konsenzuální doporučení je pro nahrazení termínu „smrt mozku“ termínem „smrt dle neurologických kritérií“, v originálu: „brain death/death by neurologic criteria (BD/DNC)“. Jako hlavní důvod je uváděna skutečnost, že více než ke smrti mozku spíše došlo ke smrti osoby. BD/DNC je stavěno na roveň „smrti dle kardiopulmonálních kritérií“. Snahou projektu World Brain Death Project je celosvětově sjednotit kritéria stanovení BD/DNC (Greer et al., 2020). Obdobný cíl si rovněž klade tento článek a Sivákův článek (Sivák et al., 2025). Klinické vyšetření (a tedy zmíněná neurologická kritéria) však stanovuje pouze smrt mozkuvého kmene, a nikoliv smrt celého mozku. Ta se stanovuje potvrzujícím vyšetřením (PV) (Ostrý et al., 2025). Nicméně výsledný dopad na jedince – jeho smrt – je stejný.

Stanovení diagnózy BD/DNC je založeno většinou na klinickém vyšetření (Greer et al., 2020). Klinické vyšetření je zaměřeno na průkaz ztráty všech kmenových reflexů. Tím prokazujeme poškození ascendentního retikulárního aktivačního systému, tedy nevratnost kómatózního stavu (Greer et al., 2023).

Anketa z roku 2019 (Braksick et al., 2019) odhalila, že pouze 76 % lékařů, kteří stanovují BD/DNC, bylo proškoleny, jak toto vyšetření provádět, pouhých 25 % respondentů provádělo vyšetření BD/DNC v souladu se současnými pokyny, 10 % lékařů neuvedlo provádění apnoického testu; 28 % lékařů uvedlo, že provádí PV v případech, že pacient během apnoického testu dýchá (klinický nálezu vylučuje BD/DNC).

V současné době neexistuje optimální školení klinického vyšetření. Figuríny k nácviku neumí simulovat zachované funkce mozkuvého kmene s výjimkou zachovaného dýchání (Wijdicks, 2020). Přitom vyšetření BD/DNC neposkytuje žádný prostor k falešné pozitivitě. Z literatury např. vyplývá, že dle popisu provedení testu jeden z pěti odborníků netestuje korneální reflex správně (Maciel et al., 2020).

Cílem práce je stanovení jednotné metody klinického vyšetření a hodnocení pro účely diagnostiky BD/DNC. Podporou pro exaktní a jednotné provedení a interpretaci má sloužit doprovodný materiál zobrazující pozitivní nálezu – absenci reflexu (video A), i negativní nálezu – přítomnost reflexu (video B).

Než začneme klinické vyšetření BD/DNC, musí být splněny tyto podmínky:

- pacient utrpěl katastrofální, trvalé poškození mozku,
- je znám mechanismus poškození mozku a je o něm známo, že vede k BD/DNC,
- zobrazení mozku musí být v souladu s mechanismem a závažností poškození mozku,
- musí být natolik dlouhá doba sledování, aby potvrdila závažnost a nevratnost poškození a eliminovala veškerá zkraslení (confounders),
- musí být tělesná teplota > 36,0 °C (Lewis et al., 2020); je-li teplota < 35,5 °C, pak lze vyšetření provést nejdříve za 24 hodin po ohřátí na teplotu vyšší než 36,0 °C,
- musí být systolický krevní tlak ≥ 100 mmHg a zároveň střední arteriální tlak ≥ 75 mmHg,
- není vliv farmak – absence myorelaxace, vlivu anestetik a jiných farmak tlumících CNS (toxikologie z moči i krve je negativní, hladina alkoholu je pod 0,8 ‰, uplynulo ≥ 5 poločasů eliminace všech tlumivých léků při normálních renálních a jaterních funkcích),
- není vliv závažné poruchy elektrolytové, acidobazické rovnováhy (definovaná závažnou acidózou nebo výraznými laboratorními odchylkami od normy), ani endokrinní (včetně hypotyreózy).

Odlíšnosti u pediatrického pacienta

Pro pediatrické pacienty platí, aby bylo hodnocení BD/DNC provedeno nejdříve za 24–48 hodin od inzultu, při rozpacích později. Rovněž je doporučeno časový odstup mezi 1. a 2. vyšetřením BD/DNC přizpůsobit adjustovanému věku (24 hodin u donošených novorozenců ve 37. gestačním týdnu až do 30. dne života, 12 hodin u kojenců a dětí od 31. dne do 18 let) (Nakagawa et al., 2011). U osob mladších 6 měsíců se doporučuje testovat sací a „rooting“ (vyhledávací) reflex.

Dalšími nutnými podmínkami odlišnými od dospělých jsou (Nakagawa et al., 2011; Wijdicks et al., 2010):

- tělesná teplota ≥ 35,0 °C,
- systolický krevní tlak ≥ 2 směrodatné odchylky na dolní hranici věkově vázané normy nebo střední arteriální tlak ≥ 5. percentilu pro odpovídající věk,
- vyloučena intoxikace drogami včetně alkoholu – dle znění stanoviska The American College of Medical Toxicology z roku 2017 (Neavyn et al., 2017),
- absence vlivu blokátorů nervosvalového přenosu potvrzena testem čtyř pulzů „train-of-four“ (TOF); TOF je test určený k orientačnímu sledování hloubky/stupně myorelaxace; stimuluje se standardizovaně n. ulnaris čtyřmi supramaximálními pulzů frekvence 2 Hz; hodnotí se výbavnost a amplituda čtyř svalových odpovědí T1–T4 m. abductor digiti quinti,
- kompenzovaná porucha vnitřního prostředí (elektrolyty, glykemie, acidobáze, jaterní a renální funkce nebo vrozené metabolické poruchy – rizika reverzibilního kómatu).

Soubor klinických vyšetření

Klinické vyšetření v praxi naráží na úskalí, která mohou zapříčinit nejistotu validity vyšetření. Několik základních testů poskytuje velmi přesné informace o zachově funkce mozkuvého kmene od mesencefala (fotoreakce) přes pons Varoli (korneální, okulocefalický reflex – OCR a algické podráždění v obličejí) až po prodlouženou míchu (dávivý a kašlací reflex).

Doporučuje se, aby byly vyšetřeny všechny níže uvedené testy (viz také Tab. 1).

- Pokud lokální stav nedovoluje jakoukoliv část vyšetření provést, nebo hodnocení je nemožné, neúplné nebo nespolehlivé (nejčastěji devastující nebo ztrátové poranění v obličejové části), pak je povinnost provést PV (Greer et al., 2020). Toto pravidlo platí obecně pro stanovení BD/DNC.
- V ČR není pevné doporučení pro interval mezi prvním a druhým klinickým vyšetřením, pouze u dětí do 1 roku věku jsou povinná dvě vyšetření v odstupu minimálně 48 hodin. Interval 6 hodin u dospělých je pouze arbitrární, ale neexistují pro něj důkazy. Na Slovensku je legislativně zaktoven interval minimálně 2 hodin mezi

prvním a druhým klinickým vyšetřením, v ČR se u jedinců starších 1 roku provádí povinně jedno klinické vyšetření. Jedná se ale pouze o legislativní podmínky v rámci diagnostiky smrti mozku u možných dárců orgánů.

Klinické neurologické vyšetření

Hluboké bezvědomí – stanovení hodnoty Glasgow Coma Scale

Metodika vyšetření

Pomocí Glasgow Coma Scale (GCS) hodnotíme kvantitativní poruchu vědomí a její hloubku. Stupnice se skládá ze tří hodnotových položek (otevření očí, nejlepší slovní

a nejlepší motorická odpověď), kde každá číselná hodnota odpovídá nejvyššímu dosaženému stupni odpovědi pacienta na daný podnět (Tab. 2).

Pro diagnostiku BD/DNC musí mít pacient GCS 3, tudíž nejmenší možné. GCS zpravidla vyšetřujeme již v rámci ostatních modalit, především při algickém stimulu, kdy nedojde k žádné odpovědi. Sledujeme při tom oči – jsou zavřené, pacient je neotevře po podnětu ani není náznak aktivního svírání očí (netvoří se vrásky kolem očí při algickém podnětu). Pacient nevydává žádné zvuky při algickém podnětu a končetiny jsou atonické, bez pohybu. Výjimkou jsou míšní odpovědi, které mohou být přítomné (popsány níže) (Wijdicks, 2020).

Jakákoliv reakce na zrakovou, sluchovou nebo taktilní stimulaci vylučuje BD/DNC (level A) (Greer et al., 2023).

Zornicová reakce (fotoreakce)

Metodika vyšetření

Fotoreakci vyšetříme v přítmí. U pacienta s poruchou vědomí pasivně zvedneme obě horní víčka, abychom viděli celé zornice na obou stranách. Dostatečně intenzivním zdrojem světla posvítíme jednotlivě postupně do obou zornic.

Reflexní odpověď: mióza ipsilaterální nebo bilaterální.

Areflexie: nesmí nastat žádná změna velikosti zornic.

Tab. 1. Klinické vyšetření pro stanovení smrti mozku a doporučení k provedení pomocného vyšetření (převzato z Greer et al., 2020)

Test	Způsob provedení	Odpověď konzistentní se smrtí mozku (BD/DNC)	Další doporučení
Stav vědomí	Vyšetření GCS	Žádný průkaz vědomí po maximální stimulaci (zrakové, sluchové, algické).	
Fotoreakce	Osvit jasným světlem do očí a změření průměru zornic. Doporučuje se použít lupu a/nebo pupilometr. Vyšetřuje se oboustranně.	Oboustranně (ipsi- i kontralaterálně) chybí jakákoliv reakce na osvit (zúžení i rozšíření) zornice. Zornice jsou fixovány ve středně velké nebo rozšířené poloze (≈4–6 mm).	1) Zúžené zornice neodpovídají BD/DNC a je zde možnost intoxikace nebo locked-in syndromu. 2) Zornice mohou mít jakýkoli tvar (kulaté, oválné, nepravidelné). 3) Úraz rohovky nebo předchozí oční zákrok může ovlivnit reaktivitu zornic a znemožnit vyhodnocení. 4) Instilace léků do oka může uměle vyvolat přechodně areaktivní zornice. 5) Při anoftalmii či slepotě se doporučuje PV.
Korneální reflex	Dotyk s mírným tlakem vatovým tamponem na rohovku na vnějším okraji duhovky mimo zorné pole. Sledujte, zda se nepohybují oční víčka. Vyšetřuje se oboustranně.	Nesmí být žádný patrný pohyb očních víček.	1) Je třeba dbát na to, aby nedošlo k poškození rohovky. 2) Anoftalmie, závažný otok orbity nebo skléry, přímé trauma oka, chemóza, předchozí transplantace rohovky vyžaduje provedení PV.
OCR a OVR	OCR: Prudké otočení hlavou o 90° horizontálně na obě strany – oči se nepohybují s pohyby hlavou. Vertikální zkouška je nepovinná. OVR: zvukovod je průchodný, bubínek je celistvý, hlava je v úhlu 30°. Aplikace 30 ml ledové vody po dobu 60 s injekční stříkačkou do zevního zvukovodu. Testování kontralaterálně nejdříve za 5 min.	Chybí pohyby bulbů. Detekce jakýchkoli pohybů bulbů není slučitelná se BD/DNC.	1) Nejprve vyloučíme poranění krční páteře. Pokud nelze provést OCR, ale OVR je abnormální, není nutné PV. 2) Přítomnost prasklé membrány bubínku může představovat riziko zanesení infekce do ucha. 3) Zlomenina baze lební nebo spánkové kosti může vést k absenci odpovědi na straně zlomeniny, pak se doporučuje PV. 4) Velký otok či chemóza orbity či sklér může ovlivnit pohyb bulbů a pak se doporučuje PV. 5) V případě anoftalmie je vyžadováno provedení PV.
Motorická reakce v obličeji a na končetinách	Tlačte silně na tyto oblasti: 1) temporomandibulární klouby, 2) obě nadočnicové rýhy, 3) sternum, 4) všechny končetiny proximálně i distálně Vložte vatový tampon do každé nosní díry a zašimrejte zde.	Algické podněty nad foramen magnum nevyvolají žádný pohyb v obličeji ani na trupu. Algické podněty pod foramen magnum nevyvolají žádný pohyb v obličeji, ale mohou vyvolat pohyb na trupu (spinální reflexy).	1) Rozlišení míšních a mozkových motorických reakcí vyžaduje klinickou zkušenost. Pokud je původ reakce nejasný, doporučuje se konzultace se zkušeným lékařem či provedení PV. 2) Při závažném nervosvalovém onemocnění (ALS, neuropatie) se doporučuje provedení PV. 3) Pokud osoba nemá všechny končetiny, absence končetiny nevylučuje motorické vyšetření na bolest na dané straně těla – PV není nutné. 4) Těžké poranění nebo otok obličeje může znemožnit vyhodnocení motorické odpovědi obličeje, zde je vyžadováno provedení PV.
Dávivý a kašlací reflex	Dávivý reflex: stimulujte oboustranně zadní stěnu hltanu pomocí špátle nebo odsávací cévky. Kašlací reflex: stimulujte tracheobronchiální stěnu do úrovně kariny hlubokou endotracheálně zavedenou odsávací cévkou.	Absence dávení a kašle.	Eferentní dráha pro kašlací reflex jde přes n. phrenicus – pozor na možné poškození u osob s vysokým krčním míšním poraněním. Zde je vyžadováno provedení PV.

BD/DNC – smrt mozku; OCR – okulocefalický reflex; OVR – okulovestibulární reflex; PV – potvrdující vyšetření

Tab. 2. Glasgow Coma Scale

Otevření očí	Slovní odpověď	Motorická odpověď
1 – bez reakce	1 – bez reakce	1 – bez reakce
2 – na bolestivý podnět	2 – nesrozumitelné zvuky	2 – necílená extenze končetiny (decerebrační rigidita)
3 – na slovní podnět	3 – jednotlivá nesouvisející slova	3 – necílená flexe končetiny (dekortikační rigidita)
4 – spontánní	4 – zmatená	4 – úniková reakce (pohyb směruje od podnětu)
	5 – normální	5 – lokalizace podnětu (pohyb směruje k podnětu)
		6 – cílený pohyb podle instrukcí

Doporučeno je použít čtecí lupu (zvětšení 2,5–5×). Pupilometr je možný, ale není podmínkou.

Obvyklý průměr zornice je 4–6 mm. Při průměru zornice mimo tento interval je třeba vyloučit jiné příčiny – u mydiázy premorbidní oční invaze nebo trauma bulbu; u miózy především intoxikaci opiáty (Khandelwal et al., 2019) nebo trauma mozku kmene. Ukázalo se, že průměr zornic u SM byl ≥ 4 mm (Sagishima et Kinoshita, 2017).

Video 1A ukazuje absenci fotoreakce a video 1B ukazuje přítomnou fotoreakci.

Anatomicko-patofyziologické souvislosti

Fotoreakce je proces, při němž zvýšení intenzity světla vyvolá zmenšení průměru zornice (miózu). Toto vyšetření nám přináší informaci o funkci mesencefala. Aferentní část reflexu je shodná s optickou dráhou, po zkřížení v chiasma opticum se z traktu odštěpují spoje do pretektální oblasti mesencefala. Každá pretektální oblast vysílá signály do pregangliových parasympatických jader v mesencefalu (Edingerovo-Westphalovo jádro). Eferentní parasympatická pregangliová vlákna putují prostřednictvím n. oculomotorius přímo k m. sphincter pupillae, jehož stah vede k mióze (Smith et Cysz, 2024).

Korneální reflex

Metodika vyšetření

Pro vybavení korneálního reflexu rozevřeme víčka a mírným tlakem podráždíme zevní část rohovky sterilním smotkem vaty (nedráždíme spojivku). Víčka rozevíráme co nejmenší silou, abychom případnou reakci oka zaznamenali.

Reflexní odpověď: mrknutí až sevření obou očních víček.

Areflexie: žádný pohyb víček.

Smotek vaty nepřibližujeme přímo proti oku, ale vždy ze strany mimo zorné pole (vyhýbáme se provokaci obranného mrkacího reflexu). Tlak na rohovku musí být přiměřený. Dostatečný k její mírné deformaci, avšak nesmí rohovku poškodit.

Pomůcka: rohovku atraumaticky stimulujeme kapáním sterilního fyziologického roztoku. Odpověď je stejná jako při mechanickém podráždění (mrknutí).

Video 2A ukazuje správnou techniku korneálního reflexu a jeho absenci a video 2B ukazuje přítomný korneální reflex.

Anatomicko-patofyziologické souvislosti

Korneální reflex je zprostředkován reflexním obloukem, který je tvořen extero-receptory rohovky, aferentní část zajišťuje n. ophthalmicus (1. větev n. trigeminus). Přepojení na eferentní část reflexního oblouku je oligosynaptické ipsilaterální a polysynaptické bilaterální. Eferentní dráhu tvoří vlákna n. facialis inervující m. orbicularis oculi oboustranně. Toto vyšetření nám přináší informaci o funkci Varolova mostu.

Okulocefalický a okulovestibulární reflex

Metodika vyšetření

OCR se u pacienta v bezvědomí provádí vleže na zádech. Vyšetřující drží pacientovu hlavu oběma rukama, víčka jsou otevřená (palci rukou vyšetřujícího, nebo lépe fixace horních víček náplastí).

Úvodní pozice hlavy je v rotaci 45° do jedné strany. Rychle rotujeme hlavu o 90° kontralaterálně (za < 1 sekundu). Konečná poloha hlavy (rotace 45° na druhou stranu) je výchozí polohou pro vyšetření v opačném směru.

Reflexní odpověď: pohyb bulbů opačným směrem, než je rotace hlavy (oči fixují obraz na sítnici).

Areflexie: absence jakéhokoliv pohybu bulbů.

Jakýkoliv pohyb bulbů proti směru rotace je známkou zachované kmenové funkce.

Vyšetření ve vertikálním směru se provádí i hodnotí analogicky, vyšetření je nepovinné, avšak hodnocení je obtížnější. Lze provést v případě nejasnosti horizontálního testu. OCR by se neměl provádět, pokud není vyloučeno poranění krční páteře nebo míchy.

Pomůcka: Označíme meridián oka (duhovky) na horním víčku fixou. Po provedení rotace hlavu porovnáme pozici oka k dříve označenému meridiánu.

Video 3A ukazuje správnou techniku a abnormální horizontální a vertikální OCR a video 3B ukazuje normální odpověď při OCR.

Pokud OCR nelze oboustranně testovat, musí být proveden oboustranně okulovestibulární reflex (OVR), a pokud je oboustranně nepřítomná reakce na něj, pak je toto kritérium BD/DNC splněno (level A) (Greer et al., 2023).

OVR testujeme vleže na zádech, při hlavě zvednuté do úhlu 30°. Cesty k bubínkové membráně, která je neporušená, musí být volné. Stříkačku o dostatečném objemu (50 ml) naplníme ledovou vodou (0 °C) a pomalu proplachujeme zevní zvukovod po dobu 60 s.

Reflexní odpověď: vychýlení bulbů směrem ke stimulovanému uchu a kontralaterální horizontálně rotační nystagmus.

Areflexie: absence jakéhokoliv pohybu bulbů.

Kontralaterální vyšetření je možné provést nejdříve po 5 minutách (nutno pro opětovné vyrovnání teploty endolymfy na testovaném uchu).

Testování reflexu se neprovádí při podezření na trauma baze lebni, protože odpověď nemusí být objektivní a dále může dojít k narušení zvukovodu nebo bubínku. Přítomnost těžkého traumatu očníce může ovlivnit rozsah pohybu očních bulbů a může vyšetření tohoto reflexu znemožnit.

Video 4A ukazuje správnou techniku a abnormální absenci OVR a video 4B ukazuje normální odpověď při OVR.

Anatomicko-patofyziologické souvislosti

OVR vychází ze spojení mezi laterálními polokruhovými kanálky, ipsilaterálním jádrem n. abducens, mediálními vestibulárními jádry, fasciculus longitudinalis medialis a částí nervových vláken kontralaterálního n. oculomotorius pro m. rectus medialis.

Motorické reakce na algické podráždění**Metodika vyšetření**

Provádíme algickou stimulaci kraniální (n. trigeminus) a spinální. Sledujeme a hodnotíme motorickou odpověď v etáži kraniálních nervů a spinální úrovně.

Zóna kraniální:

Stimulace: silný tlak na oblasti temporo-mandibulárních kloubů, nadočnicových oblouků, stimulace nasální sliznice.

Odpověď: absence všech motorických reakcí na obou etážích: kraniální i spinální.

Zóna spinální:

Stimulace: silný tlak na sternum, na všech končetinách proximálně i distálně (rukojetí kladívka na eponychium).

Odpověď: absence motorických odpovědí na kraniální úrovni (mozkové řízení). Motorická reakce na spinální etáži může být přítomná. Spinální reflexní odpovědi je nutno odlišit od pohybů zprostředkovaných mozkiem. Při nejistotě interpretace je vhodné konzultovat zkušeného odborníka.

Mezi míchou řízené pohyby řadíme: reakce plantárních flexorů/extenzorů, příznak trojflexe, břišní reflexy, kremasterový reflex, cervikální tonické reflexy, izolované záškuby horních končetin, jednostranné extenčně-pronační pohyby, asymetrické opistotonické držení trupu, undulující pohyby prstů, myoklonus, pohyby podobné respiračním, kontrakce kvadricepsu a pohyby nohou napodobující periodické pohyby dolních končetin (Greer et al., 2020; Jain et DeGeorgia, 2005; Saposnik et al., 2005).

Cave: Závažné neuromuskulární onemocnění nebo trauma obličejové může zkraslit hodnocení motorických reakcí. Za těchto podmínek je PV povinné.

Video 5A ukazuje techniku algické stimulace a absence odpovědi – tedy areflexii, video 5B ukazuje reakci na algický podnět.

Anatomicko-patofyziologické souvislosti

N. trigeminus inervuje senzitivně celý povrch obličejové dutiny ústní (tvrdé a měkké patro až po isthmus faucium, přední dvě třetiny jazyka, všechny zuby) a nosní dutinu, celý obsah orbity, většinu dura mater a část ušního boltce. Nadprahový algický podnět vyvolá podráždění nociceptorů v daném místě a vznik akčního potenciálu, který se pak šíří ascendentně nociceptivním nervovým vláknem (součást hlavového nebo míšního periferního nervu). Vzruch vstupuje do spinálního jádra n. trigeminus nebo z oblastí jinde po těle vstupuje do míchy. V míše se přepojí v zadních rožích míšních a axony neuronů zadních rohů míšních poté formují tractus spinothalamicus. Po překřížení v commissura anterior alba o 1–2 míšní segmenty výše postupují anterolaterálním systémem drah spolu s termickým čítím do talamu (nucleus ventralis posterolateralis thalami a posteriorní komplex talamu). Informace z oblasti inervace n. trigeminus jsou přepojovány v nucleus tractus spinalis nervi trigemini a poté jdou cestou tr. trigeminothalamicus a tr. trigeminoreticularis.

Dávivý a kašlací reflex provokovaný hlubokým tracheobronchiálním odsáváním**Metodika vyšetření**

Dávivý reflex vybavíme podrážděním zadní stěny hltanu oboustranně. K podráždění užijeme špátli nebo odsávací cévku.

Kašlací reflex: dráždíme odsávací cévkou až v oblasti tracheální kariny. K tomuto účelu samozřejmě může posloužit i systém uzavřeného odsávacího systému napojeného přímo na ventilační okruh.

Cave: N. phrenicus je zodpovědný za část eferentní dráhy kašlacího reflexu. Při vysoké krční lézi může dojít k absenci tohoto reflexu z důvodu míšního poranění, nikoliv z důvodu BD/DNC.

Pomůcka: Dávivý reflex lze vybavit prstem zasunutým podél intubační rourky až na zadní stěnu hltanu. Současně se stimulací prstem registrujeme kontrakci svalů hltanu.

Video 6A ukazuje absence reflexů a video 6B ukazuje přítomný dávivý a kašlací reflex.

Anatomicko-patofyziologické souvislosti

Kašlací reflex patří mezi obranné dýchací reflexy. Napomáhá udržovat volně průchodné

dýchací cesty. Vzniká při mechanickém podráždění receptorů v oblasti hrtanu trachey. Po velkém nádechu s uzavřenou hlasivkovou štěrbinou stoupne tlak v hrudní dutině a po otevření hlasivkové štěrbinou proudí vzduch spolu s cizími tělesy ústní dutinou pryč. Podráždění mechanoreceptorů vede ke vzruchu a šíření akčního potenciálu ve vláknech n. vagus cestou n. laryngeus superior a v senzitivních vláknech n. trigeminus. V medulla oblongata se signály přepojují na motorická vlákna vedoucí z dýchacího centra kmene k míšním motoneuronům, které ovládají mezižeberní svaly a pomocí motorických vláken n. vagus se otevře hlasivková štěrbinou.

Trvalá zástava spontánního dýchání – vyšetření apnoickým testem

Apnoický test prokazuje absenci spontánní dechové aktivity v důsledku ztráty funkce dechového centra v prodloužené míše (Wijdicks et al., 2010; Lewis et al., 2020; Greer et al., 2020). Podmínkou provedení testu je normotermie (teplota tělesného jádra musí být ≥ 36 °C), stabilizovaný krevní oběh a test se provádí za monitorace krevních plynů.

Tradiční metodika vyšetření

1. Preoxygenace – vyšetření se zahajuje preoxygenací, tzn. pacienta ventilujeme 100% kyslíkem a PEEPem (pozitivní tlak na konci expirace) minimálně 5 cm H₂O v adekvátním objemu a frekvenci po dobu 10 minut tak, aby bylo dosaženo PaO₂ \geq 200 mmHg (26,7 kPa) a PaCO₂ minimálně 35–45 mmHg (4,7–5,9 kPa).
2. Pacienta odpojme od ventilátoru (rozpojením ventilačního okruhu) po dobu 8–10 minut a zajistíme mu oxygenaci endotracheální kanylou 100% kyslíkem rychlostí 6–8 l/min za monitorace saturace kyslíku v krvi. Kanylu (odsávací rourku) zavedeme do průdušnice až na úroveň bifurkace trachey.
3. Po tuto dobu pozorujeme hrudník a břišní stěnu. Pozitivní výsledek je absence dechové odpovědi sledované jako absence dechu (jakéhokoli pohybu hrudníku) při vzestupu PaCO₂ nad 60 mmHg (8 kPa) či vzestupu paCO₂ o minimálně 20 mmHg (2,7 kPa) od výchozí hodnoty.

Pokles saturace kyslíku pod 85 % trvající po dobu 30 sekund je důvodem přerušení testu. V tomto případě lze zvážit zopakování testu s použitím CPAP (kontinuální pozitivní tlak v dýchacích cestách, viz dále).

Alternativní způsob se současným udržením přetlaku v dýchacích cestách (CPAP)

V případě závažného plicního postižení s $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg (26,7 kPa) může dojít po odpojení ventilátoru k rychlé desaturaci následované hemodynamickou nestabilitou. Proto jsou ke zvážení doporučované alternativní metody provedení apnoického testu.

Možné alternativní postupy pro apnoický test (Hocker et al., 2014; Ahlawat et al., 2016; Levesque et al., 2006):

- po preoxygenaci odpojíme pacienta od ventilátoru, připojíme endotracheální kanylu na samorozpínací vak s PEEP ventilem a zajistíme průtok 100% kyslíku 6 l/min, nebo
- po preoxygenaci přepneme ventilátor do režimu CPAP, pacienta neodpojujeme od dýchacího okruhu (u moderních ventilátorů vzhledem k bezpečnostnímu nastavení back-up režimů v případě apnoe je toto pravděpodobně neproveditelné), nebo
- u extrémně hypoxemických pacientů po preoxygenaci redukuje minutovou ventilaci na cca 50 % s FiO_2 1,0. Po dosažení požadované hodnoty PaCO_2 přepneme ventilátor na 1 minutu do CPAP módu a pozorujeme absenci spontánní dechové aktivity.

V případě alternativních způsobů provedení apnoického testu se po úvaze neváháme obrátit na intenzivistu s žádostí o pomoc.

Apnoický test u pacientů na mimotělní membránové podpoře (ECMO)

Největší problém u pacientů na ECMO je právě provedení apnoického testu. Někteří autoři (Bronchard et al., 2017; Beam et al., 2019; Bein et al., 2019) navrhují přidat do systému CO_2 , abychom se vyhnuli hypoxemii. Jiní doporučují provést test následovně – postupně odpojit pacienta od ventilátoru a napojit ho na CPAP s FiO_2 1,0, zvýšit FiO_2 na ECMO na 1,0 a redukovat sweep gas flow tak, abychom dosáhli potřebného PaCO_2 , aniž by zároveň

došlo k desaturaci. Hodnoty, kterých potřebujeme docílit, jsou stejné jako u apnoického testu u pacientů bez ECMO, tj. PaCO_2 alespoň 60 mmHg (8 kPa). Dosažení této hodnoty u pacientů na ECMO podpoře může trvat déle. Po celou dobu provedení testu sledujeme absenci spontánní dechové aktivity.

Samotný apnoický test u některých pacientů může mít omezenou výpovědní hodnotu. Typickým příkladem jsou nemocní s CHOPN, kteří tolerují vysoké hodnoty PaCO_2 . V minulosti se nedoporučovalo test vůbec provádět, nyní je shoda v tom, že v těchto případech je třeba dosáhnout hodnoty PaCO_2 vyšší o minimálně 20 mmHg od vstupní hodnoty po preoxygenaci.

Pokud nelze apnoický test z objektivních důvodů provést, je třeba důvody uvést v Protokolu o zjištění smrti a v diagnostice BD/DNC dále pokračovat provedením PV.

Diskuze

Pro definování přesné a jednotné metodiky provedení a interpretace klinického vyšetření BD/DNC existuje množství argumentů. Mezi nejzásadnější uvádíme následující:

- Ve většině zemí je legislativně zakotveno klinické stanovení BD/DNC. Tam jsou PV povinná, jen pokud klinická diagnostika není úplná nebo jednoznačná.
- Provedení i interpretace vyšetření reflexů musí být jednotné a přesné. Diagnóza BD/DNC je natolik delikátní záležitost, kde je zcela nepřijatelná falešná pozitivita výsledku kteréhokoliv z testů (absence reflexu u pacienta bez nevratného poškození mozku a kmene).
- Samotný proces diagnostiky BD/DNC je pro všechny zúčastněné (zdravotníky, a zvláště pak blízké) stresující situací, zvláště pak jedná-li se o dítě. Náročnost situace umocňuje fakt, že pro většinu lékařů je vyšetření BD/DNC záležitostí zřídka.
 - Neurologické i fyzikální vyšetření v obecné rovině představuje dovednost, kterou získáváme, zdokonalujeme a upevňujeme každodenním klinickým vyšetřováním pacientů.
 - Pro vzácné nebo kritické situace je třeba užít jiné způsoby. Simulační tréninky používané u resuscitací nebo logistice péče akutního iktu nejsou pro vyšetření kmenových reflexů dostatečně spolehlivé.

- Přesný popis opatřený videozáznamem znázorňující nejen provedení testu, ale i pozitivní, resp. negativní výsledek (absence, resp. přítomnost reflexní odpovědi) dává příležitost k zakotvení jednotné metodiky i interpretace vyšetření. Důležitost a hodnota názorné metodické pomůcky je tím vyšší, protože tato vyšetření provádějí i jiní lékaři než neurologové.
- Diagnostika smrti mozku u možných dárců orgánů v ČR je zákonem a provázejícími předpisy přesně definována a uvedena v článku Sivák et al. (2025) v tomto časopise.
- Zjednodušení některých testů byla provedena v zájmu lepší srozumitelnosti. To by mělo vést ke snadnějšímu a přesnějšímu provedení testů všemi vyšetřujícími. Zjednodušení není na úkor spolehlivosti. Správné provedení zjednodušeného testu má větší hodnotu než nesprávné provedení testu dokonalého.

Jednotlivé testy poskytují zcela zásadní a nevyvratitelný důkaz o nevratném poškození dané části mozku kmene. Přesto v některých případech může nastat nejistota, zda se skutečně jedná o areflexii. Vlivy, jež mohou stát za nejistotou při vyšetření, můžeme rozdělit na lokální a celkové a dále na:

- farmakologické – na JIP je u pacientů v těžkém stavu na UPV velmi častou příčinou nevybavnosti fotoreakce farmakogenní navození miózy jako vedlejšího efektu užívané léčby opiáty (Henry et Volans, 1984), přechodná mydriáza může být spojena s užitím tricyklických antidepresiv, typických antipsychotik a selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (Řícha et Yazbek, 2010); mydriázu rovněž vyvolávají lokální léky užívané v oftalmologii, a dále
- nefarmakologické (mydriatické zornice lze pozorovat v reakci na potenciální onemocnění – optická neuritida, ischemická neuropatie n. opticus nebo asymetrický glaukom, dále trauma, zvýšený intrakraniální tlak nebo poškození II. a/nebo III. hlavového nervu.

V roce 2022 byla popsána kazuistika pacienta, který splňoval diagnostická kritéria BD/DNC, ale měl neobvyklou reakci pomalé oboustranné elevace víček v reakci na algický

podnět (při algické stimulaci obou bradavek) (Nair-Collins, 2022). Bylo zjištěno, že pozorovaná elevace víček byla způsobena zachovanou funkcí sympatických vláken vycházejících z horního krčního ganglia umístěného na krku, která inervují m. tarsalis superior (Müllerův sval), a nikoliv zachovanou funkcí okulomotorického jádra v mesencefalu a s ním spojeného okulomotorického nervu, který inervuje sval levator palpebrae superioris.

Jak bylo výše popsáno, vstupní zobrazení mozku musí být v souladu s mechanismem a závažností poškození mozku. To znamená, že při stanovení BD/DNC musí být potvrzena závažná léze mozku. V České republice je zakotvena povinnost provádět PV v rámci následného stanovení BD/DNC. Proto musí být potvrzena ireverzibilita SM pomocí zobrazení mozkových tepen (CTA, DSA nebo transkraniální sonografie), scintigrafie nebo akustických kmenových evokovaných potenciálů. Výjimku z tohoto pravidla představuje

rozsáhlá destruktivní léze v zadní jámě, resp. mozkovém kmeni. Toto vyšetření by mělo následovat po klinickém stanovení BD/DNC, což se často neděje a zobrazení samotnému klinickému vyšetření předchází.

Závěr

Klinické vyšetření BD/DNC je vyšetření, kde je zcela nepřijatelná falešná pozitivita výsledku jakéhokoliv z testů. Zde předkládáme jasně stanovenou metodiku provedení jednotlivých dílčích klinických vyšetření a apnoického testu. Oproti jiným zemím je v ČR stále nutné provedení potvrzovacího paraklinického vyšetření.

Desatero klinického vyšetření

- Nejsou pochybnosti o mechanismu a nevratnosti poškození mozku, zobrazovací vyšetření musí být v souladu s mechanismem a závažností poškození mozku.
- Poškození je potvrzeno zobrazením mozku.
- Byla dostatečně dlouhá observace.

- Jsou splněny veškeré prerekvizity pro klinické vyšetření (fyzikální, farmakologické, toxické).
- Byly vyšetřeny všechny reflexy (+ u dětí do 6 týdnů sací a hledací reflex).
- Byly vyloučeny kontraindikace OCR a OVR.
- Není známá komorbidita, která by zkreslila výsledky klinického vyšetření.
- Jsou splněny všechny podmínky pro provedení apnoického testu.
- Míšní motorické odpovědi (trojflexe, Babinského příznak, fascikulace...) nevyvolávají smrt mozku.
- V případě nejasnosti ohledně daného vyšetření nebo nemožnosti jeho vyšetření provedeme pomocné vyšetření.

Poděkování: MUDr. Miroslavu Šuldovi z Kardiochirurgického oddělení, prim. MUDr. Janu Hřídělovi z Dětského oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s., rodinám, a blízkým pacientů za to, že nám umožnili pořídit obrazový záznam klinického vyšetření.



Videozáznamy ke stažení na www.neurologiepropraxi.cz

Legenda k videozáznamům

Souhrnná poznámka: Význam videozáznamu je nejen dokumentační, ale i pro samotné vyhodnocení testu. Umožňuje vyšetřujícímu se k záznamu vrátit, opakovaně si jej přehrát, zvětšit, zpomalit, vytvořit smyčku. To přispěje ke zpřesnění vyhodnocení reflexu. Užívání pomocných mechanismů zpřesní diagnostiku (vylepení horních víček a užití fyziologického roztoku při vyšetření korneálního reflexu, označení meridiánu oka při vyšetření okulocefalického či okulovestibulárního reflexu atd.). Zkratky: DK: dolní končetina/y; HK: horní končetina/y; TM kloub: temporomandibulární kloub.

Video 1A: Fotoreakce, absence reflexu. Pacient 1: průměr zornic 4 mm bilaterálně. Žádná změna průměru zornic přímá i nepřímá oboustranně. Pacient 2: zornice vpravo 5,5 mm, vlevo 5,0 mm. Žádná změna průměru zornic přímá ani nepřímá oboustranně. Detail na levé oko, zvětšení 3x, potvrzení areflexie.

Video 1B: Fotoreakce, výbavný reflex. Navození miózy po osvětlení a opět mydriáza v šeru. Fotoreakce přítomná oboustranně přímá i nepřímá. Zpomalení a zvětšení umožňují spolehlivěji zhodnotit změnu velikosti zornic.

Video 2A: Korneální reflex, absence reflexu. Absence byt' náznaku mrknutí. Stimulace smotkem gázy (Pacient 1), sterilní štětičkou (Pacient 2 a 3) a sterilním fyziologickým roztokem (Pacient 4). Pasivní otevření oka musí být velmi lehké, aby nebyla překryta ani diskretní odpověď. Vylepení víček usnadní detekci i diskretní odpovědi, eliminuje sporné nálezy. Zpomalený záběr. Vyšetřujeme ze strany, nikoliv cestou přímého pohledu, dráždíme rohovku, nikoliv spojivkový vak, dotek musí vyvolat deformaci rohovky.

Video 2B: Korneální reflex, výbavný reflex. Dráždění rohovky sterilní štětičkou (Pacient 1 a 2) a sterilním fyziologickým roztokem (Pacient 3 a 4), vždy mimo zorné pole. Všimáme si jakékoliv kontrakce m. orbicularis oculi oboustranně. U Pacienta 2 a 4 záběr zpomalen a odpověď označena šipkou (i velmi diskretní kontrakce víčka znamená zachovaný reflex).

Video 3A: Okulocefalický reflex, absence reflexu. Po prudkém otočení hlavou v horizontální rovině se stočí oční bulby souhlasně ve směru i úhlu rotace hlavy. Označení meridiánu oka na oční víčka (Pacient 2 – znázorněno červenými šipkami) umožní vyhnout se falešnému hodnocení, je-li výbavnost reflexu sporná nebo nejistá.

Video 3B: Okulocefalický reflex, výbavný reflex. Při otočení hlavou v horizontálním směru se bulby stočí opačným směrem (fixace obrazu na sítnici). Označení meridiánu oka umožňuje přesně rozhodnout, zda k reflexnímu pohybu bulbu skutečně došlo, nebo je pohyb pouze zdánlivý vlivem posunu víčka vůči bulbu.

Video 4A: Okulovestibulární reflex, absence reflexu. Pacient má hlavu v anteflexi 30°, stříkačkou pomalu aplikujeme vodu 0 °C do zevního zvukovodu (ledová tříšť v misce). Aplikace probíhá nejméně 1 minutu. Není patrný žádný pohyb bulbů, ani nystagmus. Kontralaterální stimulaci je možno provést nejdříve za 5 minut.

Video 4B: Okulovestibulární reflex, výbavný reflex. Pacient má hlavu v anteflexi 30°, stříkačkou pomalu aplikujeme vodu 0 °C do zevního zvukovodu (ledová tříšť v misce). Aplikace probíhá nejméně 1 minutu. Pro přesné hodnocení označen meridián oka. Konjugovaná deviace bulbů nepřítomná. Vybaven pouze kontralaterálně bíjící horizontálně rotační nystagmus. Manifestace nystagmu až po ukončení proplachu zvukovodu.

Video 5A: Kašlací reflex, absence reflexu. Pacient s orotracheální kanylou, využit uzavřený odsávací systém, odsávací cévku nutno zavést co nehlouběji (dosažení minimálně tracheální cariny). Absence kašle, dávení či nebo kontrakce v úrovni hrudníku a ramen – (pomocné dýchací svaly).

Video 5B: Kašlací reflex, výbavný reflex. Pacient s tracheostomickou kanylou – po zavedení odsávací cévky reakce (kašel, kontrakce v etáži hrudníku a ramen).

Video 6A: Reakce na algický podnět, absence reflexu. Stimulace TM kloubu, orbity, nosní sliznice pomocí sterilní štětičky, oblasti sternu, eponychia HK a DK. Absence jakékoliv reakce v kraniální etáži (oblast inervace hlavových nervů – pohyb očima, grimasa, pohyb hlavou atd.). Při stimulaci ve spinální etáži lze akceptovat reakci pouze ve spinální etáži (pohyb končetinou, trojflexe atd.).

Video 6B: Reakce na algický podnět, výbavný reflex. Stimulace TM kloubu, orbity, nosní sliznice sterilní štětičkou (diskrétní kontrakce m. orbicularis oculi u v pořadí druhého pacienta), oblasti sternu, eponychia HK a DK. Nezbytná přítomnost reakce v kraniální etáži (oblast inervace hlavových nervů – pohyb očima, grimasa, pohyb hlavou atd.).

LITERATURA

- Ahlawat A, Carandang R, Heard SO, et al. The Modified Apnea Test During Brain Death Determination: An Alternative in Patients With Hypoxia. *J Intensive Care Med.* 2016;31:66-9.
- Beam WB, Scott PD, Wijidicks EFM. The Physiology of the Apnea Test for Brain Death Determination in ECMO: Arguments for Blending Carbon Dioxide. *Neurocrit Care.* 2019;31:567-72.
- Bein T, Muller T, Citerio G. Determination of brain death under extracorporeal life support. *Intensive Care Med.* 2019;45:364-66.
- Braksick SA, Robinson CP, Gronseth GS, et al. Variability in reported physician practices for brain death determination. *Neurology.* 2019;92:e888-e94.
- Bronchard R, Durand L, Legeai C, et al. Brain-Dead Donors on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med.* 2017;45:1734-41.
- Greer DM, Kirschen MP, Lewis A, et al. Pediatric and Adult Brain Death/Death by Neurologic Criteria Consensus Guideline. *Neurology.* 2023;101:1112-32.
- Greer DM, Shemie SD, Lewis A, et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project. *JAMA.* 2020;324:1078-97.
- Henry J, Volans G. ABC of poisoning. Analgesics: opioids. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;289:990-3.
- Hocker S, Whalen F, Wijidicks EF. Apnea testing for brain death in severe acute respiratory distress syndrome: a possible solution. *Neurocrit Care.* 2014;20:298-300.
- Jain S, DeGeorgia M. Brain death-associated reflexes and automatisms. *Neurocrit Care.* 2005;3:122-6.
- Khandelwal A, Mishra RK, Singh S, et al. Dilated Pupil as a Diagnostic Component of Brain Death-Does it Really Matter? *J Neurosurg Anesthesiol.* 2019;31:356.
- Levesque S, Lessard MR, Nicole PC, et al. Efficacy of a T-piece system and a continuous positive airway pressure system for apnea testing in the diagnosis of brain death. *Crit Care Med.* 2006;34:2213-6.
- Lewis A, Bakkar A, Kreiger-Benson E, et al. Determination of death by neurologic criteria around the world. *Neurology.* 2020;95:e299-e309.
- Maciel CB, Youn TS, Barden MM, et al. Corneal Reflex Testing in the Evaluation of a Comatose Patient: An Ode to Precise Semiology and Examination Skills. *Neurocrit Care.* 2020;33:399-404.
- Nair-Collins M. Spinal reflexes and brain death. *Clin Neurophysiol Pract.* 2022;7:143-45.
- Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, et al. Clinical report-Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 task force recommendations. *Pediatrics.* 2011;128:e720-40.
- Neavyn MJ, Stolbach A, Greer DM, et al. ACMT Position Statement: Determining Brain Death in Adults After Drug Overdose. *J Med Toxicol.* 2017;13:271-73.
- Ostrý S, Holečková I, Sivák Š, et al. Elektrofyziologická vyšetření potvrzující smrt mozku. *Neurol. praxi.* 2025;26(2):117:121.
- Richa S, Yazbek JC. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. *CNS Drugs.* 2010;24:501-26.
- Sagishima K, Kinoshita Y. Pupil diameter for confirmation of brain death in adult organ donors in Japan. *Acute Med Surg.* 2017;4:19-24.
- Sapostnik G, Maurino J, Saizar R, et al. Spontaneous and reflex movements in 107 patients with brain death. *Am J Med.* 2005;118:311-4.
- Shemie SD, Doig C, Dickens B, et al. Severe brain injury to neurological determination of death: Canadian forum recommendations. *CMAJ.* 2006;174:S1-13.
- Sivák Š, Ostrý S, Pokorná E, et al. Diagnostika smrti mozku v České a Slovenské republice a její předpoklady. *Neurol. praxi.* 2025;26(2):103-108.
- Smith AM, Czyz CN. 2024. 'Neuroanatomy, Cranial Nerve 2 (Optic).' in, StatPearls (Treasure Island (FL)).
- Wijidicks EF, Varelas PN, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2010;74:1911-8.
- Wijidicks EFM. How I do a brain death examination: the tools of the trade. *Crit Care.* 2020;24:648.

Elektrofyzilogická vyšetření potvrzující smrt mozku

doc. MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D.^{1,2}, doc. MUDr. Irena Holečková, Ph.D.³, prof. MUDr. Štefan Sivák, Ph.D.⁴,
prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO⁴, doc. MUDr. Vladimír Nosál, PhD., FESO⁴,
prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA⁵

¹Neurologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s., České Budějovice

²Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. lékařská fakulta Univerzita Karlova v Praze
a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

³Neurochirurgická klinika FN a LF UK v Plzni

⁴Neurologická klinika JLF UK a UNM, Univerzitná nemocnica Martin, Slovenská republika

⁵Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Povinnost i podmínky potvrzujících vyšetření smrti mozku jsou dány legislativou příslušné země. Potvrzující vyšetření nepřipouští eventualitu falešné pozitivitu (potvrzení smrti u žijícího jedince). Je žádoucí, aby metodika vyšetření i hodnocení byla jasná, přesná a jednotná. Metodika sluchových evokovaných odpovědí (BAEP) vychází z oficiálních mezinárodních doporučení a je přizpůsobena pro podmínky jednotek intenzivní péče. Vyšetření BAEP před rozvojem kraniokaudální deteriorace nebo rozšíření o somatosenzorické evokované odpovědi n. medianus zvyšují spolehlivost (senzitivitu) potvrzujícího vyšetření provedeného po splnění všech klinických podmínek diagnózy smrti mozku dle neurologických kritérií „brain death / death by neurological criteria“.

Klíčová slova: smrt mozku, potvrzující vyšetření, evokované potenciály, kmenové sluchové evokované potenciály, somatosenzorické evokované potenciály.

Ancillary electrophysiological examination in determination of brain death

The obligation and conditions of confirmatory brain death examinations are determined by the legislation of the respective country. Ancillary examinations do not allow for the possibility of a false positive (confirmation of death in a living individual). It is desirable that the methodology of examination and evaluation is clear, precise and uniform. The methodology of auditory evoked responses (BAEP) is based on official international recommendations and is adapted to intensive care unit (ICU) conditions. BAEP examination before the development of craniocaudal deterioration or augmentation with median nerve somatosensory evoked responses (SEP) increases the reliability (sensitivity) of ancillary testing performed after all clinical conditions for a diagnosis of brain death according to neurological criteria (BD/DNC) have been met.

Key words: brain death, ancillary examination, evoked potentials, brainstem evoked potentials, somatosensory evoked potentials.

Úvod

Diagnóza smrti mozku dle neurologických kritérií „brain death / death by neurological criteria“ (BD/DNC) je ve většině zemí světa pouze klinická. Hollý et al. poprvé v českém

písemnictví názorně popisují metodiku provedení i hodnocení klinického vyšetření (Hollý et al., 2025).

V ČR, částečně i v SR, klinické stanovení diagnózy vyžaduje potvrzení některým z po-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(2):117-121

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.082>

Článek přijat redakcí: 10. 9. 2024

Článek přijat k publikaci: 25. 11. 2024

doc. MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D.

ostry.svatopluk@nemcb.cz

mocných vyšetření. Pravidla pro provedení potvrzujícího vyšetření (PV) po stanovení klinické diagnózy smrti mozku (SM) jsou zakotvena legislativně. Legislativní normy v ČR a v SR se navzájem liší (Sivák et al., 2025).

Potvrzující morfologická a funkční vyšetření v ČR

Klinicky stanovená diagnóza smrti mozku vyžaduje potvrzující instrumentální vyšetření, kromě situace, kdy je graficky prokázána rozsáhlá destruktivní léze v zadní jámě lebni. U jedinců mladších jednoho roku je potvrzující vyšetření vyžadováno vždy (Zákon č. 285/2002 Sb, 2002).

Každé z potvrzujících vyšetření má stanovenou standardizovanou metodiku provedení pro účely potvrzení klinické diagnózy SM, resp. metodika provedení potvrzujících vyšetření je podrobně popsána v dokumentech vydaných v diki příslušných odborných společností ČLS JEP, případně jejich sekcí (Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky, 2016; Tomek et al., 2016; Česká společnost intervenční radiologie, 2019; Heřman, 2020). Metodika kmenových sluchových evokovaných potenciálů (BAEP) pro účely potvrzení diagnózy BD/DNC doposud stanovená nebyla.

Potvrzující morfologická a funkční vyšetření v SR

Potvrzující testy se při stanovování mozkové smrti provádějí doplňkově v případě nejednoznačného klinického vyšetření nebo v případě nemožnosti vyloučit přítomnost kontraindikací. Výjimkou jsou děti do jednoho roku života, kdy se povinně provádí jeden z konfirmačních testů.

V případě indikace se klinická diagnóza mozkové smrti potvrdí jedním z potvrzujících testů: průkazem zástavy mozkové cirkulace (jednorázově provedenou sériografickou cerebrální panangiografií nebo mozkovou perfuzní scintigrafií nebo elektroencefalografií (EEG) nebo vyšetřením BAEP (dle čl. VII, odborného usměrnění MZ 28610/2006) (Vestník ministerstva zdravotnictva Slovenskej republiky, 2007).

V praxi se jako potvrzující vyšetření standardně používá vyšetření cerebrální panangiografií (Bratislava, Banská Bystrica, Martin, Košice) a mozkovou perfuzní scintigrafií (Martin). Elektrofyziologické metody se používají jen zřídka.

Předmětem práce je stanovit metodiku provedení a hodnocení kmenových sluchových evokovaných potenciálů (BAEP) jako potvrzujícího vyšetření při stanovení smrti mozku.

Sluchové evokované odpovědi

BAEP (brainstem evoked potential) jsou tvořeny pěti konstantními vrcholy (vlna I–V) a nekonstantními vrcholy VI a VII (případně VIII) (Pratt et al., 1999).

Jistota v anatomické lokalizaci generátoru vlny klesá s rostoucím pořadím vlny. Má se za to, že generátorů zvláště vln III–V může být i více.

Vlna I je odpovědí kochley a odpovídá N1 vlně kochleogramu. Může být také generována distální intrameatální porcí sluchového nervu. Vlna II je generována proximálním segmentem axonů kochleárního nervu mezi vstupem do kmene a vstupem do kochleárních jader. Generátorů vlny III je pravděpodobně více a nacházejí se v úrovni dolního pontu, v místě prostupu dráhy corpus trapezoideum a horní olivou.

Vlny IV a V jsou generovány v úrovni horního pontu a mesencefala, v průběhu lemniscus lateralis. Tento komplex mohou tvořit dva separátní vrcholy nebo může splývat v jednu pozitivní vlnu. Vlny VI a VII jsou pravděpodobně generovány v colliculus inferior, nemají klinické využití (Urgošík, 1993; Pratt et al., 1999; Møller, 2011).

Specifika BAEP vyšetření na jednotkách intenzivní péče

Vyšetření BAEP pro účely potvrzení BD/DNC probíhá obvykle na jednotkách intenzivní péče – JIP, ARO, RES – souhrnně zde označeno ICU (intensive care unit). Intenzita rušivého elektrického šumu okolí je v prostředí ICU blízka operačnímu sálu. Množství přístrojového vybavení a absence stínění jsou hlavními příčinami elektrického rušení. Pacient je řízeně ventilován, má invazivní vstupy nebo operační ránu.

BAEP jsou ideální volbou u stavů po dekompresivní kraniektomii nebo ztrátovém poranění hlavy, kde vaskulárně-perfuzní vyšetření jsou obvykle neprůkazná.

U pacientů v kritickém stavu je předpoklad vyšetření BAEP opakovat, respektive

sledovat vývoj odpovědi v čase. Výběr, umístění, způsob fixace elektrod, vedení kabelů, umístění stimulatorů, předzesilovačů i samotného neurofyziologického přístroje je potřeba předem dobře rozmyslet a instalaci provést tak, aby co nejméně interferovala s probíhající intenzivní péčí. Aktivní a konstruktivně vedená komunikace mezi neurofyziologem, intenzivistou a ošetrovatelským personálem s hledáním společné optimální cesty řešení je zásadní podmínkou úspěchu. Můžeme ji připodobnit k nutnosti vzájemné souhry neurofyziologa, neurochirurga a anesteziologa během operačních zákroků s intraoperační neurofyziologickou monitorací.

Prerekvizity vyšetření

Hlavní podmínkou vybavitelnosti evokované odpovědi obecně je funkční integrita senzoryckých receptorů a zachovaná vodivost periferním úsekem sluchové dráhy.

Než přistoupíme k vyšetření BAEP, je nutné ověřit absenci premorbidní těžké poruchy sluchu, poškození kochley a nervu, a to traumatické (fraktura pyramidy, hematom ve středouši), ischemické (ischemie kochley při globální anoxii, zástavou průtoku a cerebelli anterior inferior (AICA) při nitrolební hypertenzi) nebo farmakologické etiologie (ototoxická medikace).

Hypotermie a lipofilní anestetika zpočalují subkortikální rychlost vedení vzruchu a prodlužují tak latence odpovědi. Ačkoliv BAEP patří k nejodolnějším z evokovaných odpovědi (mizí až při tělesné teplotě 21 °C), není možné tyto vlivy přehlédnout.

Stimulace

Ke stimulaci se používají náušní sluchátka (naložená přes ušní boltce), vsuvná sluchátka „pecky“ (zavedená do zevních zvukovodů) nebo externí generátor, z něhož je zvuk přenášen 30 cm dlouhou silikonovou hadičkou, která je v zevním zvukovodu fixována pěnovkou.

Pro vyšetření BAEP v prostředí ICU jsou vhodná vsuvná sluchátka nebo externí generátory. Hlavní výhodou jsou malé rozměry, možnost fixace ve zvukovodu (důležité pro dlouhodobou monitoraci) a snazší udržení čistoty. Náušní sluchátka v prostředí ICU jsou nevhodná. Použití externích generátorů navíc snižuje velikost stimulus artefaktu.

Stimulace je monoaurální, nefiltrovaným „klikem“ generovaným, elektrickým monofázickým pravouhlým pulzem o trvání 100 μ s. Rarefakce je preferována před kondenzační polaritou kliku. Intenzita stimulace je 100 dB, frekvence 10–50 Hz (s eliminací harmonických násobků frekvencí elektrické sítě).

Kontralaterální ucho je maskováno bílým šumem. Maskovací šum intenzity o 40 dB nižší, než je intenzita stimulace, slouží k „odhlučnění“ nestimulovaného ucha od kontralaterální stimulace vzdušným i kostním vedením. Intenzita šumu 60 dB neaktivuje neurální struktury vnitřního ucha (Pratt et al., 1999; ACNS, 2006).

Obvyklá frekvence stimulace pro vyšetření v laboratoři je kolem 10–20 Hz. Na ICU jsou optimální frekvence kolem 30 Hz, intraoperačně i přes 40 Hz. Důležité je vyhnout se násobkům síťové frekvence 50 Hz (event. 60 Hz) (Møller, 2011).

Registrace

Odpovědi jsou snímány povrchovými nebo subdermálními (jehlové, spirálové) elektrodami. Výhodou subdermálních elektrod je snazší a spolehlivější fixace a nižší přechodový odpor. Obojí je zvláště významné při sériovém snímání.

Registrační zapojení Cz–A1, Cz–A2 (aktivní elektroda na skalpu) vychází z laboratorních zvyklostí. Pokud vztáhneme označení svodů ke straně stimulace: Cz–Ai (ipsilaterální), Cz–Ac (kontralaterální), pak výše uvedené zapojení odpovídá stimulaci vlevo. Při stimulaci vpravo bude umístění elektrod opačné.

Směr vektoru dipólu vln I–V se mění od přibližně horizontálního do vertikálního. Vlna I bude mít nejvyšší amplitudu ve svodu Ac–Ai a nejnižší ve svodu Cz–Ac. Pro lepší diferenciaci vlny V se doporučuje zvolit svod Cz–Cv5.

Časovou základnu je doporučeno nastavit na 2 ms/div (celkový analyzační čas 20 ms), aby nemohly být přehlédnuty opožděné kmenové odpovědi. Citlivost záznamu je 0,5–1,0 μ V/div.

Standardní pásmová propust je v rozmezí 100–3 000 Hz. Tu je možno dodatečně shora snížit až na 1 000 Hz, není-li jiným způsobem odstranitelná rušivá interference šumu okolního prostředí.

Aby byl průkaz konzistence, je třeba pro každou stranu pořídit nejméně dva zprůměrněné záznamy. Pro každý záznam musí být zprůměrněno nejméně 2 000 přeběhů.

Metodika BAEP uvedena souhrnně (viz box 1).

Box 1: Metodika BAEP souhrnně

Prerekvizita:

Premorbidní porucha sluchu, fraktura pyramidy, abnormální náplň středouší.

Stimulační parametry:

Stimulace: monoaurálně vpravo a vlevo (ne binaurální)
Podnět: klik 100 μ s
Polarita: rarefakční nebo kondenzační (ne alternující)
Intenzita: 100 dB
Frekvence stimulace: 10–50 Hz
Maskovací bílý šum 60 dB kontralaterálně

Registrační parametry:

Elektrody: povrchové nebo subdermální (přechodový odpor < 5 k Ω)
Svody: Cz–Ai, Cz–Ac (Ac–Ai, Cz–Cv5)
Pásmová propust zesilovače: 100–3 000 Hz
Časová základna: 2 ms/div (celkem 20 ms)
Citlivost/zesílení: 0,5–1,0 μ V/div
Zprůměrnění: nejméně 2 000 přeběhů
Záznamy: nejméně 2 z každého ucha

Kritéria hodnocení – potvrzení BD/DNC:

Musí být splněna obě současně

■ *oboustranná výbavnost vlny I*

■ *nevýbavnost všech pozdějších odpovědí (vlny II–V)*

Hodnocení odpovědi – potvrzení smrti mozku

Potvrzujícím vyšetřením se BAEP stanou až po klinickém stanovení mozkové smrti. Potvrzení spočívá v průkazu úplné ztráty centrální (kmenové) vodivosti a současně neporušeném vedení periferním.

Obraz potvrzující SM je definován přítomností vlny I a nevýbavností všech pozdějších odpovědí (vlny III–V).

Pokud dojde k vyhasnutí všech odpovědí, včetně vlny I, pak SM potvrdit nelze.

Absence všech odpovědí, včetně periferních, může být průkazná pouze za podmínky, není-li přítomná fraktura pyramidy ani abnormální náplň středouší, a současně máme průkaz funkční integrity periferního úseku sluchové dráhy z dřívějšího vyšetření (jednorázového nebo sériového) (Obr. 1).

Somatosenzorické evokované potenciály

Somatosenzorické evokované potenciály (SEP) n. medianus vyšetřují integritu dráhy zadních provazců. Při BD/DNC je aktivita komponent periferních (N9) a míšních (N13) zachována. Naopak komponenty generované z oblasti intrakraniální – intracerebrální, tzn. vrcholy subkortikální P14, N18 a vrcholy kortikální N20, P25, jsou vymizelé. Při BD/DNC by mělo být prováděno vyšetření i v zapojení s extrace-

falickou referencí, a tudíž s možností registrace komponent vzdáleného pole P14/N18 generovaných z oblasti mozkového kmene, v úrovni cerviko-medulární junkce, resp. v oblasti lemniscus medialis a nucleus cuneatus. Často užívané zapojení pouze s cefalickou referencí nepodává informace o subkortikální aktivitě komponent vzdáleného pole, ale pouze o aktivitě primárního somatosenzorického kortexu, podávající tedy podobné informace jako EEG, což pro diagnózu BD/DNC s klinickým požadavkem kmenové areflexie není dostatečné. Zapojení s extracefalickou referencí informuje o aktivitě kaudálních částí mozkového kmene. Kombinované použití SEP a BAEP pak mapuje aktivitu od oblasti cerviko-medulární junkce až po oblast pons-mesencephalon.

Kombinace SEP n. medianus a BAEP umožňují potvrdit BD/DNC v 93–100 % (Facco et al., 2002; Holečková et al., 2014).

Stimulace a registrace

Parametry stimulace i registrace SEP n. medianus odpovídají standardům doporučených Mezinárodní společností pro klinickou neurofyzilogii (Cruccu et al., 2008). Vrchol N9 je registrován v zapojení: Ei–Ec (Erbův bod ipsilaterálně – Erbův bod kontralaterálně); vrchol N13 v zapojení: C6 – sternum/jugulum; vrchol P14, N18 v zapojení: Fz – kontralaterální rameno/Ei a vrchol N20 v zapojení: C3'/C4' – Fz.

Diskuze

Při diagnostice BD/DNC obecně je zvýšený tlak na spolehlivost veškerých prováděných morfologických i funkčních testů. Je zcela nepřijatelná falešná pozitivita, tzn. potvrzení SM u jedince, u něhož smrt ještě nenastala. Potvrzující vyšetření se provádí až po klinickém stanovení BD/DNC.

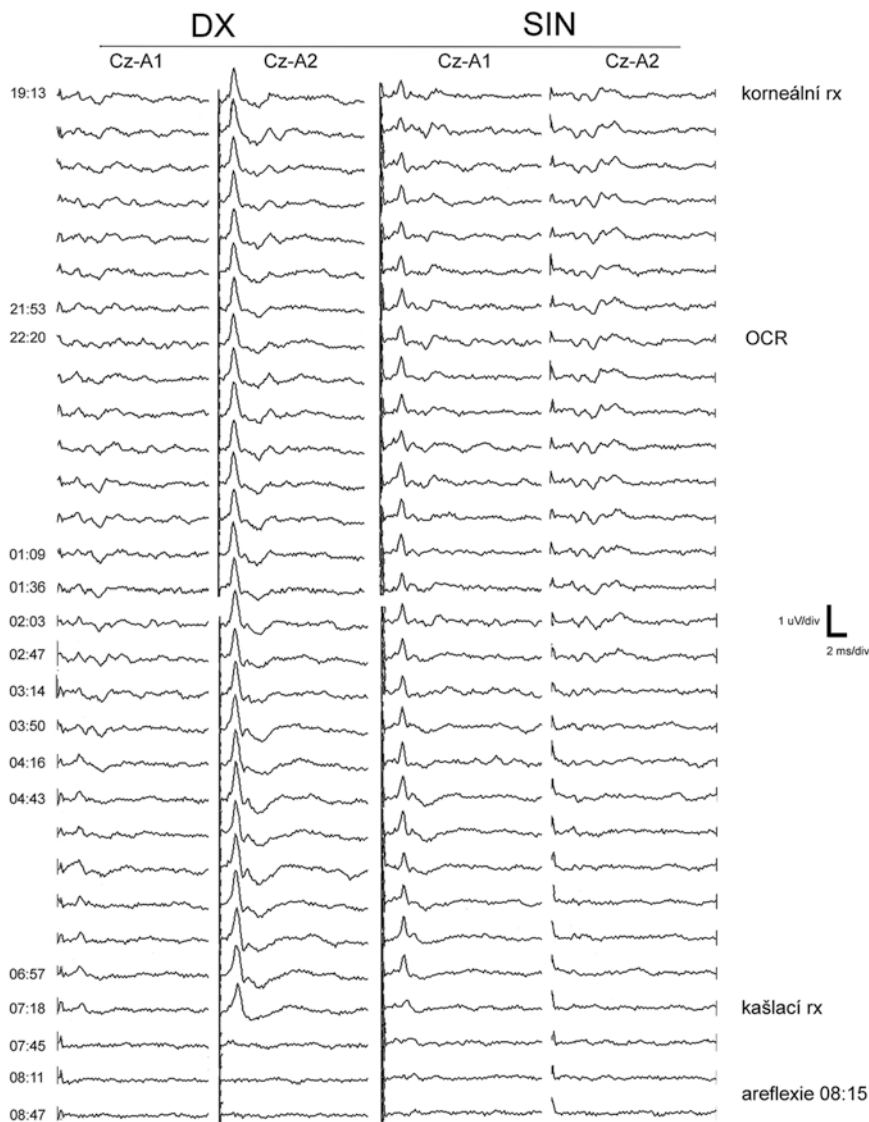
Stimulace – lateralita, polarita

Simulace má být monoaurální vpravo a vlevo (nikoliv binaurální), polarita rarefakční nebo kondenzační (nikoliv alternující).

Binaurální stimulace nepřináší další benefit, spíše naopak. Nestejná latence vstupu vzruchu do kmene vede k vzájemné interferenci a falešnému snížení/vymizení centrálních kmenových odpovědí.

Při rarefakci dochází k depolarizaci vláskových buněk dříve než při kondenzaci.

Obr. 1. Monitorace BAEP při kraniokaudální deterioraci. Subarachnoidální krvácení z aneurysmatu *a. communicans anterior*, Hunt-Hess skóre 5. První BAEP pořízen, když byl ještě výbavný korneální reflex. Sériový záznam BAEP ukazuje postupné vyhasínání evokovaných odpovědí provázené kraniokaudální ztrátou kmenových reflexů. Potvrzení BD/DNC až po naplnění klinických podmínek (kmenová areflexie) pouze díky dřívějšímu průkazu výbavnosti periferní odpovědi



Důvodem je iniciální výchylka bazilární membrány kochley. Alternující polarita stimulu, kromě potlačení stimulus artefaktu a kochleární mikrofonie, vede k vzájemné interferenci odpovědí „phase cancellation“.

Zvýšení frekvence stimulace způsobuje snížení amplitudy a mírné prodloužení latence odpovědi.

Registrace

Jedním z hlavních úskalí snímání je rušení šumem okolního prostředí. U pacientů na ICU velmi rušivě působí neklid, svalový třes nebo pouze svalové chvění „shivering“. Po dobu vyšetření interferenci svalové aktivity dokonale eliminuje podání myorelaxace.

Potvrzení BD/DNC

Potvrzení pomocí BAEP má řadu nesporných výhod proti ostatním potvrzujícím vyšetřením. Provedení je technicky velmi snadné. Ztrátu centrální neuronální funkce/axonální vodivosti prokazují BAEP přímo, kdežto všechny ostatní metody podávají důkaz absence neuronální a axonální funkce nepřímý, na základě průkazu zástavy cirkulace.

BAEP spolu s TCD se provádí bedside, nevyžadují transport pacienta ani aplikaci kontrastní látky, šetří čas a nezatěžují funkci orgánů určených k transplantaci. BAEP jako jediné umožňují sériové snímání.

Potvrzující vyšetření BD/DNC musí následovat až po stanovení diagnózy klinické. Není

výjimkou, když prodleva mezi rozvojem úplné kmenové areflexie a potvrzujícím vyšetřením dosahuje i mnoha hodin. Za těchto okolností je často (64–70 %) vyhláší vlna I. Flat response sice nezpochybňuje diagnózu BD/DNC, avšak nemůže ji ani potvrdit.

U postanoxického kómatu, kde se nejedná o BD/DNC, dochází k úplné absenci BAEP na podkladě ischemie kochley v 18 % (Holečková et al., 2014). Potvrzujícího závěru BD/DNC se tak u BAEP dosahuje nejvýše v 25 % (Koenig et Kaplan, 2019).

Za diagnostickými pochybnostmi a dramatickým poklesem senzitivity a specifity BAEP stojí především neznalost problematiky. Existuje však několik nenáročných způsobů, jak výpovědní hodnotu BAEP zásadním způsobem zvýšit:

- Provést *jednorázové* BAEP dříve (ve fázi před rozvojem nitrolební hypertenze), jakmile z klinického kontextu můžeme usuzovat na nepříznivý klinický vývoj.
- Monitorovat vývoj kmenové vodivosti *sériovým záznamem* BAEP s vhodnou časovou periodou. To umožní zachytit moment kmenové areflexie, kdy je stále výbavná vlna I. Oba způsoby umožňují potvrdit BD/DNC, i když jsou po splnění všech klinických podmínek BD/DNC všechny BAEP vyhláší „flat-response“ (Obr. 1).
- Stanovit funkční integritu jiné senzoricke dráhy (add-on) procházející mozkovým kmenem – ideálně SEP n. medianus, u níž funkční integrita periferního segmentu dráhy není zatížena nepříznivým vývojem intrakraniální perfuze a současně intrakraniální subkortikální komponenty, nejsou tak citlivé ke globálním fyzikálním, farmakologickým i hypoxickým vlivům (Štětkářová, 2007; Holečková et al., 2014).

SEP n. medianus, na rozdíl od BAEP, podávají informaci o funkční integritě nejen kmenové, ale i supratentoriální. Legislativní norma ČR paradoxně použití SEP n. medianus pro potvrzení BD/DNC neuvádí. Ačkoliv by SEP umožnily dodržet koncept smrti celého mozku (whole-brain death), není možné pro účely dárcovského programu SEP jako potvrzující vyšetření použít. Zde je vyžadováno potvrzení BD/DNC jiným vyšetřením.

Závěr

Potvrzující vyšetření BD/DNC vyžaduje pevnou a jednotnou metodiku. Práce stanovuje jak metodiku vyšetření, tak i kritéria hodnocení BAEP, jako potvrzujícího vyšetření SM.

BAEP nezatěžuje orgány potenciálního dárce, nezatěžuje ošetřující personál, nevyžaduje transport pacienta a současně umožňuje téměř neomezené opakování.

Zvýšení senzitivity BAEP lze dosáhnout buď vyšetřením opakovaným nebo sériovým

snímáním nebo rozšířením o další modalitu – SEP n. medianus.

Příspěvek multimodálních EP je natolik významný, že zasluhuje pozornost pro legislativní zakotvení jako potvrzující vyšetření SM.

LITERATURA

1. Angiografie mozkových tepen pro stanovení smrti mozku – metodický pokyn 2019. [Internet] [cit. 29.7.2024]. Available from: <https://www.csir.cz/dokumenty#postupy>.
2. Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(8):1705-1719.
3. Facco E, Munari M, Gallo F, et al. Role of short latency evoked potentials in the diagnosis of brain death. *Clin Neurophysiol.* 2002;113(11):1855-1866. doi: 10.1016/s1388-2457(02)00259-6.
4. Guideline 9C: Guidelines on short-latency auditory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol.* 2006;23(2): 157-167. doi: 10.1097/00004691-200604000-00012.
5. Heřman M. CT angiografie tepen zásobujících mozek pro stanovení smrti mozku u dárců orgánů. *Ces Radiol.* 2020;74(4):235-237.
6. Holečková I, Valeš J, Veselá P, et al. Kombinace sluchových a somatosenzorických evokovaných potenciálů zvyšuje senzitivitu průkaz smrti mozku. *Cesk Slov Neurol N.* 2014;77/110(6):698-703.
7. Holý P, Kunáš Z, Pokorná E, et al. Klinické stanovení smrti mozku – metodika neurologického vyšetření a apnoického testu. *Neurol. praxi.* 2025;26(2):109-116.
8. Koenig MA, Kaplan PW. *Handb Clin Neurol.* Elsevier. 2019;161: 89-102.
9. Møller AR. *Intraoperative Neurophysiological Monitoring.* New York, NY, Springer New York. 2011:123-161.
10. Pratt H, Aminoff M, Nuwer MR, Starr A. Short-latency auditory evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;52:69-77.
11. Sívák Š, Ostrý S, Pokorná E, et al. Podmínky stanovení smrti mozku v České a Slovenské republice. *Neurol. praxi.* 2025;26(2):103-108.
12. Štětkařová I. Evokované potenciály v intenzivní péči. *Neurol. praxi.* 2007;(1):24-26.
13. Tomek A, Školoudík D, Škoda O, et al. Metodika stanovení smrti mozku pomocí transkraniální sonografie vypracovaná Neurosonologickou komisí a Cerebrovaskulární sekci České neurologické společnosti ČLS JEP. *Cesk Slov Neurol N.* 2016;79/112(5): 608-611.
14. Urgošik D. Evokované odpovědi a jejich klinické využití. Praha, Praha Publishing. 1993:269-335.
15. Vestník ministerstva zdravotnictva Slovenskej republiky, ročník 55, částka 1-5, 2007. [Internet] [cit. 29. 7. 2024]. Available from: https://www.health.gov.sk/Zdroje/Sources/dokumenty/vestniky_mz_sr/2007/vestnik0701.pdf.
16. Věstník ministerstva zdravotnictví České republiky, částka 2/2016, 2016. [Internet] [cit. 29. 7. 2024]. Available from: <https://mzd.gov.cz/vestnik/vestnik-c-2-2016/>.
17. Zákon o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů a o změně některých zákonů (transplantační zákon). Zákon č. 285/2002 Sb, 2002. [Internet] [cit. 29. 7. 2024]. Available from: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2002-285>.



Plánované akce pro neurologie v roce 2025



29.–30. 1.
1 Plzeň



15.–16. 5.
2 Praha



5.–6. 6.
3 Brno



18.–19. 9.
4 Ústí nad Labem



2.–3. 10.
5 Třemošnice



17.–18. 10.
6 Líšeň

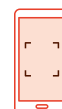


23.–24. 10.
7 Plzeň



7.–8. 11.
8 Karolinka

Více informací na www.kongresneurologie.cz



Diagnóza smrti mozgu a úloha zobrazovacích metód

MUDr. Martin Vorčák, Ph.D.¹, MUDr. Hubert Poláček, PhD.², MUDr. Zuzana Gešvandtner Trabalková, MPH¹, MUDr. Daniel Evin, PhD.², MUDr. Martin Števík, PhD.¹, doc. MUDr. Kamil Zeleňák, PhD., FCIRSE¹

¹Rádiologická klinika JLF UK a UNM, Martin

²Klinika nukleárnej medicíny JLF UK a UNM, Martin

Smrť mozgu zostáva klinickou diagnózou, vo väčšine prípadov založenou na klinickej diagnostike. Doplnkové testy vrátane zobrazovacích vyšetrení sa používajú na potvrdenie absencie cerebrálnej perfúzie, keď sú klinické nálezy nejednoznačné. Zobrazovacie metódy ako DSA, perfúzna scintigrafia a transkraniálny Doppler môžu poskytnúť kľúčové, zákonom vyžadované údaje na podporu diagnózy. Napriek prebiehajúcim snahám neexistuje celosvetový konsenzus o optimálnom doplnkovom teste a prax sa líši podľa regiónov. Moderné vyšetrenia ako CT angiografia (CTA), MR techniky, CT perfúzia a časovo invariantná CTA ponúkajú stále presnejšie výstupy. Je však potrebná ich ďalšia validácia, zvlášť v prípade pediatrických pacientov. Včasná diagnóza smrti mozgu minimalizuje zbytočné výkony a umožňuje následný efektívny transplantčný program.

Kľúčová slova: smrť mozgu, konfirmačné testy, DSA, scintigrafia, CTA.

Brain death diagnosis and the role of diagnostic imaging

Brain death remains a clinical diagnosis, based mainly on clinical criteria. Ancillary tests, including diagnostic imaging, are used to confirm the absence of cerebral perfusion when clinical findings are inconclusive. Imaging methods like DSA, perfusion scintigraphy and transcranial Doppler can provide critical, legally required data to support the diagnosis. Despite ongoing efforts, there is no global consensus on the optimal ancillary test, with practices varying by the region. Modern techniques like CT angiography (CTA), MR imaging, CT perfusion and time-invariant CTA, offer increasingly accurate outcomes. However, further validation is needed, particularly for pediatric patients. Early brain death diagnosis is crucial to avoid unnecessary interventions and to support timely organ transplantation.

Key words: brain death, ancillary tests, diagnostic imaging, DSA, scintigraphy, CTA.

Úvod

Napriek etickým a náboženským otázkam je koncept smrti mozgu v súčasnosti široko akceptovaný, či už konceptuálne, alebo právne, hoci sa protokoly pre jeho definíciu medzi jednotlivými krajinami líšia (Martinková et al., 2015). Klinické určenie smrti mozgu v Slovenskej republike vyžaduje stanovenie ireverzibilnej etiológie kómy, absenciu reflexov mozgového kmeňa a apnoe. Zároveň sa

vyžaduje absencia dočasných alebo trvalých kontraindikácií v prípadoch, ako sú akútna intoxikácia, kombinácia miechovej lézie a intoxikácie, primárna hypotermia, metabolický a endokrinný rozvrat (zákon č. 576/2004, odborné usmernenie č. 28610/2006-OZSO).

S cieľom formulovať konsenzuálne vyhlásenie odporúčaní týkajúcich sa určenia smrti mozgu vznikla iniciatíva *The World Brain Death Project* (WBDP) (Greer et al., 2020), kto-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(2):122-128

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.005>

Článok prijat redakci: 5. 11. 2024

Článok prijat k publikaci: 17. 1. 2025

MUDr. Martin Vorčák

martin.vorcak@uniba.sk

rá by mala slúžiť na usmernenie odborných spoločností a krajín pri revízii alebo vypracovaní diagnostických protokolov a postupov. Zaoberá sa aj odporúčaniami a návrhmi doplnkových vyšetrovacích metód (Greer et al., 2020). Väčšina doplnkových vyšetrení je navrhnutá buď na potvrdenie absencie cerebrálneho prietoku krvi, alebo neurofyzologickej aktivity mozgu. Výber realizovaného doplnkového vyšetrenia závisí od lokálnych zákonov, technickej a personálnej dostupnosti. Preferencia konkrétneho vyšetrenia nemá celosvetový konsenzus, hoci je zrejmy posun k zobrazovacím vyšetreniam, ktoré potvrdzujú absenciu cerebrálneho prietoku krvi (Greer et al., 2020). V ďalšom texte poskytneme opis techník zobrazenia cerebrálneho prietoku, ich porovnanie a aktuálne používanie.

Neurozobrazovacie vyšetrenia v diagnostike smrti mozgu

V jednotlivých krajinách sú rozdiely v úlohe neurozobrazovacích metód, pričom viacerí odborníci podporujú ich rutinné vykonávanie. Podporné argumenty takéhoto postupu uvádzajú, že dodatočné testy posilnia výsledky klinického vyšetrenia a aj apnoického testu a tým zvýšia presnosť diagnostiky smrti mozgu. Nedávne preskúmanie 78 národných protokolov zistilo, že 28 % z nich uvádza povinnosť vykonať doplnkový test na posúdenie intrakraniálnej elektrickej aktivity a/alebo prietoku krvi (Lewis et al., 2020). Rovnako aj v Českej republike je podľa legislatívy konfirmačný test potrebný, okrem prípadov s objektívne dokázanou ťažkou štrukturálnou infratentoriálnou léziou (zákon č. 44/2013 Sb.).

Druhá skupina sa prikláňa k názoru, že rutinné konfirmačné vyšetrenia nie sú vo väčšine prípadov potrebné (Greer et al., 2023). Tento názor je podporený skutočnosťou, že senzitivita ani špecifita diagnostických testov na posúdenie absencie intrakraniálnej elektrickej aktivity alebo prietoku krvi nie je stopercentná. V Slovenskej republike, ako aj v ďalších krajinách sa preto konfirmačné vyšetrenia využívajú iba v prípadoch s nejednoznačnými výstupmi klinických testov alebo pri kontraindikáciách na klinické určenie smrti mozgu (zákon č. 576/2004; Greer et al., 2020, 2023; Silver, 2021). Tieto prípady vyplývajú z limitácií a kontraindikácií jednotlivých klinických tes-

tov, ako napríklad anoftalmia, závažný edém orbít, sklér či chemóza, fraktúra bázy a petróznej kosti s poškodením vnútorného alebo stredného ucha, preexistujúca amyotrofická laterálna skleróza alebo závažná senzorická neuropatia, ťažká trauma tváre, ako aj trauma frenického nervu pri vysokých úrazoch krčnej miechy, Lazarov príznak, Babinského príznak a iné prípady bližšie uvedené v odkazoch (Martinková et al., 2015; Greer et al., 2020). V zahraničí sa použitie testu pripúšťa aj ako podpora na pochopenie klinického potvrdenia smrti mozgu pre rodinu zosnulého, ktorá nerozumie alebo neprijíma túto diagnózu (Greer et al., 2020; Thomas et al., 2023). Aj keď je doplnkové vyšetrenie jednoznačne indikované, neurologické vyšetrenia a apnoický test by sa mali vykonať v čo možno najväčšom rozsahu a všetky zistenia musia byť v súlade s diagnózou smrti mozgu (Greer et Lewis et Kirschen, 2024).

Young et al. opísali vlastnosti ideálneho doplnkového testu (Young et al., 2006). Spoľahlivý test by mal spĺňať všetky kritériá uvedené v tabuľke 1. Neurozobrazovacie metódy používané ako konfirmačné testy zastavenie mozgovej cirkulácie pri diagnóze smrti mozgu zhrňa tabuľka 2.

Spoločnou nevýhodou testov smrti mozgu založených na dôkaze zlyhania mozgovej cirkulácie sú situácie, pri ktorých zvýšenie intrakraniálneho tlaku nemusí viesť k zastaveniu cerebrálneho prietoku. Takýto jav môže nastať pri vyššie spomínanej katastrofálnej patológii mozgového kmeňa, alebo alternatívne, keď je zvýšenie tlaku nejakým spôsobom kompenzované. Vďaka otvoreným fontanelám a mäkkej deformovateľnej lebke je takýto jav bežný u dočiat. Spadajú sem tiež poúrazové stavy lebky umožňujúce dekompresiu, ale aj chirurgické dekompresné výkony a zavedenie komorovej drenáže. V dôsledku týchto situácií môže byť prietok v mozgu udržaný aj napriek nefunkčnosti samotného parenchýmu. Takéto

Tab. 3. Prehľad zákonom stanovených potvrdzujúcich vyšetrení v Českej a Slovenskej republike

Česká republika	Slovenská republika
Angiografia mozgových tepien	Angiografia mozgových tepien
Perfúzna scintigrafia mozgu	Perfúzna scintigrafia mozgu
Počítačová tomografická angiografia (CTA)	Sluchové kmeňové evokované potenciály (BEAP)
Transkraniálna dopplerovská ultrasonografia	Elektroencefalografia
Sluchové kmeňové evokované potenciály (BEAP)	

*hrubým písmom sú vyznačené testy dokazujúce zlyhanie mozgovej cirkulácie

Tab. 1. Ideálne vlastnosti konfirmačného testu v diagnostike smrti mozgu

- Keď test potvrdí smrť mozgu, nemal by byť nikto, kto by sa zotavil alebo mal potenciál na zotavenie. Nemali by existovať žiadne falošne pozitívne výsledky.
- Test by mal byť sám o sebe dostatočný na určenie smrti mozgu.
- Test by nemal byť náchylný na vonkajšie alebo vnútorné rušivé faktory, ako sú účinky liekov a metabolické poruchy.
- Test by mal mať štandardizovanú metodiku, techniku a klasifikáciu výsledkov.
- Test by mal byť lacný, bezpečný a ľahko aplikovateľný. Testovanie by nemalo byť obmedzené len na niekoľko terciárnych akademických centier. Malo by byť možné ho aplikovať v akomkoľvek oddelení intenzívnej starostlivosti a metodika by mala byť ľahko zvládnuteľná.

Tab. 2. Súhrn konfirmačných testov zlyhania mozgovej cirkulácie pri diagnóze smrti mozgu

- Digitálna subtrakčná angiografia
- Scintigrafické vyšetrenie mozgu
- Angiografia počítačovou tomografiou, CT perfúzne vyšetrenie
- Magnetická rezonancia, magnetická rezonančná angiografia, MR perfúzne vyšetrenie
- Transkraniálna dopplerovská sonografia

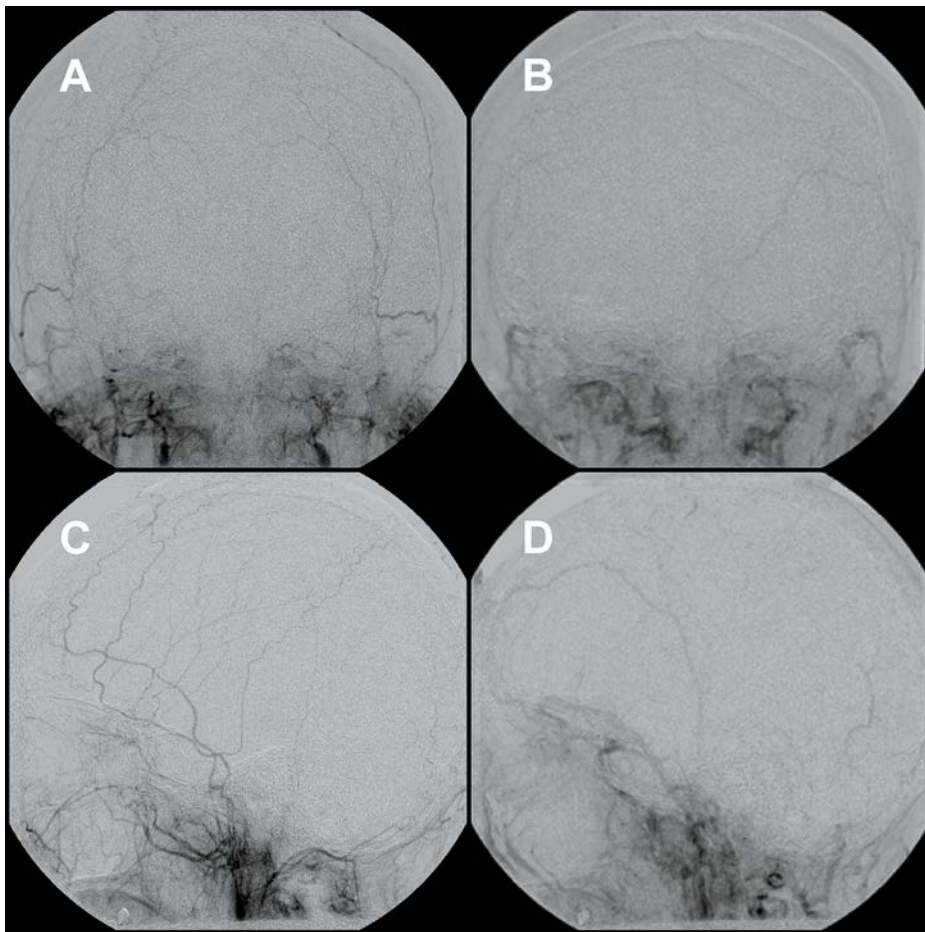
situácie vyústia k falošne negatívnym výsledkom vyšetrení, je nutné ich preto chápať a posudzovať v kontexte kliniky, prípadne zvážiť ďalšie možnosti na potvrdenie smrti mozgu (Heran et Heran et Shemie, 2008).

Prehľad zákonom stanovených potvrdzujúcich vyšetrení na Slovensku a v Čechách je zhrnutý v tabuľke 3.

Digitálna subtrakčná angiografia (DSA)

Digitálna subtrakčná angiografia, sa napriek stúpajúcemu trendu neinvazívnych konfirmačných vyšetrení, stále považuje za zlatý štandard v dokazovaní smrti mozgu. Jej realizáciu navrhuje aj iniciatíva WBDP a posledné odporúčania z USA (Greer et al., 2020, 2023). Naopak, najnovšie kanadské smernice jej použitie neodporúčajú (Shemie et al., 2023). Môže byť realizovaná nástrekom cez

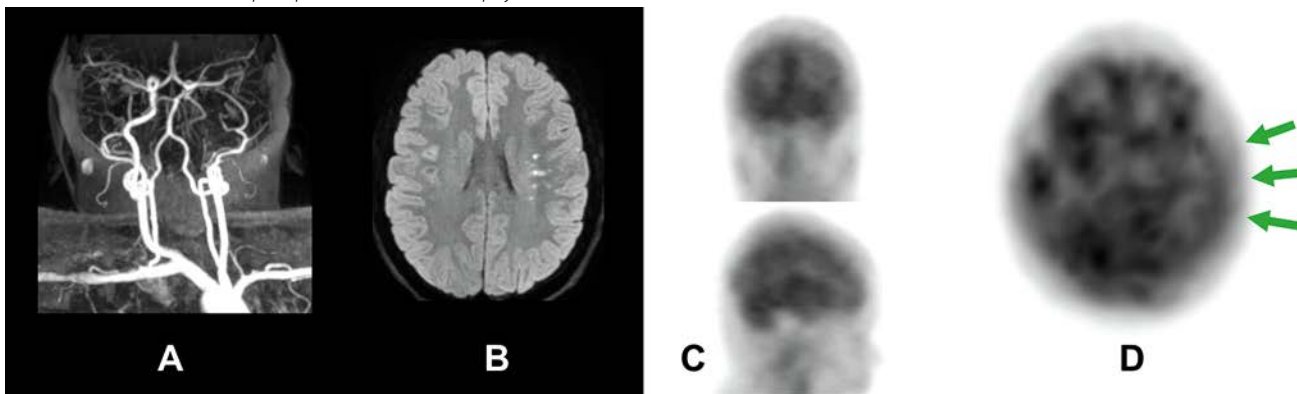
Obr. 1. DSA vyšetrenie pri klinickom podozrení na smrť mozgu: AP snímka v arteriálnej (A) a venózne fáze (B), laterálna snímka v arteriálnej (C) a venózne fáze (D). Na snímkach je viditeľná náplň vetiev arteria carotis externa, bez náplne v arteria carotis interna a jej vetvách a tiež tepien zadného povodia, čím vyšetrenie spĺňa kritériá zlyhania mozgovej cirkulácie



pigtail katéter v oblasti aortálneho oblúka alebo nástrekom jednotlivých mozgových tepien. V Slovenskej a Českej republike existujú metodické pokyny na jej realizáciu, ktoré sa od seba podstatne nelíšia. Angiograficky je podľa nich smrť mozgu potvrdená, ak sa kontrastnou látkou plnia najviac prvé segmenty intrakraniálnych tepien. Tok v intrakraniálnom

segmente vnútornej krčnej tepny môže byť pozorovaný po oftalmický segment, pretože oftalmická tepna bude naďalej priechodná, aj keď je intrakraniálny tlak veľmi vysoký. V prípade, že smrť mozgu nebola angiografiou potvrdená, neodporúča sa opakovať vyšetrenie skôr než o 12 hodín (Angiografie – metodický pokyn, zákon č. 576/2004).

Obr. 2. Obrázok normálnej perfúzie mozgu 31-ročnej pacientky s uzáverom a. carotis interna vľavo po disekcii s neúplným, avšak dobre kolateralizovaným Willisovým okruhom a minimálnymi podkôrovými ischemickými zmenami: MR angiografia (A), MR difúzne vážený trase axiálny rez (B), sumárne scintigrafické obrázky spredu a z boku (C), reprezentatívny axiálny SPECT rez (D). Iba regionálna štatistická analýza potvrdila miernu poruchu kôrovej perfúzie v povodí a. cereberi media vľavo temporoparietálne – zelené šípky



Výhodou angiografie je vysoká – 100% špecificita (Paolin et al., 1995; Greer et al., 2020). Senzitivitu môže ovplyvniť tzv. stasis filing – stagnácia kontrastnej látky v proximálnych mozgových tepnách.

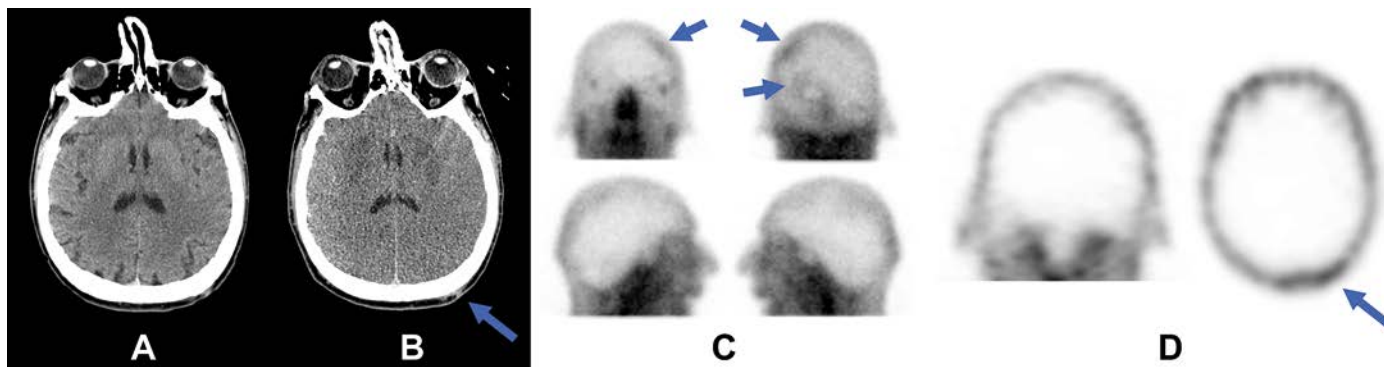
Nevýhody predstavuje invazivita vyšetrenia a aplikácia kontrastnej látky, ktorá môže predstavovať riziko pre pacientov s ochoreniami obličiek. Aplikácia vyšetrenia v situáciách s kompenzovaným intrakraniálnym tlakom (ako kraniektómie a vyššie uvedené klinické situácie) môže viesť k falošne negatívne výsledku. Realizácia procedúry vyžaduje skúseného intervenčného rádiológa a jej dostupnosť je preto v mnohých nemocniciach limitovaná.

Perfúzna scintigrafia mozgu a SPECT

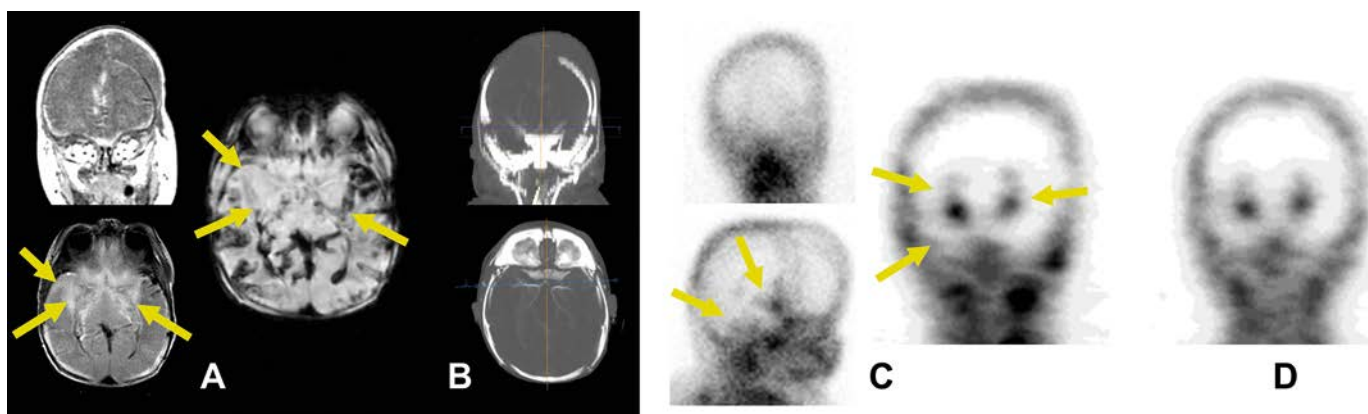
Desaťročia etablovaná metodika nukleárnej medicíny je v súčasnosti odporúčaná predovšetkým vo svojej statickej 2D a 3D zobrazovacej podobe, po intravenózne aplikácii lipofilných rádiofarmák ^{99m}Tc -HMPAO alebo ^{99m}Tc -ECD vychytávajúci sa v tkanive mozgu priamo úmerne perfúzii (Kapucu et al., 2009).

Výhodou rádionuklidového vyšetrenia je nezávislosť znázornenia funkčného parenchýmu od jeho elektrickej aktivity, ktorá môže vymiznúť iba prechodne napríklad pri intoxikácii liekmi alebo drogami (Nakagawa et al., 2012). Pre smrť mozgu je charakteristický edém nekrotického parenchýmu, ktorý spôsobuje zvýšenie intrakraniálneho tlaku nad úroveň krvného a tým úplné zastavenie perfúzie celého mozgu. Štruktúry mozgu a kmeňa tak v obraze absentujú a naopak výrazný je obraz lebky a okolitých mäkkých tkanív. Radiačná

Obr. 3. *Obraz smrti mozgu 49-ročného pacienta s absenciou perfúzie potvrdenou scintigraficky: ide o pacienta po traumatickej transversálnej lézii krčnej miechy so zastavením dýchania, po úspešnej kardiopulmonálnej resuscitácii, s rýchlym rozvojom areflexie a CT verifikovaného edému mozgu (A, B) v priebehu 2 dní, GCS 3. Apnoický test nebol realizovaný z dôvodu lézie miechy. Na planárnych perfúzných scintigramoch (C) vidieť typické vzory „hot nose“ aj „empty bulb“, vľavo parietookcipitálne sa však znázornila nejednoznačne zvýšená akumulácia – modré šípky. Tá zásluhou SPECT snímania (D) lokalizovala jednoznačne mimo priestoru mozgu, do oblasti traumatických reparačných zmien podkožia a lebky, nález teda potvrdil smrť mozgu*



Obr. 4. *Podkôrová perfúzia u novorodenca po ťažkej pôrodnej asfyxii z dôvodu ruptúry uteru matky, po úspešnej kardiopulmonálnej resuscitácii s následnou umelou pľúcnou ventiláciou, riadenou hypotermiou a katecholaminovou podporou: v priebehu prvého týždňa sa vyvinul klinický obraz hlbokoj areaktívnej kómy s vyhasnutím všetkých kmeňových reflexov, GCS 3. Počas ďalších 2 týždňov boli realizované opakované EEG a zobrazovacie konfirmačné vyšetrenia smrti mozgu. Napriek herniácii mozgu cez veľkú fontanelu a početným hemorágiám (A – MR MPR zobrazenie vo frontálnom, FLAIR a susceptibilita v axiálnom reze) CT angiografia ukázala prietok intrakraniálnym cievnym riečiskom (B). V planárnych aj 3D perfúzných SPECT obrazoch vidieť jednoznačnú akumuláciu v podkôrových štruktúrach spolu s reziduálnym obrazom kôry pravého temporálneho laloka (C, žlté šípky). Nález sa s odstupom 2 dní významne nezmenil (D). Dieťa zomrelo na sepsu necelé 2 týždne po prvom scintigrafickom vyšetrení pri stále zachovanej, hoci výrazne patologickej, EEG aktivite*



záťaž vyšetrenia je minimálna a v porovnaní s angiografickými metódami perfúzna scintigrafia nezaťažuje orgány potenciálneho darcu kontrastnou látkou.

Keďže perfúzna scintigrafia sa používa aj na hodnotenie porúch prekrvenia mozgu u bežných neurologických pacientov s normálnym intrakraniálnym tlakom, ako aj negatívnymi, prípadne nejednoznačnými MR a CT nálezmi vrátane angiografických (Obr. 2), jej výstupy musia byť jednoznačné už na základe kvalitatívneho hodnotenia, aby bola zabezpečená 100% špecifita pre prípady smrti mozgu. Kvalitatívne je na statických scintigramoch pri smrti mozgu zobrazená jednoznačná absencia perfúzie v celom intrakraniálnom priestore mozgu pri zachovanej perfúzii v lebke a okolitých mäkkých tkanivách, pripomínajúc tak žiarovku

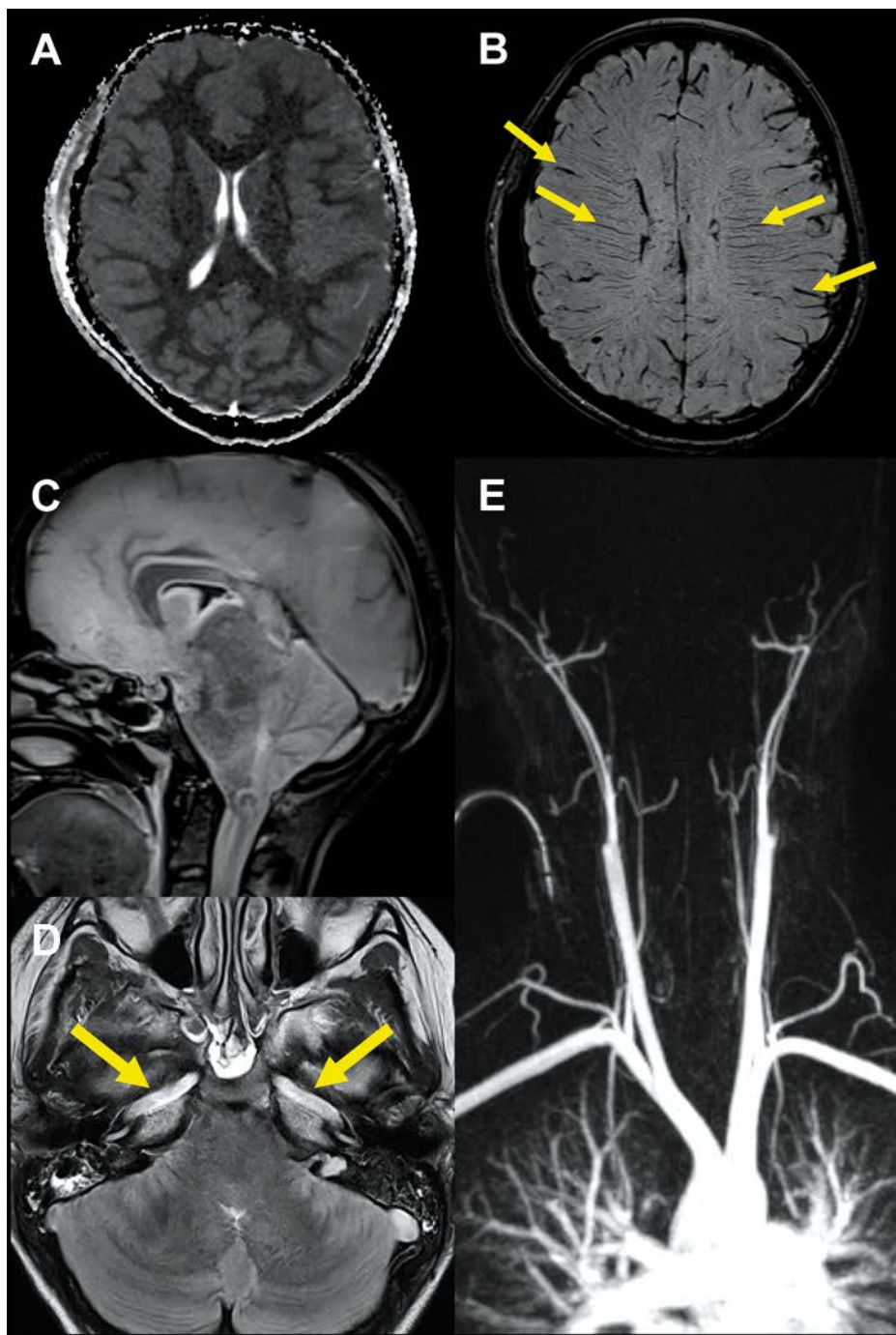
– príznak „empty bulb“. Rádiofarmakum sa naopak často vychytáva v abnormálne vysokých relatívnych koncentráciách v tkanivách zásobených a. carotis externa, hlavne okolo nosovej dutiny – príznak „hot nose“. Obidva príznaky sú zreteľné už v 2D (planárnych) záznamoch, ktoré by mali byť nasledované špecifickjším SPECT snímaním (Obr. 3). Planárne záznamy totiž niekedy nedokážu spoľahlivo potvrdiť absenciu perfúzie v zadnej jame z dôvodu jej sumácie s prekrvenými štruktúrami splanchnokrania a krku, prípadne je obraz modifikovaný traumaticky podmieneným zvýšením prekrvenia mäkkých tkanív alebo skeletu hlavy. Trojrozmerné SPECT zobrazenie tieto prípady spoľahlivo odliší (Obr. 3).

Úskalia scintigrafie ako konfirmačného testu smrti mozgu spočívajú predovšetkým

v malom počte diagnostických pracovísk, ktoré vyšetrenie realizujú, navyše často bez pohotovostného režimu mimo obvyklého denného pracovného času.

V pediatickej populácii novorodencov a dojčiat môže byť vyšetrenie negatívne aj v prípade jednoznačného infaustného stavu, hlavne z dôvodu veľkej poddajnosti kalvy pri neuzavretých švoch a fontanelách (Sekar, 2007). Intrakraniálny tlak často nestúpne na úroveň, pri ktorej úplne zablokuje perfúziu najviac prekrvených typicky podkôrových štruktúr, čo vedie k ich zobrazeniu, a teda nesplneniu konfirmačného kritéria (Obr. 4). Podobné dôsledky môžu mať dekompresné alebo drenážne terapeutické procedúry u starších pacientov. U nich však nálezy väčšinou rýchlo progredujú k jednoznačnému obrazu absencie perfúzie a negatívne vyše-

Obr. 5. MR vyšetrenie u pacienta s potvrdenou smrťou mozgu: difúzne zníženie signálu na ADC mapách, edém mozgového tkaniva (A), SWI vážený obraz s obojstranným „transcortical“ a „transcerebral vein sign“ podmienený vyšším obsahom deoxyhemoglobínu pri zvýšenej extrakcii kyslíka z krvi (B), obraz okcipitálneho kónusu (C), chýbajúci „flow void“ pri chýbajúcom toku v arteria carotis interna (D), CEMRA vyšetrenie mozgových tepien – zobrazený prietok v arteria carotis externa s chýbajúcim prietokom v arteria carotis interna, mozgu a tepien zadného povodia (E)



trenie sa preto odporúča s niekoľkodňovým odstupom opakovať (Flowers et Patel, 2000; Zuckier et Kolano, 2008). Keďže boli publikované aj prípady so scintigraficky znázornenou perfúziou mozgu pri klinicky jednoznačnom dôkaze afunkcie mozgového kmeňa u pediatrických pacientov (Toffol et al., 1987), neexistuje na indikovanie tohto vyšetrenia u detí jednoznačný konsenzus.

Počítačová tomografia (CT)

Natívne CT vyšetrenie mozgu môže poskytnúť dôkazy o nezvratnom poškodení mozgu a o primárnej intrakraniálnej udalosti, ktorá spôsobila smrť mozgu. Keďže CT je všeobecne dobre dostupné, často sa používa ako počiatočné vyšetrenie u pacientov v kóme. Americké odporúčania zahŕňajú neurozobrazovanie u komatóznych pacientov ako ne-

vyhnutný predpoklad na hodnotenie smrti mozgu (Greer et al., 2023). V dôkaze smrti mozgu však má natívne CT ako konfirmačný test nízku špecifickosť a senzitivitu (73 % a 32 %) a na tento účel ho teda nie je možné použiť (MacDonald et Stewart-Perrin et Shankar, 2018).

CT angiografia (CTA)

CTA sa ujala ako vyvíjajúca sa neinvazívna technika na dôkaz zlyhania mozgovej cirkulácie. Využívajú ju mnohé európske aj svetové krajiny (Austrália, Česko, Francúzsko, Holandsko, Kanada, Nemecko, Poľsko, Španielsko, Švajčiarsko, Veľká Británia) (Lewis et al., 2021). V Českej republike jej realizáciu určuje metodický pokyn (Heřman, 2020). Naopak, niektoré odporúčania sa použitiu CTA vyhýbajú a navrhujú sa jej venovať ako potenciálnemu testu po podrobnejšom preskúmaní (Greer et Lewis et Kirschen, 2024; Cohen et Katvan et Ashkenazi, 2022). Jej výhody sú najmä rýchlosť, neinvazívnosť, dostupnosť, technická a finančná nenáročnosť. Rovnako má vysoké priestorové a časové rozlíšenie a je relatívne nezávislá od hodnotiaceho lekára. Nevýhodou je rovnako ako pri DSA potreba podania kontrastnej látky. Vyšetrenie môže mať navyše veľké rozdiely v senzitivite z dôvodov veľkej nesúrodosti pri realizácii, protokoloch a aj hodnotení vyšetrenia medzi jednotlivými diagnostickými centrami.

V novších publikáciách dosahuje senzitivita v závislosti od použitého skórovacieho systému 67,1–96,3 % (Bohatyrewicz et al., 2021), pričom najvyššia hodnota bola vo viacerých publikáciách zaznamenaná pri používaní novších, 4-bodových systémov ako modifikované Frampas skóre (Bohatyrewicz et al., 2021; Zampakis et al., 2021). Na zvýšenie senzitivity sa tiež odporúča realizovať CTA v dvoch fázach (Arsava et al., 2022). Rovnako sa odporúča dodržať časový odstup realizácie vyšetrenia od klinického podozrenia na smrť mozgu viac ako 6 hodín (Kerhuel et al., 2016; Basil et al., 2019). Senzitivita vyšetrenia bez ohľadu na použitý skórovací systém klesá pri vážnejšej kraniotraume s porušením celistvosti lebky a po dekompresívnej operácii (do 75 %) (Zampakis et al., 2021). Vyšetrenie sa nehodnotilo na detských pacientoch, je-

dine poľské odporúčania stanovujú vek jeho použitia od 12. roku života (Bohatyrewicz et al., 2021). Technologický rozvoj CT prístrojov umožnil realizáciu tzv. časovo invariantnej CTA (*time-invariant* – TI-CTA), ktorá poskytuje angiografiu prekrytím všetkých časových rámcov a zobrazuje maximálne zvýraznenie tepien počas perfúzneho CT vyšetrenia. Znamená to, že maximálne zvýraznenie ciev sa zobrazí nezávisle od času príchodu kontrastnej látky. Preto TI-CTA nie je citlivá na oneskorený príchod kontrastnej látky do mozgových ciev, takže by mala zobrazovať každú priechodnú cievu (Smit et al., 2012). So zvyšujúcou sa dostupnosťou moderných CT prístrojov sa používanie perfúzneho CT a TI-CTA rozširuje a nahrádza štandardnú CTA techniku (Bohatyrewicz et al., 2021; Sawicki et al., 2017, 2018).

Perfúzna počítačová tomografia (CTP)

CT perfúzia je pokročilá technika CT vyšetrenia, ktorá poskytuje ako anatomické, tak aj funkčné informácie o mozgu. CTP sa bežne používa na hodnotenie cerebrálnej ischémie a vaskularizácie mozgových nádorov a má priestorové rozlíšenie umožňujúce kvantifikáciu perfúzie v akejkoľvek vybranej časti mozgu. Rovnako ako CTA, aj CTP je široko dostupný nástroj, a vďaka dostupnosti automatizovaného softvéru môžu byť CTP výstupy takmer nezávislé od hodnotiaceho lekára. Výhodou CTP je, že ho možno vykonať spolu s CTA. Aplikácia kontrastnej látky pri CTP predstavuje určité riziko poškodenia obličiek. Zaslúhou menšieho objemu použitej kontrastnej látky je však pravdepodobnosť významnej nefrotoxicity veľmi malá. CTP dosahuje vysokú senzitivitu a špecificitu (98–100 % a 100 %) (Sawicki et al., 2017; Neves Briard et al., 2023), na základe ktorých ju odporúčajú viaceré odborné spoločnosti (Shemie et al., 2023; Bohatyrewicz et al., 2021). Predpokladá sa, že by mohla byť v budúcnosti schválená aj WBDP (Greer et al., 2020).

Magnetická rezonancia (MRI)

MRI je neinvazívna a presná modalita pri identifikácii štruktúrnych abnormalít mozgu. V bežnej praxi má MRI oproti CT niekoľko **nevýhod**: je časovo náročnejšia, nie je tak

široko dostupná a je ťažšie ju vykonať u kriticky chorých pacientov a pacientov na mechanickej ventilácii.

Orison et al. ako prví identifikovali 6 znakov na MRI u pacientov so smrťou mozgu: 1) transtentoriálna a tonzilárna herniácia, 2) chýbajúci „*flow void*“ v mozgových cievach, 3) dediferenciácia sivej a bielej hmoty, 4) absencia postkontrastného intrakraniálneho sýtenia, 5) postkontrastné sýtenie tepien („*intravascular enhancement sign*“) a 6) výrazné postkontrastné sýtenie nosa („*hot nose sign*“) (Orison et al., 1994). Ďalšie parametre zakomponované do diagnostiky sú DWI, ktoré ukazuje difúzne zníženie hodnôt ADC v bielej aj sivej hmote (Kumada et al., 2001), a SWI, kde nachádzame tzv. „*transcerebral*“ a „*transcortical vein sign*“ (Sohn et al., 2021). Treba mať na pamäti, že žiaden z týchto MRI znakov nie je patognomonický pre smrť mozgu, keďže sa môžu vyskytovať aj v iných prípadoch, ako napríklad pri závažnom hypoxicko-ischemickom poškodení mozgu (Correa et al., 2022). V metaanalýze realizovanej autormi Briard et al. malo MR vyšetrenie v dokazovaní smrti mozgu zastúpenie okolo 2–3 % z konfirmačných testov (Briard et al., 2023). „*Time of flight*“ MRA, dynamická kontrastná MRA a MR perfúzne vyšetrenie sa tiež využívajú na dôkaz zlyhania mozgovej cirkulácie, avšak na validáciu týchto testov ako konfirmačných na rutinné používanie na dôkaz smrti mozgu je potrebný ďalší výskum, čo uvádzajú aj aktuálne publikované odporúčania (Greer et al., 2020; Shemie et al., 2023; Greer et al., 2023).

Transkraniálny dopplerovský ultrazvuk (TCD)

Základom stanovenia smrti mozgu pomocou TCD je vyšetrenie prietoku intrakraniálnych tepien cez temporálne kostné okno, obojstranne subokcipitálne a prípadne obojstranne transorbitálne okno (Školoudík, 2017). K jeho **výhodám** patria rýchlosť, minimálna invazivita, finančná nenáročnosť, možnosť opakovania, možnosť vykonania pri lôžku pacienta, čo je dôležité pri použití u nestabilných pacientov. **Nevýhody** predstavuje dostupnosť, vysoká závislosť od operátora, špecifický tréning (Gastala et al., 2019). Slabou stránkou je tiež, že približne u 10 % dospelých je realizácia TCD pre

hrúbku lebky technicky neúspešná (AIUM, 2023). Používanie ultrazvuku ako doplnkového testu pri stanovení smrti mozgu odporúča u dospelých iniciatíva WBDP v USA, Kanade a mnohých európskych krajinách vrátane Českej republiky. Metodiku vyšetrenia so špecifickými parametrami ako preukázanie reverberačného toku, tiež nazývané „*to-and-fro*“ vzorec, krátke systolické hroty alebo úplné vymiznutie prietoku v intrakraniálnych tepnách podrobne opisuje publikovaný pokyn (Tomek et al., 2016). Opisovaná senzitivita v publikáciách varíruje, posledné údaje z Nemecka udávajú hodnotu 82,2 % (Hoffman et Sali et Masuhr, 2024). Senzitivita stúpa s odstupom času od klinickej diagnózy, pričom do 6 hodín dosahuje 58 % a do 36 hodín až 100 % (Kuo et al., 2006). Niektoré krajiny používajú ultrazvuk ako metódu predchádzajúcu CTA, keď sa pomocou TCD zníži čas do realizácie CTA a zároveň zníži počet negatívnych CTA vyšetrení (SFN et SFR et AB, 2011).

Záver

Včasná a správne rozpoznanie smrti mozgu je dôležité na zabránenie zbytočným intervenciám, pomôže potvrdiť a pochopiť stav aj rodinným príslušníkom pacienta, zlepšuje úspešnosť transplantácie orgánov a šetrí zdravotnícke zdroje. Smrť mozgu zostáva klinickou diagnózou. Na potvrdenie smrti mozgu však okrem klinických testov existujú aj konfirmačné vyšetrenia, z ktorých sú v súčasnosti používané najmä zobrazovacie – preukazujúce zlyhanie mozgovej cirkulácie. Realizácia a výber konfirmačného vyšetrenia musí zodpovedať miestnym zákonom. Napriek snahám o konsenzus aktuálne celosvetovo neexistuje jedno univerzálne vyšetrenie a použitie jednotlivých vyšetrení je ovplyvnené aj dostupnosťou a zvyklosťami konkrétneho pracoviska. V našich podmienkach sa odporúčania a z nich vyplývajúca legislatíva prikláňajú k DSA a perfúznej scintigrafii, ktorá môže byť zároveň indikovaná aj u detského pacienta. Neinvazívna CT a MR diagnostika má sľubnú budúcnosť, najmä v oblasti perfúzných vyšetrení, ktoré majú už dnes preukázanú vysokú presnosť. Na validáciu ich úplného využitia sú však potrebné ďalšie klinické a aj právne kroky.

LITERATÚRA

1. Angiografie mozgových tepen pro stanovení smrti mozku – metodický pokyn. Available from: http://www.csir.cz/files/documents/ag_mozgovych_tepen_pro_stanoveni_smrti_mozku.pdf.
2. Arsava EM, Ayvacioglu Cagan C, Gumeler E, Parlak S, et al. Comparison of early- and late-phase CT angiography findings in brain death. *J Neurol*. 2022;269(11):5973-5980. doi: 10.1007/s00415-022-11281-x.
3. Bohatyrewicz R, Pastuszka J, Walas W, et al. Implementation of Computed Tomography Angiography (CTA) and Computed Tomography Perfusion (CTP) in Polish Guidelines for Determination of Cerebral Circulatory Arrest (CCA) during Brain Death/Death by Neurological Criteria (BD/DNC) Diagnosis Procedure. *J Clin Med*. 2021;10(18):4237. doi: 10.3390/jcm10184237.
4. Brasil S, Bor-Seng-Shu E, de-Lima-Oliveira M, et al. Computed tomography angiography accuracy in brain death diagnosis. *J Neurosurg*. 2019 Sep 27;133(4):1220-1228. doi: 10.3171/2019.6.JNS191107. PMID: 31561215.
5. Neves Briard J, Nitulescu R, Lemoine É. Diagnostic accuracy of ancillary tests for death by neurologic criteria: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2023;70(4):736-748. doi: 10.1007/s12630-023-02426-1.
6. Cohen JD, Katvan E, Ashkenazi T. Brain Death Determination in Israel: The First 9 Years of Experience Following Changes Made by the Brain and Respiratory Death Determination Law. *Isr Med Assoc J*. 2022;24(8):524-528.
7. Corrêa DG, de Souza SR, Nunes PGC, et al. The role of neuroimaging in the determination of brain death. *Radiol Bras*. 2022;55(6):365-372. doi: 10.1590/0100-3984.2022.0016.
8. Flowers WM Jr, Patel BR. Persistence of cerebral blood flow after brain death. *South Med J*. 2000;93(4):364-70. doi:10.1097/00007611-200004000-00003
9. Gastala J, Fattal D, Kirby PA, et al. Brain death: Radiologic signs of a non-radiologic diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019;185:105465. doi:10.1016/j.clineuro.2019.105465.
10. Greer DM, Kirschen MP, Lewis A, et al. Pediatric and Adult Brain Death/Death by Neurologic Criteria Consensus Guideline. *Neurology*. 2023;101(24):1112-1132. doi:10.1212/WNL.0000000000207740.
11. Greer DM, Lewis A, Kirschen MP. New developments in guidelines for brain death/death by neurological criteria. *Nat Rev Neurol*. 2024;20(3):151-161. doi: 10.1038/s41582-024-00929-z.
12. Greer DM, Lewis A, Kirschen MP. New developments in guidelines for brain death/death by neurological criteria. *Nat Rev Neurol*. 2024 Mar;20(3):151-161. doi: 10.1038/s41582-024-00929-z. Epub 2024 Feb 2. PMID: 38307923.
13. Greer DM, Shemie SD, Lewis A, et al. Determination of brain death/death by neurologic criteria: the world brain death project. *JAMA*. 2020;324(11):1078-1097. doi: 10.1001/jama.2020.11586. PMID: 32761206.
14. Heran MK, Heran NS, Shemie SD. A review of ancillary tests in evaluating brain death. *Can J Neurol Sci*. 2008;35(4):409-419. doi: 10.1017/s0317167100009069. PMID: 18973057.
15. Heřman M. CT angiografie tepen zásobujících mozek pro stanovení smrti mozgu u dárců orgánů. *Ces Radiol*. 2020;74(4):235-237.
16. Hoffmann O, Salih F, Masuhr F. Computed tomography angiography in the diagnosis of brain death: Implementation and results in Germany. *Eur J Neurol*. 2024;31(4):e16209. doi: 10.1111/ene.16209.
17. Kapucu OL, Nobili F, Varrone A, et al. EANM procedural guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc-labeled radiopharmaceuticals, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(12):2093-102. doi: 10.1007/s00259-009-1266-y.
18. Kerhuel L, Srairi M, Georget G. The optimal time between clinical brain death diagnosis and confirmation using CT angiography: a retrospective study. *Minerva Anestesiol*. 2016;82(11):1180-1188.
19. Kumada K, Fukuda A, Yamane K, et al. Diffusion-weighted imaging of brain death: study of apparent diffusion coefficient. *No To Shinkei*. 2001;53(11):1027-31.
20. Kuo JR, Chen CF, Chio CC et al. Time dependent validity in the diagnosis of brain death using transcranial Doppler sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:646-649.
21. Lewis A, Bakkar A, Kreiger-Benson E, et al. Determination of death by neurologic criteria around the world. *Neurology*. 2020;95(3):e299-e309. doi:10.1212/WNL.0000000000009888.
22. Lewis A, Liebman J, Kreiger-Benson E, et al. Ancillary Testing for Determination of Death by Neurologic Criteria Around the World. *Neurocrit Care*. 2021;34(2):473-484. doi:10.1007/s12028-020-01039-6.
23. MacDonald D, Stewart-Perrin B, Shankar JJS. The Role of Neuroimaging in the Determination of Brain Death. *J Neuroimaging*. 2018;28(4):374-379. doi: 10.1111/jon.12516.
24. Martinková J, Chrastina M, Cingelová M, et al. Mozgová smrť – medicínske aspekty, legislatívne normy v Slovenskej republike. *Neurol. praxi*. 2015;16(3):140-143.
25. Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, et al. Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 task force recommendations-executive summary. *Ann Neurol*. 2012;71(4):573-85. doi: 10.1002/ana.23552.
26. Neves Briard J, Nitulescu R, Lemoine É, et al. Diagnostic accuracy of ancillary tests for death by neurologic criteria: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2023;70(4):736-748. doi: 10.1007/s12630-023-02426-1. Epub 2023 May 8. PMID: 37155120; PMCID: PMC10202988.
27. Orrison WW Jr, Champlin AM, Kesterson OL, et al. MR 'hot nose sign' and 'intravascular enhancement sign' in brain death. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994;15(5):913-6.
28. Paolin A, Manuali A, Di Paola F, et al. Reliability in diagnosis of brain death. *Care Med*. 1995;21(8):657-62. doi: 10.1007/BF01711544.
29. Sawicki M, Solec-Pastuszka J, Chamier-Ciemirska K, et al. Computed Tomography Perfusion is a Useful Adjunct to Computed Tomography Angiography in the Diagnosis of Brain Death. *Clin Neuroradiol*. 2019;29(1):101-108. doi: 10.1007/s00062-017-0631-7.
30. Sawicki M, Solec-Pastuszka J, Chamier-Ciemirska K. Accuracy of Computed Tomographic Perfusion in Diagnosis of Brain Death: A Prospective Cohort Study. *Med Sci Monit*. 2018 May 4;24:2777-2785. doi: 10.12659/MSM.906304. PMID: 29727439; PMCID: PMC5957092.
31. Sekar KC. Brain death in the newborn. *J Perinatol*. 2007;27(1):59-62. doi:10.1038/sj.jp.7211718.
32. Shemie SD, Wilson LC, Hornby L, et al. A brain-based definition of death and criteria for its determination after arrest of circulation or neurologic function in Canada: a 2023 clinical practice guideline. *Can J Anaesth*. 2023;70(4):483-557. doi: 10.1007/s12630-023-02431-4.
33. Silvester W, Bevan R, Brieva J, et al. The ANZICS statement on death and organ donation. 4.1 ed. Camberwell: Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS). 2021; 68 s.
34. Smit EJ, Vonken EJ, van der Schaaf IC, et al. Timing-invariant reconstruction for deriving high-quality CT angiographic data from cerebral CT perfusion data. *Radiology*. 2012;263(1):216-25. doi: 10.1148/radiol.11111068.
35. Société Française de Neuroradiologie; Société Française de Radiologie; Agence de la Biomédecine. Recommandations sur les critères diagnostiques de la mort encéphalique par la technique d'angioscanner cérébral [Recommandations on diagnostic criteria of brain death by the technique of CT angiography]. *J Neuroradiol*. 2011;38(1):36-9. doi: 10.1016/j.neurad.2011.01.001.
36. Sohn CH, Lee HP, Park JB, et al. Imaging findings of brain death on 3-tesla MRI. *Korean J Radiol*. 2012;13(5):541-9. doi: 10.3348/kjr.2012.13.5.541.
37. Školoudík D. Diagnostika smrti mozku pomocí transkraniální dopplerometrie a transkraniální duplexní sonografie. *Neurol. praxi*. 2017;18(4):244-247.
38. The American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) Practice Parameter for the Performance of Transcranial Doppler Ultrasound. *J Ultrasound Med*. 2023;42(9):E36-E44. doi:10.1002/jum.16234.
39. Thomas EO, Manara A, Dineen RA, et al. The use of cerebral computed tomographic angiography as an ancillary investigation to support a clinical diagnosis of death using neurological criteria: a consensus guideline. *Anaesthesia*. 2023;78(3):330-336. doi:10.1111/anae.15950.
40. Toffol JG, Lansky LL, Hughes JR, et al. Pitfalls in diagnosing brain death in infancy. *J Child Neurol*. 1987;2(2):134-138. doi: 10.1177/088307388700200209.
41. Tomek A, Školoudík D, Škoda O, et al. Metodika stanovení smrti mozku pomocí transkraniální sonografie vypracovaná Neurosonologickou komisí a Cerebrovaskulární sekci České neurologické společnosti ČLS JEP. *Cesk Slov Neurol N*. 2016;79/112(5):608-611.
42. Young GB, Shemie SD, Doig CJ, et al. Brief review: The role of ancillary tests in the neurological determination of death. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2006;53(6):620-627. doi: 10.1007/BF03021855.
43. Zákon č. 44/2013 Sb. Zákon, kterým se mění zákon č. 285/2002 Sb., o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů a o změně některých zákonů (transplantační zákon), ve znění pozdějších předpisů, a další související zákony.
44. Zákon č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov. §43.
45. Zampakis P, Panagiotopoulos V, Kalogeropoulou C, et al. Computed tomography angiography scoring systems and the role of skull defects in the confirmation of brain death. *Sci Rep*. 2021;11(1):15081. doi: 10.1038/s41598-021-94763-8.
46. Zuckier LS, Kolano J. Radionuclide studies in the determination of brain death: criteria, concepts, and controversies. *Semin Nucl Med*. 2008;38(4):262-73. doi: 10.1053/j.seminuclmed.2008.03.003.

Nový pohľad na liečbu generalizovanej myasténie gravis

MUDr. Ivan Martinka, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika UNB a SZU, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Generalizovaná myasténia gravis (gMG) predstavuje závažné ochorenie, ktoré pri chýbajúcej liečbe môže viesť k bezprostrednému ohrozeniu života a/alebo zníženiu kvality života. K narušeniu kvality života pacienta môže prostredníctvom nepríjemných a/alebo závažných nežiaducich účinkov (NÚ) viesť aj samotná liečba i pri výbornom liečebnom efekte. V súčasnosti v najnovších odporúčaníach pre liečbu gMG je očividná veľmi markantná snaha o identifikáciu pacientov s vysokoaktívnou gMG, u ktorých je potrebná včasná eskalácia liečby s cieľom navodiť rýchlu kontrolu príznakov gMG a skoré zlepšenie kvality života, pokiaľ možno s čo najnižšou frekvenciou a intenzitou NÚ liečby.

Kľúčové slová: generalizovaná vysokoaktívna myasténia gravis, refraktérna MG, kontrola príznakov MG.

A new perspective on the generalized myasthenia gravis (gMG) treatment

Generalized myasthenia gravis (gMG) is a severe disease leading to risk of immediate life threatening and/or quality of life reduction in case of missing treatment. Even with an excellent therapeutic effect of conventional treatment, the treatment itself can lead to patient's quality of life worsening through unpleasant and/or serious adverse effects (AEs). Currently, in the latest recommendations for the gMG treatment, there is a very striking effort to identify patients with highly active gMG in whom early treatment escalation is needed in order to induce rapid gMG symptoms control and quality of life improvement, preferably with as little frequency and intensity of AEs as possible.

Key words: generalized highly active myasthenia gravis, refractory MG, control of MG symptoms.

Úvod

Generalizovaná myasténia gravis (gMG) je prototypom autoimunitného ochorenia sprostredkovaného cirkulujúcimi autoprotílátami (Shuey, 2022). Sú zamerané proti rôznym štruktúram postsynaptickej časti nervovosvalovej platničky (Yi et al., 2018), dôsledkom čoho dochádza k poruche neuromuskulárnej transmisie (Špalek, 2008). Výsledkom je patologická unaviteľnosť a svalová slabosť kolísavej intenzity postihnutých svalov a svalových skupín (Špalek, 2008).

gMG predstavuje závažný zdravotný problém. V prípade hroziacich a skutočných

myastenických kríz je bezprostredne ohrozený život pacienta, či už z dôvodu akútnej respiračnej insuficiencie, zadusenía a/alebo aspiračnej bronchopneumónie pri deglutinačných ťažkostiach, alebo v dôsledku komplikácií vyplývajúcich zo závažnosti celkového zdravotného stavu (závažné infekcie a septické stavy, zlyhanie srdca...) a život ohrozujúcich nežiaducich účinkov (NÚ) liečby (embolizácia do a. pulmonalis, perforácie čreva...) (Špalek a Kurča, 2024). Aj v prípadoch, keď nie je ohrozený život pacienta, je pri gMG významne narušená kvalita života (Lehnerer et al., 2022). V dôsledku svalovej slabosti

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(2):129-134

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.077>

Článok prijat redakci: 1. 9. 2024

Článok prijat k publikaci: 11. 11. 2024

MUDr. Ivan Martinka, PhD.

centrummo.ruzinov@gmail.com

a patologickej unaviteľnosti (jednotlivých svalových skupín aj celého organizmu) môže byť sťažená každá činnosť bežného života vrátane základných hygienických úkonov, zaradenia sa do pracovného, spoločenského, rodinného života, cestovania (Gelinás et al., 2022). gMG obvykle vyžaduje kombinovanú imunosupresívnu liečbu, resp. intervenčnú imunoterapiu, často dlhodobú a vo vysokých dávkach. V dôsledku toho sa môžu rozvíjať NÚ liečby, ktoré môžu výrazne narušiť kvalitu života pacienta často aj v prípadoch, keď sa už dosiahla vynikajúca kontrola príznakov gMG (Nawaz, Imran a Moaz, 2024; Remijn-Nelissen, Verschuuren a Tannemaat, 2022). Pacienti s gMG často trpia psychickými ochoreniami, buď vplyvom samotného ochorenia na stav pacienta, alebo v dôsledku nežiaducich účinkov liečby, napr. kortikosteroidov (Law, Flaherty a Bandyopadhyay, 2020). Chronické ochorenia ako gMG majú často negatívny dopad aj na partnerské a iné rodinné vzťahy. Zároveň negatívne vplyvajú na kondíciu a celkový zdravotný status pacienta.

Z uvedených dôvodov je nutné gMG liečiť včas a adekvátne. Pred érou širokej dostupnosti biologickej liečby bola v liečbe gMG v princípe celosvetovo odporúčaná symptomatická liečba inhibítormi acetylcholínerázy a perorálna imunosupresívna liečba kortikoidmi a/alebo nesteroidnými imunosupresívami v závislosti od intenzity klinických prejavov gMG, veku, komorbidít pacienta, konkomitantnej medikácie, rozvoja NÚ liečby (Sanders et al., 2016; Naranayaswami et al.,

2021). Liekom prvej voľby spomedzi nesteroidných imunosupresív je azatioprin (Sanders et al., 2016; Naranayaswami et al., 2021). V prípade ťažkých exacerbácií, hroziacej/skutočnej myastenickej krízy je indikovaná intervenčná imunoterapia – intravenózne imunoglobulín (IVIg), plazmaferéza (PLF), imunoabsorpcia (IA) (Sanders et al., 2016; Naranayaswami et al., 2021). V indikovaných prípadoch sa realizuje tymeektómia (Evoli et Meacci, 2019). Konkrétna stratégia liečby sa v jednotlivých častiach sveta líšila. Anglosaská škola preferovala skôr konzervatívnejší a opatrnejší prístup, pri ktorom bolo odporúčané liečiť väčšinu pacientov s gMG najprv symptomaticky zvyšujúcimi sa dávkami inhibítorov acetylcholínerázy (IACHe). Následne bola indikovaná imunosupresívna liečba (preferenčne perorálne kortikoidy v postupne sa zvyšujúcej dávke, resp. kombinácia s nesteroidnými imunosupresívami) pri nedostatočnej efektívnosti samotných IACHe (Sussman et al., 2018). Naproti tomu ázijská škola prezentovaná predovšetkým Japonskom sa vždy snažila o čo najčiasnejšiu kontrolu gMG (Murai et al., 2018; Murai, 2024). Ako základný liečebný cieľ Japonci definovali dosiahnutie a udržanie postintervenčného stavu podľa klasifikácie Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) na úrovni minimálnej manifestácie alebo remisie s perorálnou dávkou prednizolónu 5 mg/deň alebo menej (Murai et al., 2018; Murai, 2024). Malo by sa vynaložiť maximálne úsilie na čo najrýchlejšie dosiahnutie tejto úrovne. Na naplnenie tohto cieľa usmernenia odporúčajú účinnú

perorálnu dávku prednizolónu s jej pomerne rýchlym znižovaním, začať s inhibítormi kalcineurínu včas v priebehu liečby, uvážlivo použiť intravenózne infúziu metylprednizolónu (často v kombinácii s plazmaferézou alebo intravenóznym imunoglobulínom) (Murai et al., 2018; Murai, 2024). Niekde uprostred medzi týmito názorovými prúdmi sa pohybovala európska škola prezentovaná predovšetkým Nemeckom (Melzer et al., 2016).

Avšak napriek adekvátnej konvenčnej liečbe gMG existuje skupina pacientov, ktorí z nej dostatočne neprofitujú. Refraktérna gMG je podľa International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis z roku 2016 definovaná ako nezmenený alebo zhoršený stav po liečbe kortikoidmi a minimálne dvomi imunosupresívnymi liečivami v zodpovedajúcej dávke a dĺžke (Sanders et al., 2016). Za refraktérnych pacientov s gMG sa pokladajú aj takí, ktorí nemôžu mať z dôvodu rozvoja závažných NÚ a kontraindikácií indikovanú náležitú liečbu gMG v plnej dávke, a preto nedosiahnu dostatočnú kontrolu príznakov ochorenia (Tran et al., 2021).

Práve pre všetky vyššie uvedené dôvody sa v posledných dvoch dekádach venovalo veľké úsilie vývoju a následnému uvedeniu na trh takých liečiv, ktoré cielene ovplyvňujú patogenetické mechanizmy priamo participujúce na etiopatogenéze MG (Menon et Brill, 2022). Tieto liečivá majú pomerne rýchly nástup účinku, rádovo v týždňoch (na rozdiel od azatioprínu a tymeektómie), vysokú účinnosť v liečbe gMG a dobrý bezpečnostný profil (najmä v porov-

Obr. 1. Schéma liečby modifikujúcej ochorenie pri generalizovanej myasténii gravis (prevzaté z Wiendl H, et al., 2023)

Generalizovaná myasténia gravis					
Liečba modifikujúca ochorenie	Mierna/stredne aktívna MG	Anti-AChR pozitívna MG		Anti-MuSK pozitívna MG	
		1. voľba	2. voľba	1. voľba	2. voľba
		kortikosteroidy a/alebo azatioprin tymeektómia	kortikosteroidy a/alebo nesteroidné imunosupresíva (cyklosporín A, mykofenolát mofetil, takrolimus, metotrexát)	kortikosteroidy a/alebo azatioprin	kortikosteroidy a/alebo nesteroidné imunosupresíva (cyklosporín A, mykofenolát mofetil, takrolimus, metotrexát)
+/- kortikosteroidy a/alebo jeden preparát z liečiv indikovaných na ľahkú/stredne aktívnu MG					
Vysokoaktívna MG	inhibítory komplementu (ekulizumab, ravulizumab, zilucoplan) FcRn-antagonisty (efgartigimod, rozanolixizumab) anti-CD20 protilátky (rituximab) tymeektómia	i. v. imunoglobulín plazmaferéza/ imunoabsorpcia autológna transplantácia hematopoetických kmeňových buniek bortezomib cyklofosfamid	anti-CD20 protilátky (rituximab)	FcRn-antagonisty (efgartigimod, rozanolixizumab) i. v. imunoglobulín plazmaferéza/imunoabsorpcia autológna transplantácia hematopoetických kmeňových buniek bortezomib cyklofosfamid	

V porovnaní s pôvodnou tabuľkou je doplnený aj zilucoplan a rozanolixizumab, ktoré v období publikovania zdrojového článku neboli schválené v liečbe gMG regulačnými úradmi.

naní s dlhodobou liečbou kortikosteroidmi) (Menon et Bril, 2022). V súčasnosti sú v klinickej praxi na liečbu gMG schválené viaceré liečivá zo skupiny inhibítorov komplementu (ekulizumab, ravulizumab, zilucoplan) a antagonistov neonatálneho Fc receptora (FcRn) (efgartigimod, rozanolizumab).

Nová stratégia liečby gMG

Zavedenie nových vysokoúčinných liečiv do praxe začalo klásť nároky na zmenu pohľadu na liečbu gMG a zmenu liečebnej stratégie. Vyvrcholením týchto snáh sú zatiaľ nemecké odporúčania venujúce sa stratégii liečby myastenických syndrómov vrátane gMG (Wiendl et al., 2023). Tieto odporúčania prinášajú niekoľko nových pohľadov oproti odporúčaniam platným v minulosti a celkovo ich možno hodnotiť ako prínos pre pacientov s gMG. Určitým problémom môže byť, že odporúčania boli vytvorené v krajine s jednou z najlepšie fungujúcich trhových ekonomík na svete, a preto nie je vo finančných možnostiach menších krajín ich úplne koptovať. V praxi to znamená, že v realite financovania zdravotnej starostlivosti u nás nie je možné tak benevolentne vybrať skupinu pacientov, ktorí si zasluhujú včasnú intenzifikáciu liečby, pretože by hrozil kolaps zdravotného systému.

Kontrola ochorenia

Za najdôležitejší liečebný cieľ sa v súčasnosti považuje čo najlepšia možná kontrola ochorenia s najlepším možným zachovaním alebo obnovením kvality života (Wiendl et al., 2023). Kontrola ochorenia je pritom rozdelená do štyroch úrovní (Wiendl et al., 2023):

- **Úplná kontrola choroby bez aktivity choroby** – žiadne reziduálne symptómy, žiadna klinicky zistiteľná aktivita gMG.
- **Kontrola choroby bez zistiteľnej aktivity choroby (neúplná remisia)** – sú prítomné minimálne reziduálne symptómy so stabilitou.
- **Neúplná kontrola choroby** – klinicky zistiteľná aktivita choroby: nestabilita, zhoršovanie a kolísanie myastenických príznakov; zjavná reziduálna symptomatika; kontinuálne nové alebo rozvíjajúce sa symptómy; ± exacerbácie; ± krízy.
- **Žiadna kontrola ochorenia** – vysoká aktivita ochorenia; nepretržité symptómy

s alebo bez ťažkých exacerbácií/myastenických kríz; rezistencia na terapiu.

Hodnotenie aktivity gMG

Pre posúdenie kontroly gMG je zásadné zhodnotenie aktivity ochorenia. Na základe vyhodnotenia aktivity ochorenia sa rozlišuje ľahká/stredne aktívna gMG a vysokoaktívna gMG (Wiendl et al., 2023). Toto rozdelenie je esenciálne pre voľbu správnej stratégie liečby gMG (Wiendl et al., 2023). Aktivita ochorenia sa má definovať na základe:

- **Závažnosti klinických príznakov:** dôležité je posúdiť intenzitu a charakter klinických príznakov. Jednak sa využíva klasifikácia podľa MGFA, v prípade gMG sa môže pacient pohybovať na úrovni IIA až V. Dôležitý je pritom aktuálny status pacienta, nie najvyššia dosiahnutá aktivita v priebehu ochorenia. Na hodnotenie intenzity príznakov sa využívajú aj rôzne škály hodnotiace objektívne myastenické príznaky u pacienta (QMG – Quantitative Myasthenia Gravis), dopad na aktivity denného života z pohľadu pacienta (MG-ADL – Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) a kvalitu života pacienta (MG-QoL15r – MG-Quality of Life 15) (Wiendl et al., 2023). Pacienta je potrebné vyšetřovať pravidelne v rámci bežných kontrol na príslušnom pracovisku.
- **Časového priebehu ochorenia:** nevyhnutné je posúdiť, či sa u pacienta vyskytujú reziduálne príznaky a ako vplývajú na jeho kvalitu a aktivity denného života. Dôležité je všimnúť si, či sú príznaky stabilné, alebo naopak či nekolíšu/nerastú v intenzite, sú nestabilné. Tiež je významné zistiť, či u pacienta nepribúdajú v priebehu ochorenia nové myastenické príznaky. Z hľadiska posúdenia aktivity ochorenia v čase je esenciálne zaznamenať počet závažných myastenických exacerbácií/kríz vyžadujúcich intervenciu (úprava terapie, hospitalizácia, intervenčná imunoterapia – IVIg, PLF, IA) (Wiendl et al., 2023).
- **Odpovede na symptomatickú a ochorenie modifikujúcu liečbu:** na posúdenie efektivity liečby slúži detailná anamnéza, objektívne neurologické a myologické vyšetrenie a už vyššie uvedené škály a do-tazníky. Ak dochádza k signifikantnému

poklesu v sledovaných škálach (napr. ≥ 3 body pri QMG; ≥ 2 body pri MG-ADL), ochorenie hodnotíme ako rezpozívne na terapiu. V opačnom prípade ide o refrakternú MG (Wiendl et al., 2023).

Vysokoaktívna MG

Hodnotenie aktivity ochorenia slúži na identifikáciu pacientov s vysokoaktívnou gMG. Toto je úplne nový koncept, ktorý umožňuje včasnú eskaláciu liečby v rizikových skupinách pacientov. Je oveľa širší ako refraktérna MG. Podmienkou refraktérnosti bola nedostatočná kontrola choroby, pričom pacient musel byť adekvátne liečený dvomi alebo viacerými imunosupresívnymi preparátmi minimálne rok, podľa niektorých autorov až dva roky (Tran et al., 2021). Pri dlhom čakaní sa mohol stav pacienta významne horšiť, pričom v tomto období sa nezriedka rozvíjali nezvratné zmeny na NMJ (neuromuskulárna junkcia). Naproti tomu súčasný koncept je zameraný na samotnú kontrolu ochorenia bez takého výrazného dôrazu na časový faktor. Ale samozrejme zahŕňa aj tých pacientov, ktorí boli v minulosti definovaní ako refraktérni na liečbu (Wiendl et al., 2023).

V podstate rozlišujeme tri skupiny pacientov s vysokoaktívnou MG:

- **Pretrvávajúce symptómy relevantné pre každodenný život (\geq MGFA IIB) a/alebo aspoň dve ťažké exacerbácie/myastenické krízy s potrebou terapeutického zásahu (IVIg, PLF, IA) do jedného roka od stanovenia diagnózy napriek adekvátnej liečbe** (Wiendl et al., 2023). Sem patria pacienti, u ktorých sa hneď od stanovenia diagnózy nepodarí dostať gMG pod kontrolu a už v prvom roku ochorenia vykazujú známky vysokej aktivity.
- **Pretrvávajúce symptómy relevantné pre každodenný život (\geq MGFA IIA) a závažná exacerbácia/myastenická kríza počas posledného roka napriek adekvátnej liečbe** (Wiendl et al., 2023). Títo pacienti mohli mať v minulosti stabilizovanú a dobre kontrolovanú MG, ale v poslednom roku u nich došlo k nárastu aktivity a tým k zhoršeniu kontroly ochorenia.
- **Pretrvávajúce mierne/stredne závažné symptómy relevantné pre každodenný život (\geq MGFA IIA) dlhšie ako dva roky**

napriek adekvátnej liečbe (Wiendl et al., 2023). Na rozdiel od predchádzajúcich podskupín nie je nutné, aby u pacientov došlo k rozvoju závažných exacerbácií/kríz.

Stratégia liečby

Stratégia liečby sa riadi na základe stanovovania aktivity ochorenia a titra protilátok (anti-AChR (AChR – acetylcholinový receptor); anti-MuSK (MuSK – svalovo špecifická kináza); anti-LRP4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4), dvojito/trojito séronegatívna MG) (Wiendl et al., 2023). V našej krajine sa nedajú rutinne vyšetrovať anti-LRP4 protilátky.

Vo všetkých podskupinách ľahkej/stredne aktívnej gMG bez ohľadu na protilátkový status je odporúčaná symptomatická liečba pyridostigmínom v kombinácii s imunosupresívnym preparátom – kortikosteroid samotný alebo v kombinácii s nesteroidným imunosupresívom (NSI) (Tab. 1) (Wiendl et al., 2023). V prípade nemožnosti liečby kortikoidmi je indikovaná monoterapia niektorým z NSI (Wiendl et al., 2023). Liekom prvej voľby spomedzi NSI je azatioprín (Wiendl et al., 2023). Liekmi druhej voľby sú cyklosporín A, mykofenolát mofetil, takrolimus, metotrexát (Wiendl et al., 2023).

Podľa nemeckých odporúčaní je pri vysokoaktívnej MG liečba kortikoidmi a/alebo NSI na posúdení lekára a môže sa zväziť aj monoterapia liekmi prvej voľby určenými pre liečbu vysokoaktívnej MG (Tab. 1) (Wiendl et al., 2023). V našich podmienkach sú všetky dostupné preparáty schválené len ako „ad on“ terapia ku konvenčnej kombinovanej imunosupresívnej liečbe.

Liečba vysokoaktívnej anti-AChR pozitívnej, anti-LRP4 pozitívnej a dvojito/trojito séronegatívnej MG je identická (Tab. 1) (Wiendl et al., 2023). Ako preparáty prvej voľby sa odporúčajú lieky zo skupiny inhibítorov komplementu (ekulizumab, ravuli-

zumab, zilucoplan) a antagonistov FcRn (efgartigimod, rozanolixizumab) a anti-CD20 monoklonálna protilátka rituximab (Tab. 1) (Wiendl et al., 2023). V samotných nemeckých odporúčaní sa ako preparáty prvej voľby neuvádzajú zilucoplan a rozanolixizumab, keďže v období vytvorenia týchto usmerení ešte neboli schválené regulačnými úradmi v liečbe gMG. Oba preparáty predstavujú rovnocennú terapeutickú možnosť v porovnaní s ostatnými inhibítormi komplementu, resp. FcRn antagonistami. V prípade rituximabu samotní autori odporúčaní uvádzajú, že táto terapeutická opcia nie je na úrovni predošlých dvoch skupín liekov (Wiendl et al., 2023). Prvé štúdie s rituximabom v liečbe anti-AChR séropozitívnej MG nepreukázali jeho dostatočnú účinnosť, pravdepodobne aj pre chyby v metodike a protokole štúdie (Nowak et al., 2022). Posledná štúdia s rituximabom (Rinomax) síce ukázala pozitívne výsledky, však účinnosť tohto preparátu sa však javí jednoznačne nižšia ako pri vyššie uvedených dvoch skupinách liekov (Piehl et al., 2022). V Slovenskej republike (SR) ide o „off-label“ liečbu. Ako liečba druhej línie je odporúčaná udržiavacia liečba IVIg, resp. PLF (veľmi ťažko technicky zrealizovateľné), cyklofosfamid, autológna transplantácia hematopoetických kmeňových buniek (v SR „off-label“ liečba) (Tab. 1) (Wiendl et al., 2023). Ako liečbu druhej voľby autori uvádzajú aj bortezomib. Ide o proteazómový inhibítor používaný v liečbe mnohopočetného myelómu. V in vitro štúdiách (Gomez et al., 2014) a pri experimentálnych modeloch myasténie (Gomez et al., 2014) je schopný navodiť výraznú redukciu produkcie patologických auto-protilátok. Zatiaľ však nemáme k dispozícii štúdiu potvrdzujúcu účinnosť bortezomibu u pacientov s ktoroukoľvek formou MG, i keď existujú sporadické údaje o jeho účinnosti pri refraktérnych formách MG (Schneider-Gold et al., 2017). Na Slovensku sme zatiaľ tento preparát v liečbe gMG nepoužili, ide o „off-label“ liečbu.

V prípade anti-MuSK séropozitívnej MG je situácia odlišná. Inhibítory komplementu sú úplne neúčinné, nakoľko je anti-MuSK myasténia spôsobená IgG4 (imunoglobulín G4) protilátkami, ktoré neaktivujú komplement. Rovnako neúčinná je aj tymektómia, preto sa nevykonáva. Na rozdiel od anti-AChR pozitívnej gMG sa účinnosť rituximabu pri vysokoaktívnej anti-MuSK pozitívnej MG preukázala jednoznačne (Bastakoti et al., 2021). Preto je rituximab liekom voľby pri tejto forme MG (Tab. 1) (Wiendl et al., 2023). V nemeckých odporúčaní sa ako terapeutická možnosť neuvádza z vyššie spomenutých dôvodov (v období vzniku odporúčaní ešte nebol schválený regulačnými úradmi) rozanolixizumab. Faktom však je, že na základe výsledkov štúdie Mycarin-G (Bril et al., 2023) má aprobáciu od regulačných úradov na liečbu vysokoaktívnej anti-MuSK séropozitívnej MG (Hoy, 2023). Druhý FcRn antagonista efgartigimod nemal v štúdiu ADAPT zaradených dostatok pacientov s anti-MuSK MG (Howard jr et al., 2021), preto nie je oficiálne schválený na jej liečbu nikde na svete. Ako lieky druhej voľby môžeme uviesť FcRn antagonisty a udržiavaciu liečbu IVIg, resp. PLF, cyklofosfamid, autológnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek, bortezomib (Tab. 1) (Wiendl et al., 2023).

Záver

Generalizovaná MG je závažné a zriedkavé ochorenie, preto by jej liečba a dispenzarizácia mala byť vedená v špecializovanom centre. Nutné sú pravidelné kontroly pacientov (minimálne raz za pol roka, resp. rok) s cieľom posúdiť aktivitu ochorenia. Zo skupiny pacientov s gMG je nutné včas identifikovať pacientov s vysokoaktívnou gMG, u ktorých je nutná včasná eskalácia liečby. Použitím týchto postupov je možné efektívne redukovať dopad gMG na kvalitu života pacienta a dosiahnuť dostatočnú kontrolu ochorenia aj pri zdánlivo terapeuticky ťažko zvládnuteľných prípadoch.

LITERATÚRA

1. Bastakoti S, Kunwar S, Poudel S, et al. Rituximab in the Management of Refractory Myasthenia Gravis and Variability of Its Efficacy in Anti-MuSK Positive and Anti-AChR Positive Myasthenia Gravis. *Cureus*. 2021;13(11):e19416
2. Bril V, Družďž A, Grosskreutz J, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled,

1. adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol*. 2023;22(5):383-394.
3. Evoli A, Meacci E. An update on thymectomy in myasthenia gravis. *Expert Rev Neurother*. 2019;19(9):823-833.
4. Gelinas D, Parvin-Nejad S, Phillips G, Cole C, et al. The humanistic burden of myasthenia gravis: A systematic literature review. *J Neurol Sci*. 2022;437:120268.
5. Gomez AM, Vrolix K, Martínez-Martínez P. Proteasome in-

- hibition with bortezomib depletes plasma cells and autoantibodies in experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Immunol*. 2011;186(4):2503-13.
6. Gomez AM, Willcox N, Vrolix K. Proteasome inhibition with bortezomib depletes plasma cells and specific autoantibody production in primary thymic cell cultures from early-onset myasthenia gravis patients. *J Immunol*. 2014;193(3):1055-1063.

- léčí příčinu
- viditelně mění životy pacientů^{1,2}

První a jediný schválený IgG Fc fragment pro léčbu generalizované myasthenia gravis u dospělých pacientů, kteří mají pozitivní nález na protilátky proti acetylcholinovým receptorům^{2,3}

Zkratky: Fc = fragment krystalizovatelné oblasti; IgG = imunoglobulin G.

Reference: 1. Howard JF et al. Lancet Neurol 2021;20(7):526-536. 2. Vyvgart EMA SmPC <https://www.ema.europa.eu/>. 3. Wolfe GI et al. J Neurol Sci 2021;430:118074.

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:** Přidatná 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 % pacientů léčenými intravenózní lékovou formou. **Léčba imunosupresivou a anticholinesterázou** – Pokud dojde ke zrukování 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. • **Inkompatibility:** 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, Industriestraat-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 přečtete 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/nahlasit-nezadouci-ucinek.

CZ-VV-003-04/2023-R03, datum přípravky: 11/2023

» PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

NOVÝ POHLED NA LIEČBU GENERALIZOVANEJ MYASTÉNIE GRAVIS

7. Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(7):526-536.
8. Hoy SM. Rozanolixizumab: First Approval. *Drugs.* 2023;83(14):1341-1347.
9. Law C, Flaherty CV, Bandyopadhyay S. A Review of Psychiatric Comorbidity in Myasthenia Gravis. *Cureus.* 2020;12(7):e9184.
10. Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, Grittner U, et al. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. *J Neurol.* 2022;269(6):3050-3063.
11. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol.* 2016 Aug;263(8):1473-94.
12. Menon D, Bril V. Pharmacotherapy of Generalized Myasthenia Gravis with Special Emphasis on Newer Biologicals. *Drugs.* 2022;82(8):865-887.
13. Murai H. The Japanese Clinical Guidelines 2022 for Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: An Overview. *Brain Nerve.* 2024;76(1):7-12.
14. Murai H, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Rationale for the clinical guidelines for myasthenia gravis in Japan. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1413(1):35-40.
15. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology.* 2021 ;96(3):114-122.
16. Nawaz SS, Imran MW, Moaz M. Exploring side effects of corticosteroids in myasthenia gravis: Unveiling alternatives for safer treatment. *J Pak Med Assoc.* 2024;74(6):1211-1212.
17. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, Dimachkie MM, et al. Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. *Neurology.* 2022;98(4):e376-e389.
18. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, et al. Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: The RINOMAX Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022;79(11):1105-1112.
19. Remijn-Nelissen L, Verschuuren JJGM, Tannemaat MR. The effectiveness and side effects of pyridostigmine in the treatment of myasthenia gravis: a cross-sectional study. *Neuromuscul Disord.* 2022;32(10):790-799.
20. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology.* 2016;87(4):419-25.
21. Schneider-Gold C, Reinacher-Schick A, Ellrichmann G, Gold R. Bortezomib in severe MuSK-antibody positive myasthenia gravis: first clinical experience. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017;10(10):339-341.
22. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, et al. The Association of British Neurologists' myasthenia gravis guidelines. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Jan;1412(1):166-169.
23. Špalek P. Myasténia gravis. *Cesk Slov Neurol N.* 2008;71/104(1):7-24.
24. Špalek P, Kurča E. Myastenická kríza – základné princípy imunoterapie a intenzivistického manažmentu. *Neurologia.* 2024;19(1):5-10.
25. Shuey NH. Ocular myasthenia gravis: a review and practical guide for clinicians. *Clin Exp Optom.* 2022;105(2):205-213.
26. Tran C, Biswas A, Mendoza M, Katzberg H. Performance of different criteria for refractory myasthenia gravis. *Eur J Neurol.* 2021;28(4):1375-1384.
27. Wiendl H, Abicht A, Chan A, Della Marina A, et al. Guideline for the management of myasthenic syndromes. *Ther Adv Neurol Disord.* 2023;16:17562864231213240.
28. Yi JS, Guptill JT, Stathopoulos P, et al. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2018;57(2):172-18.



Neurologie pro praxi vyhlašuje soutěž na rok 2025 o nejlepší sdělení z praxe publikované v časopise **Neurologie pro praxi**

CENA ARNOLDA PICKA

Redakční rada časopisu *Neurologie pro praxi* vyhlásila soutěž o nejlepší prakticky orientovanou práci nebo příspěvek z praxe (kazuistiku, videokazuistiku) publikovaný v roce 2025 na stránkách časopisu *Neurologie pro praxi*. Všechny práce publikované v časopise *Neurologie pro praxi* v roce 2025 budou do soutěže zahrnuty automaticky. Práce vyhodnotí redakční rada, která tajným hlasováním rozhodne o vítězné publikaci.

Cena Arnolda Picka za rok 2025 bude předána na **23. sympoziu praktické neurologie** (Brno, červen 2026)

Více informací o sympoziu na www.kongresneurologie.cz

Prodromální Parkinsonova nemoc – posun diagnózy před vznik motorických příznaků

doc. MUDr. Petr Dušek, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Prodromální Parkinsonova nemoc (PN) se projevuje širokou škálou klinických příznaků a biologických markerů, včetně dysfunkce autonomního nervového systému, neuropsychiatrických symptomů, spánkových poruch, hypomimie a dysartrie. Ultrazvuková a scintigrafická vyšetření, genetické varianty (např. GBA1, LRRK2) a detekce patologického α -synukleinu poskytují cenné diagnostické nástroje pro včasnou identifikaci rizikových jedinců. I přes pokroky v diagnostice není k dispozici efektivní léčba v prodromálním stadiu, což vyvolává etické otázky ohledně sdělení prognózy a podpory pacientů. V budoucnu lze očekávat výzkum zaměřený na časnou neuroprotektivní intervenci a validaci biomarkerů.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, porucha chování v REM spánku, hyposmie, genetika, DAT-SPECT.

Prodromal Parkinson's disease – making the diagnosis in the premotor stage

Prodromal Parkinson's disease (PD) manifests with a wide range of clinical symptoms and biological markers, including autonomic nervous system dysfunction, neuropsychiatric symptoms, sleep disorders, hypomimia, and dysarthria. Ultrasound and scintigraphic examinations, genetic variants (e.g., GBA1, LRRK2), and detection of pathological α -synuclein provide valuable diagnostic tools for early identification of at-risk individuals. Despite advancements in diagnostics, effective treatment for the prodromal stage is unavailable, raising ethical questions regarding prognosis communication and patient support. Future research is expected to focus on early neuroprotective interventions and biomarker validation.

Key words: Parkinson disease, REM sleep behavioral disorder, hyposmia, genetics, DAT-SPECT.

Úvod

Parkinsonova nemoc (PN) je v dnešní době stále definována klinicky a k její diagnostice je nutná přítomnost parkinsonismu, tedy akineze a aspoň jednoho dalšího z kardinálních příznaků, tedy klidového třesu nebo rigidity na končetinách, a zlepšení těchto příznaků po nasazení dopaminergní léčby (Poewe et al., 2017). Neuropatologicky je PN charakterizována přítomností abnormálních forem α -synukleinu v centrálním i periferním nervovém systému, které mají tendenci ke spontánní

agregaci a hromadění ve formě Lewyho tělísek a pravděpodobně jsou hlavním hybatelem patogeneze neurodegenerativních změn u PN. Podkladem klinické manifestace parkinsonismu je úbytek více než 50 % dopaminergních neuronů v substantia nigra (Fearnley et Lees, 1991). Nově diagnostikovaní pacienti mají často řadu dalších non-motorických příznaků, například hyposmii, obtipaci, erektilní dysfunkci, ortostatickou hypotenzi, zvýšenou denní spavost nebo poruchy nálady. Tyto příznaky mohou předcházet až 5–20 let rozvoji

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Podpořeno agenturou pro zdravotnický výzkum, grant NU21-04-00535.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(2):135-141

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.002>

Článek přijat redakcí: 25. 11. 2024

Článek přijat k publikaci: 15. 1. 2025

doc. MUDr. Petr Dušek, Ph.D.

petr.dusek@vfn.cz

parkinsonismu. Neurodegenerativní změny jsou tedy v době splnění diagnostických kritérií PN již značně pokročilé (Koeglsperger et al., 2023). V posledních letech došlo k významnému pokroku v poznání genetických rizikových faktorů PN, časných motorických a non-motorických příznaků v prodromální fázi (tj. před manifestací typických motorických příznaků) (Postuma et Berg, 2019) a v možnostech laboratorního in vivo průkazu patologického α -synukleinu (O'Hara et al., 2020). Pokud jsou prodromální příznaky pro pacienta obtěžující, mohou vést k zevrubnému vyšetřování, které vzhledem k nízké specifitě těchto příznaků a malé dostupnosti intravitální diagnostiky zřídka vede k diagnóze α -synukleinopatie. Informovanost populace o těchto poznacích nicméně vede k tomu, že se v ordinacích praktických neurologů objevují pacienti v prodromální fázi PN nebo s obavou počínající PN. Typicky se to týká pacientů s poruchou chování v REM spánku, hyposmií, nálezem hyperechogenní substantia nigra, pozitivní rodinnou anamnézou PN nebo nálezem rizikové genetické varianty. Cílem tohoto článku je zvýšit povědomí o příznacích prodromální PN a zlepšit schopnost určení míry jejího rizika v různých modelových situacích mezi klinickými neurology.

Výzkumná diagnostická kritéria prodromální PN

Na základě poznání rizikových faktorů a prodromálních příznaků byla v roce 2015 definována výzkumná diagnostická kritéria pro prodromální PN založená na míře pravděpodobnosti (Berg et al., 2015), která byla revidována v roce 2019 (Heinzel et al., 2019). Tato kritéria vycházejí z faktu, že zatímco jednotlivé prodromální příznaky jsou až na výjimky málo specifické, přítomnost většího množství těchto příznaků zvyšuje pravděpodobnost prodromální PN multiplikativně. Výpočet pravděpodobnosti se provádí pomocí naivního Bayesovského klasifikátoru. Metodika je založena na stanovení apriorní šance PN (prevalence PN v daném věkovém intervalu) a získání hodnoty pravděpodobnosti α -synukleinopatie pro konkrétního pacienta na základě přítomnosti faktorů a příznaků asociovaných s PN s empiricky určenou mírou pravděpodobnosti. Míry pravděpodobnosti pro vybrané parametry jsou uvedeny v tabulce 1.

Tab. 1. Míry pravděpodobnosti prodromální PN pro vybrané faktory a příznaky

		Míra pravděpodobnosti +	Míra pravděpodobnosti -
Rizikové faktory	pohlaví	1,2 (muž)	0,8 (žena)
	expozice pesticidům	1,5	N/A
	aktuální kuřák	N/A	0,51
	celoživotní nekuřák	1,2	N/A
	PN u příbuzného 1. stupně	2,5	N/A
	TCS hyperechogenita substantia nigra	3,4	0,38
Prodromální příznaky	RBD prokázané polysnomografií	130	0,65
	anamnesticky suspektní RBD	2,8	0,89
	abnormální dopaminový SPECT/PET	43,3	0,66
	podprahový parkinsonismus (MDS-UPDRS III > 6 po vyloučení třesu)	9,6	0,55
	hyposmie	6,4	0,4
	obstipace	2,5	0,82
	zvýšená denní spavost	2,7	0,86
	ortostatická hypotenze	18,5	0,88
	erektilní dysfunkce	3,4	0,87
	potíže s močením	2,0	0,9
	deprese/úzkosti	1,6	0,88
	globální kognitivní deficit	1,8	0,88

Tabulka upravena podle (Heinzel et al., 2019). Zkratky: N/A – není dostupné; TCS – transkraniální sonografie; SPECT/PET – jednofotonová/pozitronová emisní tomografie

Celková míra pravděpodobnosti se vypočte vynásobením hodnot pravděpodobnosti PN pro přítomnost a nepřítomnost jednotlivých parametrů. Například u muže věku 68 let s polysomnograficky prokázanou poruchou chování v REM spánku a hyposmií, který nemá obstipaci, poruchy nálady ani zvýšenou denní spavost, je celková míra pravděpodobnosti: 1,2 (muž) \times 130 (RBD+) \times 6,4 (hyposmie+) \times 0,82 (obstipace-) \times 0,88 (poruchy nálady-) \times 0,88 (kognitivní deficit-) = celková míra pravděpodobnosti prodromální PN je u daného pacienta v odpovídající věkové skupině 634 \times vyšší. Ve věkové kategorii 65–69 let je prevalence PN 2 %, pravděpodobnost prodromální PN pro tohoto pacienta je tedy 93 % (na výpočet je možno použít některý online Bayesovský kalkulator, např. <https://www.mdapp.co/post-test-probability-calculator-570/>). Je třeba zdůraznit, že tato kritéria byla vyvinuta pro výzkumné účely, nikoliv pro rutinní klinické použití. Pro poskytnutí přesné informace pacientovi je ale praktické mít představu o míře rizika, kterou jednotlivé příznaky představují.

Porucha čichu

Hyposmie je detekovatelná u 70–90 % pacientů s nově diagnostikovanou PN (Dušek et al., 2020) a může předcházet motorické projevy až o 20 let (Fereshtehnejad et al., 2019). Prevalence hyposmie v populaci roste s věkem, ve 40 letech je 3 % a u seniorů nad

60 let až 20 %. Ve stáří dochází fyziologicky ke zhoršování čichu, přičemž ženy mají obecně lepší čich než muži (Boesveldt et al., 2017). Hyposmie je nespecifickým příznakem, který může mít kromě neurodegenerace řadu dalších příčin včetně afekce nazálních a paranazálních dutin nebo post-traumatické či toxické poškození čichového epitelu. Idiopatická hyposmie zvyšuje cca 6násobně riziko PN a bývá často sdružena s dalšími příznaky α -synukleinopatie (Jennings et al., 2014; Lyu et al., 2021). Objektívni testování čichu je přesnější než sebehodnocení, jelikož až 40 % pacientů s PN si není hyposmie vědomo. Anosognózie poruchy čichu může být spojena s budoucím rozvojem kognitivního deficitu (Yoo et al., 2019). Čich se nejčastěji vyšetřuje pomocí identifikace série známých vůní. Při testu je prezentována vůně nanosená na papíře pomocí mikroenkapsulace a uvolněná po seškrábnutí tužkou nebo v čichových tyčinkách. Testovaná osoba vybírá správnou odpověď z několika nabízených možností. Nejčastěji používanými testy jsou University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) (Doty et al., 1984) a Sniffin' Sticks (Burghard Messtechnik, Holm, DE) (Hummel et al., 1997).

Porucha chování v REM spánku

Porucha chování v REM spánku (anglicky REM sleep behavioral disorder, RBD) je para-

somnie, která se manifestuje komplexními behaviorálními projevy, při kterých osoba přehrává snový děj, přičemž sny mívají velmi živý, často i agresivní děj. Při pohybech ve spánku u RBD může dojít ke zranění pacienta nebo partnera prudkým úderem končetinou nebo pádem z postele. Anamnéza suspektní pro RBD může být někdy zavádějící a obtížně odlišitelná od jiných parasomnií i syndromu spánkové apnoe. Pro diagnózu RBD je tedy vždy nutné provedení video-polysomnografie s elektromyografickým průkazem poruchy fyziologické svalové atonie v REM fázi spánku. Při vyloučení sekundárních příčin RBD, zejména polékové při užívání antidepresiv, vysazení hypnotik či alkoholu, strukturálních lézí v pontu, narkolepsie, post-traumatické stresové poruchy nebo syndromu spánkové apnoe, se jedná o nejspecifičtější časný příznak α -synukleinopatií (Dauvilliers et al., 2018). Pacient s izolovanou RBD se vznikem po 40.–50. roce věku má 130násobně zvýšené riziko rozvoje manifestní fáze některé z α -synukleinopatií. Progrese do PN, demence s Lewyho tělísky nebo multisystémové atrofie postihuje 6 % pacientů ročně a do 12 let od diagnózy je u 74 % RBD pacientů diagnostikováno manifestní neurodegenerativní onemocnění (Postuma et al., 2019). Prevalence RBD v populaci mezi 50–80 lety je 1–2 % (Lee et al., 2023). U nově diagnostikovaných pacientů s PN je RBD přítomno přibližně ve 20 % a prevalence roste s progresí nemoci a věkem (Sixel-Doring et al., 2023).

Ostatní časné příznaky

Mezi další příznaky, které mohou předcházet diagnózu PN, patří dysfunkce autonomního nervového systému a některé neuropsychiatrické symptomy. Neurogenní ortostatická hypotenze (po vyloučení alternativní příčiny jako je dehydratace, kardiální porucha či hypotonizující medikace) zvyšuje riziko PN 18násobně, a je tedy poměrně specifickým příznakem (Heinzel et al., 2019; Norcliffe-Kaufmann et al., 2018). Ortostatická hypotenze může být asymptotická, nebo se projevovat závratěmi, rozmazaným vizem, únavou, poruchou soustředění nebo „mozkovou mlhou“, případně až mdlobou po vertikalizaci a je definovaná jako pokles systolického/diastolického tlaku o $\geq 20/10$

torů během 3 minut po vertikalizaci z lehu (Kalra et al., 2020). Opakované mdloby spojené s neurogenní ortostatickou hypotenzí ve středním věku nebo později jsou základním projevem tzv. pure autonomic failure a 10–20 % z těchto pacientů rozvine některou z α -synukleinopatií (Singer et al., 2017). Dalšími prodromálními projevy jsou obtipace, erektilní dysfunkce a potíže s močením, zejména močová urgence (Zitser et al., 2019). Mezi neuropsychiatrické projevy patří zvýšená denní spavost, úzkostně depresivní příznaky a globální kognitivní porucha (Fereshtehnejad et al., 2019). Jedná se však o nescifické projevy a každý z nich zvyšuje riziko PN 1,6–2,7násobně (Berg et al., 2015).

Z motorických příznaků se jako první objevují hypomimie a dysartrie, přibližně 7 let před diagnózou PN (Fereshtehnejad et al., 2019). Hypokineticá dysartrie je v iniciálních stadiích lépe rozpoznatelná akustickou počítačovou analýzou řeči, než klinickým vyšetřením (Rusz et al., 2021). Již v prodromálním stadiu může dojít k celkovému zpomalení pohybu. Podprahový parkinsonismus je definovaný jako skóre > 3 body na motorické škále UPDRS-III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) po odečtení položek akčního třesu nebo skóre > 6 bodů na revidované verzi této škály MDS-UPDRS-III po odečtení položek posturálního a akčního třesu. Ačkoliv osoby s podprahovým parkinsonismem nesplňují diagnostická kritéria pro PN, mají 9,6násobné riziko rozvoje této nemoci (Berg et al., 2015). Nízká průměrná akcelerace pohybu měřená aktigrafem na zápěstí predikuje rozvoj PN v dalších 7 letech s téměř 80% přesností (Schalkamp et al., 2023).

Zobrazovací metody

Pacienti s PN typicky mají hyperechogenní substantia nigra na transkraniálním sonografickém vyšetření (Dušek et al., 2020). Vyšetření ultrazvukem se provádí přes temporální okno, identifikuje se obraz mesencefala a manuálně se změří plocha hyperechogenní oblasti přítomné v substantia nigra. Nález je abnormní, pokud hyperechogenní plocha přesáhne určitý práh, který bývá specifický pro různé ultrazvukové přístroje (Maskova et al., 2020). Tento nález má přibližně 90% senzitivitu i specifitu pro odlišení pacientů s PN od kontrol, ale jeho

neuropatologický strukturální podklad není známý. Jedná se o statický marker, který v čase neprogreduje a nekoreluje s trváním nemoci, tíží motorických příznaků nebo stupněm nigrostriatální degenerace (Behnke et al., 2013). Hyperechogenní substantia nigra je detekovatelná u většiny asymptomatických nosičů patogenních genetických variant spojených s PN a cca u 10 % zdravých mladých osob. U osob s tímto nálezem je 3,4násobně vyšší riziko rozvoje PN (Berg et al., 2013).

Scintigrafické zobrazení nigrostriatální dráhy je velmi citlivým diagnostickým testem k potvrzení PN a dalších onemocnění manifestujících se parkinsonismem. V ČR se nejčastěji provádí pomocí radioligandu loflupan (DaTscan®), který se specificky váže na presynaptické dopaminové transportéry ve striatu, jejichž hustota je přímo úměrná aktivitě změřené pomocí jednofotonové emisní tomografie (SPECT). Parkinsonismus se projevuje až při ztrátě minimálně 50 % dopaminergních neuronů, a z toho vyplývá, že loflupanový SPECT může být abnormální i u asymptomatických osob v prodromálním stadiu PN (Jennings et al., 2014). Osoby s abnormálním loflupanovým SPECT mají 43násobné riziko rozvoje PN. U pacientů s iRBD je patologický nález na loflupanovém SPECT nejsilnější rizikový faktor časné konverze do manifestního onemocnění (Arnaldi et al., 2021). Obecně jsou abnormální loflupanový SPECT a podprahový parkinsonismus nejvýznamnější rizikové faktory brzké konverze prodromální PN do manifestní nemoci (Berg et al., 2015).

Genetické rizikové faktory

V současné době je známo více než 90 DNA lokusů, které jsou asociovány s rizikem PN (Kim et al., 2024), ale pouze 6 genů, jejichž mutace prokazatelně způsobují monogenní PN: *α -synuklein (SNCA)*, *leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2)*, *vacuolar protein sorting-associated protein 35 (VPS35)*, *E3 ubiquitin ligase Parkin (PRKN)*, *PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1)* a *PARK7 (DJ-1)*. Nejdůležitější rizikový faktor s největším podílem na genetické zátěži populace pro PN mají varianty genu *beta-galucocerebrosidáza 1 (GBA1)* (Jia et al., 2022). Zhodnocení rizika pro nosiče mutací v těchto genech není triviální a může být výrazně rozdílné pro konkrétní varianty. Penetrance

je vždy závislá na věku. Z genů se známou rolí v rozvoji PN jsou v ČR nejčastěji mutace v *LRRK2* a *GBA1*. Nosiči varianty G2019S v genu *LRRK2* mají v 50 letech riziko PN přibližně 1 %, zatímco v 80 letech je riziko 20–50 %. Podobné riziko rozvoje PN, tedy 20–30 % při dožití 80 let, mají v souhrnu i heterozygotní nosiči patogenních variant *GBA1* (Heinzel et al., 2019). Je ale velký rozdíl mezi jednotlivými mutacemi, například N409S má riziko rozvoje PN méně než 10 %, zatímco více patogenní varianty jako L483P mají riziko rozvoje PN až 30 % při dožití 80 let (Seibler et al., 2024). Obecně mají pacienti s genetickou predispozicí podobný fenotyp jako klasická PN, ale některé mutace, zejména více patogenní varianty *GBA1* a *SNCA*, jsou asociované s časnějším začátkem a rychlejší progresí nemoci včetně brzkého rozvoje autonomních příznaků a kognitivní poruchy. V rámci výzkumných studií je možno spočítat tzv. polygenní skóre rizika, které bere v úvahu všechny známé genové lokusy asociované s rizikem PN a vyjadřuje tak míru náchylnosti daného individua k rozvoji PN (Jacobs et al., 2020).

Průkaz patologického α -synukleinu *in vivo* a biologická klasifikace PN

Existuje řada důkazů, že progresse neurodegenerativních změn a klinických příznaků PN jsou důsledkem šíření patologických forem α -synukleinu v nervovém systému. Z neuropatologických studií vyplývá, že abnormální formy α -synukleinu je možno detekovat v periferním nervovém systému před rozvojem parkinsonismu, zejména v kožních nervech, myenterickém plexu nebo čichovém epitelu (O'Hara et al., 2020). V posledních letech probíhá bouřlivý vývoj biochemických metod pro diagnostiku α -synukleinopatií *in vivo*. V současné době je nejvíce validovaná metoda tzv. seed amplification assay z likvoru, která byla původně vyvinuta pro diagnostiku prionových onemocnění. Metoda je založena na schopnosti proteinu s patologicky změněnou konformací měnit konformaci nativního proteinu přidaného do patientského vzorku. α -synuklein má v tomto ohledu podobné sebe-replikativní vlastnosti jako prion protein a v případě patologické změny jeho konformace je schopen měnit konformaci

Tab. 2. Biologická klasifikace neuronální α -synukleinopatie pro výzkumné účely

	Stadium		Neuronální α -synuklein (S)	Nigrostriální deficit (D)	Klinické příznaky
Preklinická fáze	0	SNCA varianty s plnou penetrancí	S-	D-	-
	1A	Průkaz synukleinopatie, bez symptomů a nigrostriálního deficitu	S+	D-	-
	1B	Průkaz synukleinopatie a nigrostriálního deficitu, bez symptomů	S+	D+	-
Prodromální fáze	2A	Průkaz synukleinopatie a frustrních nespecifických symptomů, bez nigrostriálního deficitu	S+	D-	Hyposmie, RBD, obstipace, dysautonomie, deprese, kognitivní deficit; bez funkčního deficitu
	2B	Průkaz synukleinopatie, nigrostriálního deficitu a frustrních nespecifických symptomů	S+	D+	
Klinická fáze	3	Průkaz synukleinopatie, nigrostriálního deficitu a nepatrných symptomů	S+	D+	Motorické a non-motorické příznaky s nepatrným funkčním postižením
	4	Průkaz synukleinopatie, nigrostriálního deficitu a mírných symptomů	S+	D+	Motorické a non-motorické příznaky s mírným funkčním postižením
	5	Průkaz synukleinopatie, nigrostriálního deficitu a středních symptomů	S+	D+	Motorické a non-motorické příznaky se středním funkčním postižením
	6	Průkaz synukleinopatie, nigrostriálního deficitu a těžkých symptomů	S+	D+	Motorické a non-motorické příznaky s těžkým funkčním postižením

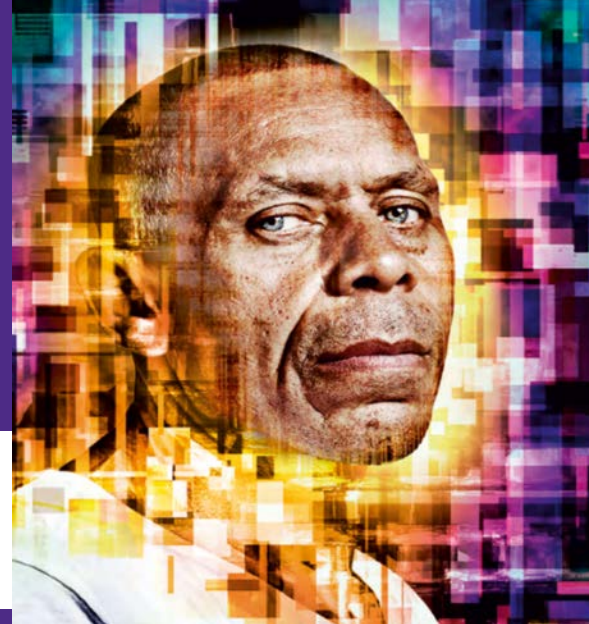
Tabulka upravena podle neuronal synuclein disease integrated staging system (NSD-ISS) (Simuni et al., 2024)

nativního proteinu. Tato metoda má senzitivitu i specifitu pro odlišení PN od zdravých kontrol a non-synukleinopatických neurodegenerací až 90–100 % (Siderowf et al., 2023). Z dalších metod je perspektivní imunohistochemická detekce abnormálních forem α -synukleinu v kožní biopsii. Obvykle se provádí biopsie paraspinálně v úrovni C7, laterálně nad kotníkem a nad kolenem (Gibbons et al., 2024). Imunohistochemická detekce nejčastěji využívá protilátky proti fosforylovanému α -synukleinu nebo 5G4 protilátky specificky detekující agregovaný α -synuklein v kožních nervech. Senzitivita a specifita metody je dle publikovaných studií variabilní, ale v některých z nich srovnatelná s amplifikačními metodami (Gibbons et al., 2024). Všechny tyto metody prokázaly slibné výsledky i v prodromálních kohortách s RBD, hyposmií a u nosičů patogenních genetických variant (Kuang et al., 2024).

Úspěšná detekce patologického α -synukleinu *in vivo* otevírá dveře diagnóze PN založené na biomarkerech. V roce 2024 byly navrženy dvě varianty výzkumné biologické definice PN (Hoglinger et al., 2024; Simuni et al., 2024). Klasifikace a staging časných fází PN je založen na přítomnosti rizikových genetických variant, průkazu abnormálního α -synukleinu a nigrostriálního deficitu na SPECT/PET vyšetření (Tab. 2). Mimo osob s SNCA mutací s plnou penetrancí (např. A53T nebo triplikace genu) je pro diagnózu nutná detekce abnormálního α -synukleinu. Diagnóza je v tomto případě možná i bez přítomnosti parkinsonismu nebo jakýchkoliv jiných příznaků. Naopak parkinsonismus bez průkazu abnormálního α -synukleinu neopravňuje diagnostikovat PN ani jinou α -synukleinopatii. Tato biologická definice slouží v současné době výzkumným účelům, ale lze očekávat, že v případě úspěšné validace bude v budoucnu použitelná v klinické praxi.

Odhodlejte se posunout vpřed

DaTSCAN™ IOFLUPANE (123I)

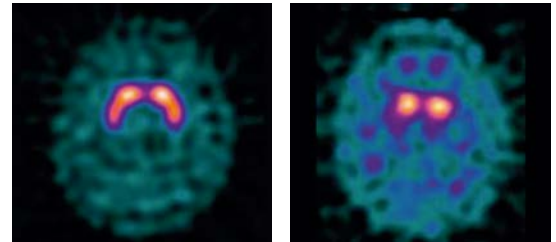


Zpřesněte stanovení diagnózy vizualizací DaT

DaTSCAN odhaluje základní funkci mozku

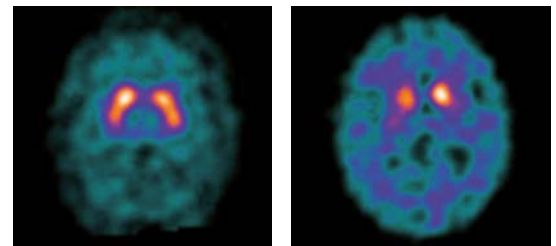
Již od roku 2000 umožňuje časnou a přesnou diagnózu na základě stanovení ztráty dopaminu¹⁻⁴.

Jedná se o analog kokainu značený radioaktivním jódem^{123I}, který se váže s vysokou afinitou k dopaminovým transportérům na presynaptických neuronech⁴.



normální náález:
zdravá osoba, ET, polékový PS, vaskulární PS

patologický náález:
idiopatická PN, PS



normální náález:
zdravá osoba, AN

patologický náález:
DLB, demence při PN nebo PS

Snímky z vyšetření použitého pro diferenciální diagnostiku AN vs. DLB. Snímky jsou otištěny s laskavým svolením Birmingham City Hospital a Southampton General Hospital, Spojené království. Poznámka: DaTSCAN není schopen rozlišit mezi PN, MSA a PSP. DaTSCAN není schopen rozlišit DLB od demence způsobené Parkinsonovou nemocí.

AN: Alzheimerova nemoc; DaT: dopaminový transportér; DLB: demence s Lewyho tělisky; ET: esenciální tremor; EFNS: Evropská federace neurologických společností; MSA: mnohočetná systémová atrofie; PN: Parkinsonova nemoc; PS: Parkinsonský syndrom; PSP: progresivní supranukleární obrna; SPECT: Jednotlaková emisní výpočetní tomografie Benamer

Použitá literatura:

1. Benamer HTS, Patterson J, Grosset DG. Mov Disord 2000; 15: 503-510. 2. McKeith IG a kol. Lancet Neurol 2007; 6(4): 305-313. 3. Tinelli M a kol. The value of early diagnosis and treatment in Parkinson's disease. March 2016. Dostupné z: <http://www.braincouncil.eu/wp-content/uploads/2016/11/Parkinson-report-2016-1.pdf> [Dostupné dne: 09/06/2017]. 4. DaTSCAN Southm údajů o přípravku (CZ). GE Healthcare, 16. 5. 2024. 5. Berardelli A a kol. Eur J Neurol 2013; 20: 16-34. 6. Hart J a kol. Eur J Neurol 2010; 17: 1236-1248. 7. McKeith IG a kol. Neurol 2005; 65(16): 1863-1872.

Doporučení:



Dopaminergní SPECT doporučuje EFNS při diferenciální diagnostice degenerativního parkinsonismu a ET⁵.



Dopaminergní SPECT doporučuje EFNS a konsorcium DLB při diferenciální diagnostice degenerativní AN a DLB⁶⁻⁷.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

DaTSCAN™ (Ioflupanum ^{123I}) (74 MBq/ml injekční roztok)

Před předepsáním věnujte pozornost místnímu schválenému souhrnu údajů o přípravku. Blíže informace jsou dostupné také na vyžádání.

SOLOŽENÍ 2,5 ml injekční lahvička obsahuje 185 MBq joflupanu-^{123I} k času kalibrace. 5 ml injekční lahvička obsahuje 370 MBq joflupanu-^{123I} k času kalibrace. **Pomocná látka se známým účinkem** Tento léčivý přípravek obsahuje 39,5 g/l ethanolu. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE** Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům. DaTSCAN je indikován pro zjišťování ztráty funkčních zakončení dopaminergních neuronů ve striatu. • U dospělých pacientů s klinicky nejjasnějším parkinsonským syndromem, aby se mohlo rozlišit mezi esenciálním tremorem a parkinsonským syndromem spojeným s idiopatickou Parkinsonovou chorobou, mnohočetnou systémovou atrofií a progresivní supranukleární paralýzou. DaTSCAN není schopen rozlišovat mezi Parkinsonovou chorobou, mnohočetnou systémovou atrofií a progresivní supranukleární paralýzou. • Jako pomůcka pro rozlišení pravděpodobné demence s Lewyho tělisky a Alzheimerovy choroby u dospělých pacientů. DaTSCAN není schopen rozlišovat demenci s Lewyho tělisky od demence způsobené Parkinsonovou chorobou. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ** Před podáním má být dostupné vhodné vybavení pro resuscitaci. DaTSCAN se má používat pouze u pacientů na doporučení lékaři zkušených v léčbě pohybových poruch a/nebo demence. Klinické účinky byly prokázány v rozmezí 111 až 185 MBq. Nepřekračujte 185 MBq a nepoužívejte při aktivitě nižší než 110 MBq. Pacientům musí být před injekcí provedena blokáda štítné žlázy. Bezpečnost a účinnost přípravku DaTSCAN u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyla stanovena. DaTSCAN se používá bez ředění. K minimalizaci možné bolesti v místě vpichu během podání je doporučena pomalá intravenózní injekce (15 až 20 sekund) do žíly na paži. Zobrazení SPECT se provádí za 3–6 hodin po injekci. **KONTRAINDIKACE** Těhotenství a hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ**

A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ Jestliže se objeví hypersenzitivní reakce, je potřeba podávání léčivého přípravku okamžitě přerušit a, pokud je to nutné, začít s intravenózní léčbou. Musí být dostupné léčivé přípravky a vybavení k resuscitaci. Toto radiofarmakum může být dodáváno, používáno a podáváno jen oprávněnými osobami v určeném zdravotnickém zařízení. Jeho příjem, skladování, používání, přeprava a likvidace se řídí předpisy a příslušnými oprávněními místních kompetentních oficiálních úřadů. Vystavení každého pacienta ionizujícímu záření musí být opodstatněné na základě jeho pravděpodobného přínosu. Za účelem minimalizace ozáření má být pacient před začátkem a po ukončení vyšetření dobře hydratován a vyzván k co nejčastějšímu vyprazdňování během prvních 48 hodin po vyšetření. U pacientů se závažnou poruchou ledvin nebo jater nebyly studie provedeny. Vzhledem k chybějícím údajům není DaTSCAN doporučen u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou ledvin nebo jater. Obsahuje 39,5 g/l (5% objemových) ethanolu až do 197 mg na dávku. To je škodlivé pro osoby trpící alkoholizmem. Na všechny tyto informace by se mělo přihlížet u vysoké rizikových skupin pacientů s onemocněním jater či epilepsi. Snímky pořízené za použití přípravku DaTSCAN jsou vyhodnocovány vizuálně na základě vzhledu striatu. Vizuální interpretaci může jako doplněk pomoci semikvantitativní hodnocení. Semikvantifikace má být použita pouze jako doplněk k vizuálnímu hodnocení po přijetí opatření uvedených ve schváleném souhrnu údajů o přípravku. Konečné posouzení má vždy zahrnout vizuální hodnocení i semikvantitativní výsledek. **INTERAKCE** Žádné studie interakcí nebyly u lidí provedeny. Joflupan se váže na dopaminový transportér. Léčivé přípravky vázající se na dopaminový transportér s vysokou afinitou mohou ovlivňovat diagnózu s využitím přípravku DaTSCAN. Patří mezi ně amfetamin, bupropion, kokain, kofein, dexamfetamin, metylfenidát, modafinil a fentermin. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, jako je sertralin, mohou zvýšit nebo snížit vazbu joflupanu na dopaminový transportér. Mezi léčivé přípravky, které při klinických studiích neovlivňovaly zobrazovací poměr přípravku DaTSCAN, patří amantadin, benzhexol, budipin, levodopa, metoprolol, pramipexol, propranolol a selegilin. Nepředpokládá se, že antagonisté dopaminu a antagonisté působící na postsynaptické dopaminové receptory ovlivní

zobrazení s využitím přípravku DaTSCAN, a proto se v případě potřeby nemusí vysazovat. Při studiích na zvířatech se ukázalo, že mezi léčivé přípravky, které neovlivňují zobrazování s využitím přípravku DaTSCAN, patří pergolid, FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ Ženy ve fertilním věku: Je-li nezbytné podat radioaktivní léčivý přípravek ženě ve fertilním věku, je vždy nutné vyloučit těhotenství. Žena, které vynesla menstruaci, by měla být považována za těhotnou, dokud se neprokáže opak. Existují-li pochybnosti, je důležité, aby uspokojivé zobrazení bylo dosaženo za minimální expozice radioaktivitě. Měly by se zvažovat alternativní metody bez ionizujícího záření. Radionuklidová vyšetření způsobují u těhotných žen radioaktivní dávku pro plod. Podání 185 MBq joflupanu-^{123I} má za následek absorbovanou dávku na dělohu 3,0 mGy. Není známo, zda se joflupan-^{123I} vylučuje do mateřského mléka. Je-li podání kojící matce nutné, je třeba kojení na 3 dny přerušit a nahradit je náhradní výživou. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY** V souvislosti s přípravkem DaTSCAN jsou rozpoznány následující nežádoucí účinky. Časté nežádoucí účinky zahrnují bolest hlavy. Méně časté zahrnují zvýšenou chuť k jídlu, závratě, mravení (parestezii), dysgeuzii, vertigo, nauzeu, suchu v ústech, bolest v místě injekce (intenzivní bolest nebo pocit pálení po podání do malých žil). S neznámou frekvencí dochází k výskytu hypersenzitivní, erytému, pruritu, vyrážky, kopřivky, hyperhidrózy, dyspnoe, zvracení, snížení krevního tlaku a pocitu horka. Expozice ionizujícímu záření je spojena s vyvoláním malignity a s možností vývoje vrozených vad. Vzhledem k tomu, že při podání maximální doporučené aktivity 185 MBq je účinná dávka 4,63 mSv, je výskyt těchto nežádoucích příhod málo pravděpodobný. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. **DOZIMETRIE** Efektivní dávka [E] po podání 185 MBq injekce přípravku DaTSCAN je pro 70 kg jedince 4,63 mSv. **PŘEDÁVKOVÁNÍ** Podpojte časté močení a defekaci. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** GE Healthcare B.V., De Rondom 8, 5612 AP, Eindhoven, Nizozemsko. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO** EU/1/00/135/001 (2,5 ml) a EU/1/00/135/002 (5 ml). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU** 16. 5. 2024

Etické aspekty a výhled do budoucna

Detailnější znalosti a zlepšené možnosti vyšetřování klinických a biologických markerů umožnily přesnější diagnostiku prodromální PN i odhad rizika další progresse. V současné době ale stále nejsou známy terapeutické postupy, které by PN zastavily nebo zpomalily v případě diagnózy v prodromálním stadiu. Zejména dva aspekty diagnostiky prodromální PN jsou eticky kontroverzní: 1) nejistota v prognóze, zda a kdy dojde k plné manifestaci onemocnění a 2) následky sdělení diagnózy, kterou v současné době nelze terapeuticky ovlivnit (Schaeffer et al., 2024). Důležitým principem sdělování diagnózy a prognózy je zachování autonomie pacienta, tedy respektování jeho přání vědět i přání nevědět po vysvětlení potenciálních výhod a nevýhod sdělení prognózy. Dle klinických zkušeností většina osob v riziku PN upřednostňuje sdělení prognózy, v případě izolované RBD až 90 % pacientů chce

znát informace o prognóze. Respektování autonomie pacienta je obtížné v případě náhodného nálezu, například zjištění RBD při polysomnografickém vyšetření indikovaném pro syndrom spánkové apnoe. Jedním z možných řešení je informovat pacienta, že dané vyšetření může přinést tento náhodný nález. Dalším principem je non-maleficence, který v tomto případě znamená zhodnocení psychologického dopadu sdělení rizika PN a také kapacity zdravotního systému na poskytnutí podpory osobě v riziku. Sdělení by měl předat zdravotník, který má zkušenosti s interpretací všech použitých testů, přičemž by měl sledovat reakce pacienta na poskytované informace a případně rozložit sdělení do několika návštěv (Schaeffer et al., 2024). Je třeba také vzít v úvahu, že v běžně dostupné literatuře je řada informací o prodromálních příznacích neurodegenerativních onemocnění včetně PN, které si pacient může sám najít, což může mít v důsledku negativní vliv na vztah s lékařem, který neinformoval pa-

cienta v riziku PN. V tomto ohledu je výhodnější, pokud je pacientovi informace citlivě podána ošetřujícím lékařem s možností klást doplňující otázky. Sdělení prognózy může přinést pro pacienta i benefity: pravidelné sledování a případně časné zahájení symptomatologické léčby PN při objevení se parkinsonismu, podpora pro změnu životního stylu, zejména zařazení pravidelné pohybové aktivity, která má potenciálně neuroprotektivní účinky, symptomatická léčba prodromálních příznaků a účast ve výzkumu. Lze očekávat, že v blízké budoucnosti bude přibývat klinických studií u prodromální PN s potenciálně neuroprotektivními metodami. Pro výzkum nových možností léčby bude stěžejní identifikace osob v riziku PN v populaci a validace biologických diagnostických kritérií. Závěrem lze shrnout, že prodromální fáze PN má v současné době hlavně výzkumný význam. Je však pravděpodobné, že do budoucna bude klíčem ke kauzální léčbě PN a dalších α -synukleinopatií.

LITERATURA

1. Arnaldi D, Chincarini A, Hu MT, et al. Dopaminergic imaging and clinical predictors for phenoconversion of REM sleep behaviour disorder. *Brain*. 2021;144(1):278-287. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa365>.
2. Behnke S, Runkel A, Kassar HA, et al. Long-term course of substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(4):455-459. <https://doi.org/10.1002/mds.25192>.
3. Berg D, Behnke S, Seppi K, et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(2):216-219. <https://doi.org/10.1002/mds.25192>.
4. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1600-1611. <https://doi.org/10.1002/mds.26431>.
5. Boesveldt S, Postma EM, Boak D, et al. Anosmia – A Clinical Review. *Chem Senses*. 2017;42(7):513-523. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjx025>.
6. Dauvilliers Y, Schenck CH, Postuma RB, et al. REM sleep behaviour disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):19. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0016-5>.
7. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav*. 1984;32(3):489-502. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(84\)90269-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(84)90269-5).
8. Dušek P, Bezdíček O, Brožová H, et al. Clinical characteristics of newly diagnosed Parkinson's disease patients included in the longitudinal BIO-PD study. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*. 2020;83(116(6)):633-639. <https://doi.org/10.48095/ccsnn2020633>.
9. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*. 1991;114(Pt 5):2283-2301. <https://doi.org/10.1093/brain/114.5.2283>.
10. Fereshtehnejad SM, Yao C, Pelletier A, et al. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. *Brain*. 2019;142(7):2051-2067. <https://doi.org/10.1093/brain/awz111>.
11. Gibbons CH, Levine T, Adler C, et al. Skin Biopsy Detection of Phosphorylated alpha-Synuclein in Patients With Synucleinopathies. *JAMA*. 2024;331(15):1298-1306. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.0792>.
12. Heinzel S, Berg D, Gasser T, et al. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019;34(10):1464-1470. <https://doi.org/10.1002/mds.27802>.
13. Hoglinger GU, Adler CH, Berg D, et al. A biological classification of Parkinson's disease: the SynNeurGe research diagnostic criteria. *Lancet Neurol*. 2024;23(2):191-204. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00404-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00404-0).
14. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, et al. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997;22(1):39-52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>.
15. Jacobs BM, Belete D, Bestwick J, et al. Parkinson's disease determinants, prediction and gene-environment interactions in the UK Biobank. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(10):1046-1054. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323646>.
16. Jennings D, Siderowf A, Stern M, et al. Imaging prodromal Parkinson disease: the Parkinson Associated Risk Syndrome Study. *Neurology*. 2014;83(19):1739-1746. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000960>.
17. Jia F, Fellner A, Kumar KR. Monogenic Parkinson's Disease: Genotype, Phenotype, Pathophysiology, and Genetic Testing. *Genes (Basel)*. 2022;13(3). <https://doi.org/10.3390/genes13030471>.
18. Kalra DK, Raina A, Sohal S. Neurogenic Orthostatic Hypotension: State of the Art and Therapeutic Strategies. *Clin Med Insights Cardiol*. 2020;14:1179546820953415. <https://doi.org/10.1177/1179546820953415>.
19. Kim JJ, Vitale D, Otani DV, et al. Multi-ancestry genome-wide association meta-analysis of Parkinson's disease. *Nat Genet*. 2024;56(1):27-36. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01584-8>.
20. Koeglsperger T, Rumpf SL, Schliesser P, et al. Neuropathology of incidental Lewy body & prodromal Parkinson's disease. *Mol Neurodegener*. 2023;18(1):32. <https://doi.org/10.1186/s13024-023-00622-7>.
21. Kuang Y, Mao H, Huang X, et al. Alpha-Synuclein seeding amplification assays for diagnosing synucleinopathies: an innovative tool in clinical implementation. *Transl Neurodegener*. 2024;13(1):56. <https://doi.org/10.1186/s40035-024-00449-2>.
22. Lee WJ, Baek SH, Im HJ, et al. REM Sleep Behavior Disorder and Its Possible Prodromes in General Population: Prevalence, Polysomnography Findings, and Associated Factors. *Neurology*. 2023;101(23):e2364-e2375. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207947>.
23. Lyu Z, Zheng S, Zhang X, et al. Olfactory impairment as an early marker of Parkinson's disease in REM sleep behaviour disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(3):271-281. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325361>.
24. Maskova J, Skoloudik D, Stofanikova P, et al. Comparative study of the substantia nigra echogenicity and (123I)-Ioflupane SPECT in patients with synucleinopathies with and without REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2020;70:116-123. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.02.012>.
25. Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H, Palma JA, et al. Orthostatic heart rate changes in patients with autonomic failure caused by neurodegenerative synucleinopathies. *Ann Neurol*. 2018;83(3):522-531. <https://doi.org/10.1002/ana.25170>.
26. O'Hara DM, Kalia SK, Kalia LV. Methods for detecting toxic alpha-synuclein species as a biomarker for Parkinson's disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(5):291-307. <https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1711359>.
27. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>.
28. Postuma RB, Berg D. Prodromal Parkinson's Disease: The Decade Past, the Decade to Come. *Mov Disord*. 2019;34(5):665-675. <https://doi.org/10.1002/mds.27670>.

29. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*. 2019;142(3):744-759. <https://doi.org/10.1093/brain/awz030>.
30. Rusz J, Hlavnicka J, Novotny M, et al. Speech Biomarkers in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Parkinson Disease. *Ann Neurol*. 2021;90(1):62-75. <https://doi.org/10.1002/ana.26085>.
31. Seibler P, Streubel-Gallasch L, Klein C. Combining Biomarkers with Genetics In Prodromal/Earliest Phase Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2024;14(s2):S345-S351. <https://doi.org/10.3233/JPD-240155>.
32. Schaeffer E, Yilmaz R, St Louis EK, et al. Ethical Considerations for Identifying Individuals in the Prodromal/Early Phase of Parkinson's Disease: A Narrative Review. *J Parkinsons Dis*. 2024;14(s2):S307-S319. <https://doi.org/10.3233/JPD-230428>.
33. Schalkamp AK, Peall KJ, Harrison NA, et al. Wearable movement-tracking data identify Parkinson's disease years before clinical diagnosis. *Nat Med*. 2023;29(8):2048-2056. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02440-2>.
34. Siderowf A, Concha-Marambio L, Lafontant DE, et al. Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative cohort using alpha-synuclein seed amplification: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2023;22(5):407-417. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00109-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00109-6).
35. Simuni T, Chahine LM, Poston K, et al. A biological definition of neuronal alpha-synuclein disease: towards an integrated staging system for research. *Lancet Neurol*. 2024;23(2):178-190. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00405-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00405-2).
36. Singer W, Berini SE, Sandroni P, et al. Pure autonomic failure: Predictors of conversion to clinical CNS involvement. *Neurology*. 2017;88(12):1129-1136. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003737>.
37. Sixel-Doring F, Muntean ML, Petersone D, et al. The Increasing Prevalence of REM Sleep Behavior Disorder with Parkinson's Disease Progression: A Polysomnography-Supported Study. *Mov Disord Clin Pract*. 2023;10(12):1769-1776. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13908>.
38. Yoo HS, Chung SJ, Lee YH, et al. Olfactory anosmia is a predictor of cognitive decline and dementia conversion in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2019;266(7):1601-1610. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09297-x>.
39. Zitser J, During EH, Chiaro G, et al. Autonomic impairment as a potential biomarker in idiopathic REM-sleep-behavior disorder. *Auton Neurosci*. 2019;220:102553. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2019.05.005>.

ON-LINE KURZ

On-line kurz
pro praktické neurology1
2025

OBSAH KURZU

- ▶ Revidovaná McDonaldova kritéria 2024 – doc. MUDr. Jana Lízrová Preiningerová, Ph.D.
- ▶ Význam sběru dat z klinické praxe – real-world evidence – zaměřeno na bezpečnost – prof. Helmut Butzkueven, MBBS, FRACP, PhD
- ▶ Perorální kladribin – nová data z observačních studií prezentovaná na kongrese ECTRIMS 2024 – doc. MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.
- ▶ Jak sbíráme data v České republice – národní registr ReMuS prof. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.

ODBORNÝ GARANT:

prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

POŘADATEL:

SOLEN, s. r. o., ve spolupráci
s Neurologickou klinikou 1. LF UK a VFN v Praze

POČET
KREDITŮ 2Registrace
ZDARMA

TERMÍN
duben 2025
až březen 2026
dostupný na
online.solen.cz

ZLATÝ
PARTNER

MERCK



Vztah bolesti hlavy a spánku

MUDr. Petra Migalová

Neurologická klinika FN Ostrava

Spánek je základní lidskou potřebou, jeho poruchou trpí téměř polovina lidské populace. Bolest hlavy je jedním z nejčastějších zdravotních problémů. Dle WHO jí trpí 50–75 % dospělých. Oba tyto fenomény mají charakter globální zdravotní zátěže. Vztah mezi bolestí hlavy a poruchou spánku je mnohoznačný a komplexní, komorbidita těchto dvou syndromů vede k chronifikaci obou onemocnění, zvyšuje zátěž a vede ke zhoršení obou poruch, snížení kvality života, zvýšení frekvence komplikací a snižuje účinnost léčby.

Klíčová slova: bolesti hlavy, porucha spánku, orexin, melatonin, adenosin, hypnická bolest hlavy, cluster headache, OSAS.

Relationship between headaches and sleep

Sleep is a basic human need, almost half of the human population suffers from its disorder. Headache is one of the most common health problems. According to the WHO, 50–75 % of adults suffer from it. Both of these phenomena have the character of a global health burden. The relationship between headache and sleep disorder is multifaceted and complex, the comorbidity of these two syndromes leads to the chronification of both diseases, increases the burden and leads to the worsening of both disorders, a decrease in the quality of life, an increase in the frequency of complications and a decrease in the effectiveness of treatment.

Key words: headache, sleep disorder, orexin, melatonin, adenosine, hypnic headache, cluster headache, OSAS.

Spánek je základní lidskou potřebou. Jedná se o fyziologickou poruchu vědomí, během které dochází ke změně činnosti mozku doprovázené sníženou citlivostí na vnější podněty, uvolňuje se svalstvo, snižuje se tělesná teplota, zpomaluje se dýchání a snižuje se krevní tlak. Dochází k útlumu mentální i motorické aktivity, stále se však během spánku vyskytují časové úseky, kdy mozek intenzivně pracuje. Spánkem strávíme téměř třetinu života. Délka spánku je individuální, stejně jako jeho potřeba. Spánek dělíme na stadium non REM (NREM – non rapid eye movements) skládající se ze tří stadií a REM (rapid eye movements), ve kterém se nám zdají sny. Délka cyklu NREM a REM trvá asi 90–110 minut a během noci se opakuje 4–6x. Poruchami spánku trpí více než 40 % populace a jejich výskyt u dospělých a mládeže se v rozvinutých zemích stále zvyšuje.

Bolest je subjektivní nepříjemný pocit zprostředkovaný aferentním nervovým systémem a mozkovou kůrou. Souvisí s možným nebo aktuálním poškozením tkáně. Je také nejčastějším důvodem, který pacienta nutí vyhledat lékařské ošetření. Bolestí hlavy trpí přibližně 50 % populace (Karabelníková et al., 2020).

Na potíže se spánkem si stěžuje velká část pacientů s bolestí hlavy. Může se jednat o potíže s usínáním, udržením spánku, předčasným ranním buzením, kvalitou spánku nebo naopak nadměrnou potřebou spánku. Část pacientů označuje nedostatečný nebo naopak nadměrný spánek za spouštěče svého záchvatu.

Vztahu spánku a bolesti hlavy si všimli již v minulosti. Např. Romberg konstatoval, že záchvat migrény obvykle končí hlubokým a osvěžujícím spánkem. Obdobného názoru

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(2):142-146

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.079>

Článek přijat redakcí: 1. 10. 2024

Článek přijat k publikaci: 2. 12. 2024

MUDr. Petra Migalová

petra.migalova@fno.cz

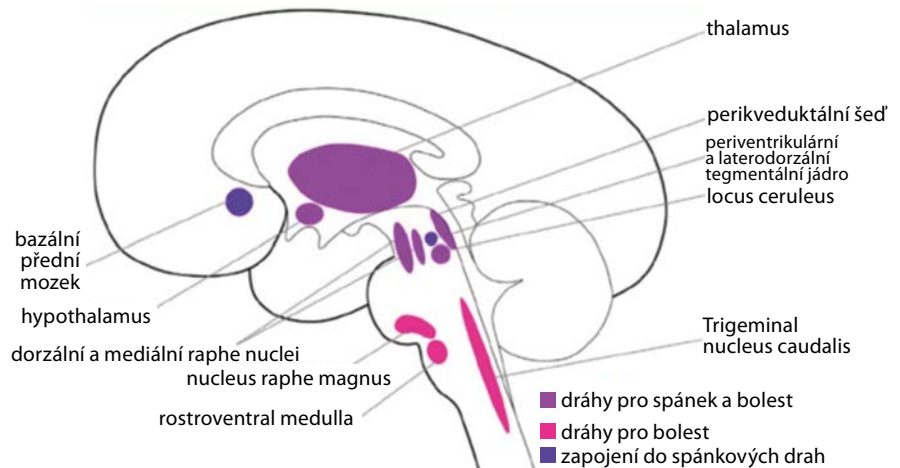
byl i Leveigh. Freud považoval vztah migrény a spánku za psychodynamický. Byly popisovány i vztahy mezi noční bolestí hlavy a spánkovými cykly (Karabellíková et al., 2020). První velká epidemiologická studie, která zkoumala komorbidní vztah spánku a bolesti hlavy, byla provedena až v roce 2014 v Dánsku. Podle studie mělo 18,1 % lidí současně bolesti hlavy a nespavost, 16,3 % trpělo pouze bolestmi hlavy a 21,1 % mělo pouze problémy se spánkem. Komorbidní vztah spánku a bolesti hlavy byl častěji pozorován u žen a lidí středního věku. Jako rizikové faktory byly identifikovány nízký socioekonomický status, nezdravý životní styl (nadváha/obezita), vysoká hladina stresu, úzkosti a deprese (Lund et al., 2014).

Patofyziologie

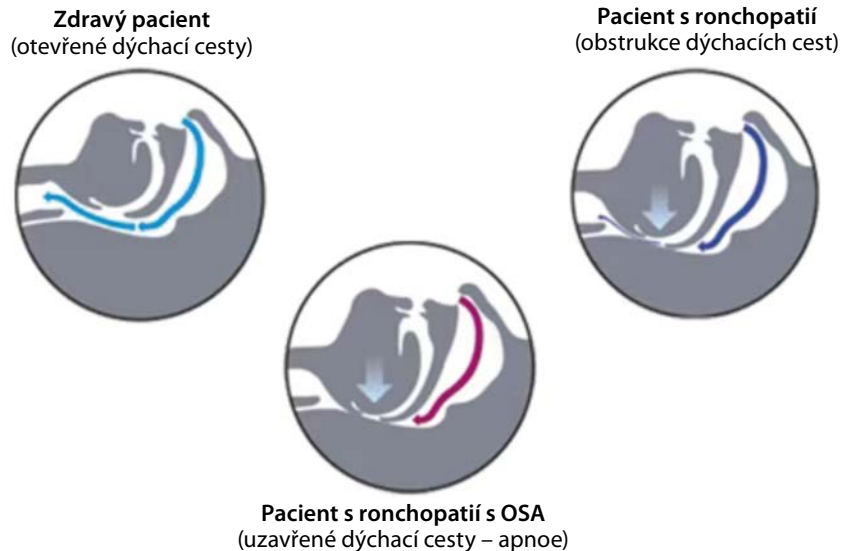
Z patofyziologického hlediska spolu spánek a bolest souvisí. Mnoho struktur, drah a neurotransmiterů zapojených do poruch spánku je také součástí patofyziologie bolesti hlavy. Místy konvergence mezi spánkem a bolestí hlavy jsou diencefalon, kmenová jádra a hypothalamus (O'Hare et Cowan, 2017). Klíčovou strukturou spojující bolest hlavy a spánek je hypothalamus, který je přenosovou stanicí pro všechny typy vjemů a zároveň cirkadiálním kardiostimulátorem. Současné studium patofyziologie a funkce hypothalamu u bolestí hlavy a poruch spánku může vysvětlit vztah mezi vnímáním bolesti zahrnujícím trigeminální nerv a indukci spánku. Trigemino-cervikální komplex hraje důležitou roli při vzniku bolesti hlavy a je spojen s řadou struktur mozkového kmene. Nociceptivní informace vstupuje do thalamických jader a její aktivace hraje velkou roli při rozvoji migrény a cluster headache. Trigemínální nerv vysílá aferentní impulzy do intra- a extrakraniálních struktur a krevních cév, spinálního trigemino-cervikálního komplexu (Gotter et al., 2012).

Důležitým mediátorem je orexin, který podporuje bdělost a narušuje rychlý spánek. Orexinergní systém včetně neuropeptidů (orexin A a B) je zastoupen v zadním, laterálním a paraventriculárním hypothalamu (Gotter et al., 2012). Orexinové receptory se nacházejí v prefrontálním kortexu, thalamu a subkortikálních oblastech a podílejí se nejen na zajištění bdělosti, ale také na modulaci citlivosti na bolest, termoregulaci a neuroen-

Obr. 1. Anatomické struktury ovlivňující bolest a spánek; https://www.researchgate.net/figure/Key-structures-involved-in-the-pathophysiology-of-sleep-disorders-and-headache-1_fig1_342683843



Obr. 2. Princip proudění vzduchu dýchacími cestami; www.ressmed.cz



dokrinních a autonomních funkcích (Holland et Goadsby, 2007). Tyto oblasti se také podílejí na nociceptivní modulaci trigemino-vasculárního komplexu (Robert et al., 2013). Důležitou roli v modulaci vnímání bolesti hlavy hrají locus coeruleus, ventrální část periaqueductální šedé hmoty a dorzální raphe nucleus působící jako endogenní „antinociceptivní“ systém (Dodick et al., 2003). Narušení činnosti spánkových center v předním hypothalamu způsobuje nestabilitu thalamické „reléové stanice“, přirozená spánková blokáda drah citlivosti není tak účinná a práh bolesti je snížen (Holle, Naegel et Obermann, 2014). Orexin/hypocretin se podílí na modulaci bolesti, včetně kaudálního jádra trigeminálního nervu. Zkrácení doby spánku snižuje práh bolesti (Odegard et al., 2015), prodloužení doby spánku zvyšuje práh bolesti (Roehrs

et al., 2012). Až 80 % pacientů s narkolepsií, u nichž je prokázán deficit orexinu, si stěžuje na bolesti hlavy, mezi nimiž jsou zvláště časté tenzní bolesti hlavy a migréna (Evers et al., 2003). Polymorfismus genu pro receptor orexin/hypocretin 2 je spojen s clusterovou bolestí hlavy (Rainero et al., 2005).

Dalším neurohormonem spojeným se spánkem i bolestí je melatonin, který je produkován primárně epifýzou a regulovaný suprachiasmatickým jádrem. Melatonin hraje klíčovou roli při regulaci cirkadiálních rytmů, včetně zahájení spánku a udržování jeho rytmů. Sekrece melatoninu má denní rytmus – zvyšuje se ve tmě a je potlačována v přítomnosti světla; proces je regulován suprachiasmatickými jádry hypothalamu. Současně může mít melatonin analgetický účinek a porucha sekrece melatoninu může

vést k bolestem hlavy. Mechanismy, které jsou základem interakce mezi melatoninem a bolestí hlavy, mohou zahrnovat zesílení GABAergní inhibice bolestivých cest, modulaci 5-HT signalizace, snížení produkce prozánětlivých cytokinů, inhibici syntézy oxidu dusnatého, antioxidantní účinky a indukci cytokinů působících na opioidní receptory (melatoninem indukované opioidy) (Dodick et al., 2003). U pacientů s chronickou migrénou a komorbidní insomnií byl kromě syndromu opožděné fáze spánku pozorován i významný pokles hladiny melatoninu (Peres et al., 2001). Opožděná a snížená sekrece melatoninu byla pozorována u pacientek s clusterovou bolestí hlavy a menstruační migrénou a také u nespecifických bolestí hlavy u pacientek s narkolepsií (Williams et al., 2010) a může být také vysvětlením hypnické bolesti hlavy u pacientů středního a vyššího věku (Dodick et al., 2003).

Dalším neurotransmiterem, který hraje roli v patofyziologii jak bolesti hlavy, tak poruch spánku, je adenosin, který působí na receptory A1 a A2A v centrálním nervovém systému. Stimulace A1 receptorů má antinociceptivní účinek. Stimulace receptorů A2A způsobuje vjem bolesti. Spánek stimulující účinky adenosinu jsou zprostředkovány hlavně aktivací receptoru A1 s určitým přispěním aktivace receptoru A2A (Landolt, 2008). Podávání adenosinu může u citlivých pacientů způsobit migrénu (Brown et al., 2012). Během záchvatů migrény však byly zaznamenány zvýšené cirkulující hladiny adenosinu (Guieu et al., 1998).

Serotonin se také dlouho považoval za významného hráče v patofyziologii migrény. Abnormální signály serotoninu v mozgovém kmeni mohou také spojovat bolest hlavy a spánek. Hlavním serotoninergním jádrem centrálního nervového systému je dorzální raphe nucleus. Jedná se o klíčovou antinociceptivní strukturu, která se také podílí na stimulaci bdělosti (Wang et Nakai, 1994).

Obousměrný vztah mezi bolestmi hlavy a poruchami spánku je zprostředkován nejen biologickými faktory, ale také psychologickými faktory. Za prvé je spojuje společné emocionální a osobnostní pozadí: úzkost, zranitelnost vůči stresu, nízké sebevědomí a maladaptivní chování ve vztahu k nemoci.

Chronická bolest je predispozicí k poruše spánku, souvisí se zvýšeným trávením denní-

ho času v ložnici, zvýšením denního spánku při bolesti, nedostatečnou únavou večer a užíváním hypnotik a následně k užívání stimulantů během dne. Bolest také zvyšuje vnímaný stres, mění postoj ke vnímání bolesti, pacienti poté mohou mít sklon k dramatizování bolesti, narůstá úzkost a depresivita, které vedou k poruchám spánku. Komorbidita bolesti, úzkosti a poruch spánku vede k chronifikaci jak bolesti, tak poruchy spánku, tak úzkosti. Zároveň zvyšuje zátěž pacienta, snižuje jeho kvalitu života, zvyšuje frekvenci komplikací a snižuje účinnost léčby.

Klinické jednotky bolesti spojené se spánkem

S poruchou spánku souvisí primární i sekundární bolesti hlavy.

Migréna je často spojena s insomnií, poruchou usínání, udržením kontinuity spánku, ale i s parasomniemi, syndromem neklidných nohou, nočními děsy, bruxismem i narkolepsií. Předpokládá se, že je to vlivem nedostatku melatoninu. Nedostatek spánku může být spouštěčem migrény. Spouštěčem ale může být i nadbytek spánku, který vidáme u víkendových migrén, kdy pacient spí déle, než je zvykem během pracovního týdne. S chronifikací migrény narůstá porucha spánku. U sekundární MOH (medication overuse headache) budí bolest nemocného ze spánku zpravidla nad ránem, většina pacientů udává, že kolem 4.–6. hodiny ranní. Nadměrné polehávání a spánek během dne vedou často k potížím s usnutím navečer, proto často lidé sahají k hypnotikům, které poruchu spánku zhoršují. Vzniká začarovaný kruh poruchy spánku a bolesti.

Další primární bolestí spojenou s insomnií je tenzní bolest hlavy. Opět předpokládáme dysregulaci hladin melatoninu. Významný vliv na spánek u těchto pacientů má také úzkost.

Typicky noční bolesti hlavy je cluster headache. Ta obvykle nemocné budí ze spánku asi po 90 minutách, je vázána na REM fázi spánku. Během noci se záchvat může objevit i několikrát (Rossi, 2020). Jak již bylo uvedeno výše, příčinou vzniku bolesti bude pravděpodobně polyformismus genu pro orexin.

Dalším typem primární bolesti vyskytující se i v noci, ve vazbě na REM stadium, je paroxysmální hemikranie. Na rozdíl od

cluster headache, který je častější u mužů, se tato bolest objevuje více u žen. Jedná se také o unilaterální bolest hlavy s autonomními příznaky trvající přibližně 30 minut. Záchvat se může objevovat až 40× denně (Rossi, 2020).

Vzácnou primární bolestí hlavy je hypnická bolest hlavy. Objevuje se během spánku, ze kterého nemocného budí většinou ve stejnou dobu. Opětovně je vázána na REM fázi spánku. Typicky se objevuje po 50. roce věku a převažuje u žen. V etiologii se předpokládá vliv poklesu hladiny melatoninu. Jedná se o tupou nebo pulzující jednostrannou nebo oboustrannou bolest středně těžké až těžké intenzity s vegetativním doprovodem a autonomními příznaky v obličeji (slzení, výtok z nosu) trvající přibližně 90 minut. Pro její diagnostiku se kromě typického klinického obrazu musí objevovat několikrát týdně, minimálně však 10× za měsíc. V léčbě můžeme použít melatonin. Poměrně účinnou metodou může být šálek silné kávy před spaním. Kofeinové tablety mohou pomoci, nesou s sebou ale riziko vzniku nadužívání analgetik (MOH). Při nedostatečné efektivitě léčby lze vyzkoušet lithium (Rossi, 2020).

Jak u migreniků, tak u pacientů s tenzní bolestí, ale i clustriků může být bolest hlavy způsobena sekundárně MOH, hypnotik, anxiolytik, ale i syndromem obstrukční apnoe (OSAS).

Nejčastější variantou syndromu spánkové apnoe je forma obstrukční. Jedná se o časté onemocnění (4 % mužů a 2 % žen). Predispozici k němu mají lidé s obezitou, onemocněním srdce, plic, svalů a CNS, pacienti nadměrně konzumující jídlo a alkohol před spaním, užívající hypnotika a kuřáci. Fyziologicky dochází při spánku k poklesu svalového tonu, klesá bazální mechanismus a dochází k útlumu dechového centra v prodloužené míše. U pacientů s OSAS jsou tyto změny výraznější. Vzestup pCO₂ aktivuje chemoreceptory v oblasti karotického sinu, oblouku aorty a v míše, což vede k reflexnímu zvýšení ventilace. Následně dojde k mikroprobuzení a při otevření dýchacích cest k hlasitému chrápání. Zvýšený počet probuzení vede ke spánkové fragmentaci a spánkovému deficitu. Ubývá stadia 3 NREM a REM (Sova, Genzor et Mizera, 2021). Nejčastějším

AJOVY ▼
(fremanezumab)
injekce 225 mg/1,5 ml

**MIGRÉNA UŽ VÁŠ
ŽIVOT NEZASTAVÍ**

Dobře tolerovaná léčba pro prevenci migrény.¹

✓
**Jediný schválený
anti-CGRP lék, který
nabízí flexibilní
čtvrtletní a měsíční
dávkování¹**

✓
**Dlouhodobý
účinek
a nízké riziko
wearing-off
efektu²**

✓
**Pacientský program
a www.migrena-kompas.cz
web pro pacienty**

✓
**Léčba AJOVY[®] je
bezpečná³⁻⁵
Nízké riziko interakcí⁶**

▼ 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). Přínos 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 pacienti:** 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 interakce. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání AJOVY u těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. **Kojení:** Není známo, zda se

fremanezumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojenecké 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 histidinu-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 ČÍSLA:** 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/PRODLUŽENÍ REGISTRACE/AKTUALIZACE TEXTU:** Datum první registrace: 28. března 2019. Aktualizace: 09/2024. 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 11/2023. 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. 6. Suchopár J. Lékové interakce antimigrenik (část 2), Remedia 2021; 31:391–397. AJO-CZ-00422

TEVA Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Business park Futurama,
Sokolovská 651/ 136A,
180 00 Praha 8
tel.: +420 251 007 111
www.teva.cz

teva

příznakem je ranní a denní ospalost, nemocní usínají při monotónních činnostech, při sledování televize, v práci i během jízdy v MHD či při řízení. Subjektivně si stěžují na zhoršení koncentrace a soustředění a zhoršení paměti, špatnou výbavnost slov. Časté jsou i bifrontální svíravé bolesti hlavy objevující se typicky po probuzení, často odeznívající do hodiny po probuzení. Mezi další příznaky patří suchost v ústech, deprese, polyurie, poruchy potence a noční pocení. K diagnostice je nutné ORL vyšetření a vyšetření limitovanou polygrafií ve spánkovém centru. U lehčích případů se řeší změnou životního stylu – redukce váhy, omezení alkoholu a kouření. Těžší případy vyžadují léčbu přetlakovým dýchacím přístrojem. Neléčená spánková apnoe vede k řadě

nemocí, například ke srdečnímu selhání nebo cévní mozkové příhodě.

Vzácný je také syndrom explodující hlavy. Patří mezi parasomnie. Nejedná se přímo o vjem bolesti, ale o pocit zvuku exploze v hlavě ve vazbě na stadium REM i NREM. Tento prožitek je velmi nepříjemný, budí nemocného ze spánku a sekundárně může vést k poruše spánku a bolesti hlavy (Wung at Nakai, 1994). Dalšími nemocemi, které ruší dostatečný spánek a sekundárně vedou k bolesti hlavy, jsou narkolepsie, syndrom neklidných nohou, polyneuropatie a mnohé interní nemoci.

Závěr

Poruchy spánku a bolesti hlavy se navzájem ovlivňují a nebo zhoršují komplexním,

obousměrným způsobem, který je do značné míry dán společným neurobiologickým podkladem. Komorbidní onemocnění jako úzkost a deprese nebo poruchy osobnosti tento vztah dále modifikují a komplikují a vedou ke snížení kvality života. Vzhledem k vysokému procentu zastoupení nespavosti u pacientů trpících bolestí hlavy je důležité včasné vyhledávání, diagnostika a léčba těchto nemocných. Jako zásadní se jeví preventivní opatření, včetně změny životního stylu, snižování dopadu stresu a screeningu deprese a úzkosti a jejich následná léčba. Ovlivněním spánkové poruchy u pacienta s bolestí hlavy můžeme zabránit chronifikaci bolesti, a naopak správnou diagnostikou sekundární etiologie bolesti můžeme zlepšit spánek našich pacientů.

LITERATURA

1. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, et al. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev.* 2012;92(3):1087-1187.
2. Dodick DW, Eross EJ, Parish JM, et al. Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache. *Headache.* 2003;43(3):282-292.
3. Evers S. DMKG Study Group Migraine and idiopathic narcolepsy: a case-control study. *Cephalalgia.* 2003;23(8):786-789.
4. Gotter AL, Roecker AJ, Hargreaves R, et al. Orexin receptors as therapeutic drug targets. *Prog Brain Res.* 2012;198:163-188.
5. Guieu R, Devaux C, Henry H, et al. Adenosine and migraine. *Can J Neurol Sci.* 1998;25(1):55-58.
6. Holland PR. Headache and sleep: shared pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia.* 2014;34(10):725-744.
7. Holland PR, Goadsby PJ. The hypothalamic orexinergic system: pain and primary headaches. *Headache.* 2007;47(6):951-962.
8. Holle D, Naegel S, Obermann M. Pathophysiology of hypnic headache. *Cephalalgia.* 2014;34(10):806-812. doi: 10.1177/0333102414535996.

9. Korabelnikova EA, Danilov AB, Danilov AB. Sleep Disorders and Headache: A Review of Correlation and Mutual Influence. *Pain Ther.* 2020;9(2):411-425. Published online 2020 Jul 3. doi: 10.1007/s40122-020-00180-6.
10. Landolt HP. Sleep homeostasis: a role for adenosine in humans? *Biochem Pharmacol.* 2008;75(11):2070-2079.
11. Lund N, Westergaard ML, Barloese M, et al. Epidemiology of concurrent headache and sleep problems in Denmark. *Cephalalgia.* 2014;34(10):833-845.
12. Ødegård SS, Omland PM, Nilsen KB, et al. The effect of sleep restriction on laser evoked potentials, thermal sensory and pain thresholds and suprathreshold pain in healthy subjects. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(10):1979-1988. doi: 10.1016/j.clinph.2014.12.011.
13. O'Hare M, Cowan RP. Sleep and headache. In: Miglis MG, editor. *Sleep and neurologic disease.* Amsterdam: Elsevier; 2017.
14. Peres MF, Rio MS, Seabra ML, et al. Hypothalamic involvement in chronic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(6):747-751.
15. Rainero I, Gallone S, Valfrè W, et al. A polymorphism of the

hypocretin receptor 2 gene is associated with cluster headache. *Neurology.* 2005;63:1286-1288.

16. Robert C, Bourgeois L, Arreto CD, et al. Paraventricular hypothalamic regulation of trigeminovascular mechanisms involved in headaches. *J Neurosci.* 2013;33(20):8827-8840.
17. Roehrs TA, Harris E, Randall S, et al. Pain sensitivity and recovery from mild chronic sleep loss. *Sleep.* 2012;35(12):1667-1672. doi: 10.5665/sleep.2240.
18. Rossi F. Comorbid sleep Disorder and headache disorder. *Updates in Sleep Neurology and Obstructive sleep apnea.* 2020. doi: 10.5772/intechopen.93358.
19. Sova M, Genzor S, Mizera J. Syndrom obstrukční spánkové apnoe: patofyziologie, diagnostika a terapie. *Medical tribune Medicína po promoci.* 2021;10. <https://www.tribune.cz/archiv/syndrom-obstrukcni-spankove-apnoe-patofyziologie-diagnostika-a-terapie/#>. www.sleepfoundation.org.
20. Wang QP, Nakai Y. The dorsal raphe: an important nucleus in pain modulation. *Brain Res Bull.* 1994;34(6):575-585
21. Williams GS. What's the relationship between sleep and headache? *Neurol Rev.* 2010;18(4):7.

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v databázi **EBSCO**

Využíváme systém **CrossRef**. S články můžete snadno pracovat díky jednoznačnému identifikátoru **DOI**.



Kyselá jablko: Chyby v elektroencefalografii (EEG)

doc. MUDr. Zdeněk Vojtěch, Ph.D.

Neurologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

V tomto článku chceme upozornit na zdroje nejčastějších chyb při indikaci a popisu EEG vyšetření obecně i u záchvatových onemocnění a encefalopatií. Upozorníme na chyby v popisech a interpretacích, se kterými se v praxi nejčastěji setkáváme. Chceme otevřít diskuzi o tom, jak v českém prostředí lze tyto chyby minimalizovat.

Klíčová slova: elektroencefalografie, epilepsie, encefalopatie.

Biting the bullet: Errors in electroencephalography (EEG)

In this article, we want to highlight the causes of the most frequent mistakes in indications and descriptions of EEG findings, both generally and specifically in seizure disorders and encephalopathies. We refer to the mistakes in descriptions and interpretations we most frequently see in our practice. We want to open the discussion about how to minimize these mistakes in Czech environment.

Key words: electroencephalography, epilepsy, encephalopathy.

Úvod

EEG je důležitá metoda k posouzení funkce centrálního nervového systému. Klinicky se používá při diagnostice pacientů se záchvatovými poruchami, kriticky nemocných, a pacientů s alterací mentálního stavu a kognitivními změnami (Hasan et Tatum, 2021). Vyšetření indikovaná z jiných důvodů mají obecně na léčbu neurologických pacientů omezený dopad¹.

Zpráva o EEG vyšetření má klinický význam a klinika zajímá:

- Je graf normální nebo abnormní?
- Pokud je abnormní, je abnormita:
 - pozadí,
 - nespecifická nebo epileptiformní či iktální,
 - ložisková nebo generalizovaná?
- Jaká je tíže abnormity?
- Co elektroencefalografista soudí o klinickém významu abnormity (a někdy i normálního EEG záznamu) v kontextu pacientovy anamnézy a výsledků pomocných vyšetření?

- Jaká diagnostická a léčebná opatření navrhuje?

Podle našich zkušeností řada popisů grafů na tyto otázky neodpovídá.

K diagnostickým chybám může dojít ve všech oborech medicíny. V neurologii je tomu tak zejména tehdy, jestliže lékaři kladou výsledky pomocných vyšetření nad klinický obraz onemocnění. Je tedy třeba zdůraznit, že EEG je pomocná vyšetřovací metoda a její výsledky je třeba hodnotit v kontextu klinického nálezu a výsledků dalších pomocných vyšetření. Každý elektroencefalografista se zřejmě někdy setkal s chybným popisem EEG a ~ 40 % se s ním setkává často (Tatum, 2013).

V posledních desetiletích se v Čechách vyučoval popis v kurzech elektroencefalografie zejména podle dvou schémat. Dříve podle Lüderse a Noachtara (2000) a později podle Standardizovaného počítačového organizovaného popisu EEG (*Standardized computer-based organized reporting of EEG – SCORE*)

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(2):147-153

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.056>

Článek přijat redakcí: 17. 5. 2024

Článek přijat k publikaci: 29. 8. 2024

doc. MUDr. Zdeněk Vojtěch, Ph.D.

zdenek.vojtech@homolka.cz

¹ Pro čtenáře může být zářezující, že v článku o EEG nenachází jedinou ukázkou grafu. Podrobněji se indikacemi, popisem EEG a nejčastějšími chybami při něm s příslušnými ukázkami zabýváme v samostatných publikacích (Vojtěch, 2024, Atlas elektroencefalografie dospělých, 4. díl, v tisku).

(Beniczky et al., 2017). Princip obou systémů spočívá v posouzení: 1. pozadí a 2. tranzientů (Schomer et Lopes da Silva, 2010). Pozadí chápeme jako průměrnou statistickou charakteristiku EEG v jeho celku. Tranzienty jsou vzorce (vlny nebo komplexy), které vystupují oproti pozadí (Lodder et van Putten, 2013).

Hodnocení EEG (ve výše uvedeném formátu závěru a interpretace) je založeno na rozpoznávání různých EEG vzorců. To je však více umění než věda (Engel, 1985), a proto je EEG metodou do značné míry subjektivní. V jednom článku to autoři označili jako „dirty little secret“ (Miller et Henry, 2013). Myslí tím fakt, že EEG se nelze naučit pouze z učebnic, článků a standardů. Někdo odliší hrot od artefaktu okamžitě, pro někoho je to i po letech praxe obtížné.

Pak může, ale nemusí pomoci spolupráce se zkušenějším kolegou. Je zajímavé, že délka praxe nemusí mít na shodu mezi jednotlivými popisujícími vliv. Kvalita hodnocení závisí spíše na místu praxe popisujících a je vyšší v akademické než privátní sféře (Halford et al., 2018). Shodu lze snáze dosáhnout při menším počtu popisujících. Tedy: méně hlav, méně pochybností. Je však robustnější, pokud se na ní shodne více popisujících (Halford et al., 2017). Tedy: více hlav, více rozumu. Řešením by mohly být semináře, např. virtuální, na kterých by elektroencefalografisté měli možnost prezentovat grafy, jejichž popisem si nejsou jisti, panelu odborníků z různých pracovišť.

Chyby v indikaci vyšetření

Chybná může být již samotná indikace EEG. K ní dochází:

- při vyšetřování stavů, u kterých je již *a priori* přínos EEG krajně nepravděpodobný;
- při nereálných očekáváních indikujícího ohledně přínosu vyšetření.

Podle jedné práce bylo zastoupení různých indikací následující (Smith et al., 2001):

- svými výsledky vyšetření ovlivnilo léčbu: ~ 16 %;
- indikace byla obhajitelná: ~ 28 %;
- vyšetření bylo indikováno nesprávně: ~ 56 %.

Proto bylo uveřejněno několik doporučení pro optimální využití EEG zahrnujících její indikace při diagnostice epilepsie (SIGN 2003;

NICE, 2004) a jiných nemocí (Smith, 2005). Za povšimnutí stojí, že jde o doporučení tradiční a jejich aktualizace nic podstatného v oblasti elektroencefalografie nepřináší (NICE, 2014; SIGN, 2018). Doporučení se shodují v tom, že u pacientů, jejichž anamnéza svědčí pro epilepsii, může nález epileptiformních abnormit diagnózu potvrdit. Pokud je však anamnéza typická pro jinou poruchu (např. synkopu), je pravděpodobnost epilepsie nízká a nález epileptiformní abnormity je v těchto případech nejspíše náhodný. V takových případech není provedení EEG vyšetření odůvodněné. V českém prostředí jde dále např. o vyšetřování EEG u migrén a tenzních bolestí hlavy, u psychiatrických poruch bez klinického podezření na epilepsii nebo u stavů s nespecifickou symptomatologií („*funny turns*“). Příkladem stavů s nespecifickou symptomatologií mohou být např. stavy celkové slabosti, nespecifikované nevěle, zaujetí hlavy atd. Ale i po publikaci doporučení s nimi není v souladu ~ ¼ indikací (Pearce et Cock, 2006), což prodlužuje čekací doby na vyšetření u indikovaných pacientů.

K problematice nereálných očekávání: např. podle jedné práce se 50–60 % indikujících lékařů domnívalo, že pomocí EEG lze diagnostikovat nebo vyloučit epilepsii (Nicolaidis, 1995). Podle další práce bylo 60 % rutinních EEG vyšetření v epileptologickém centru indikováno k posouzení úspěchu léčby epilepsie a jen ve 3 % výsledky ovlivnily léčbu (Binnie, 1990). Po změně indikační strategie zastoupení rutinních kontrolních vyšetření kleslo na 15 % a výsledky vyšetření ovlivnily léčbu ve 40 % případů. Uvolněné zdroje byly alokovány k posílení video-EEG (V-EEG) kapacit. Jejich využití zlepšilo schopnost zodpovědět otázku, která vedla k indikaci V-EEG, z 67 % na 91 %. Dalšími příklady nereálných očekávání jsou např. screeningová vyšetření EEG u podezření na morfologickou lézi (např. subdurální hematom). Zde jsou indikována morfologická vyšetření, protože EEG nálezy mohou být i u rozsáhlých lézí normální.

V českých zemích přispívá ke zbytečné indikaci EEG zejména v ambulantní péči i ekonomický faktor s nízkým ohodnocením klinického neurologického vyšetření. Z toho plyne neúměrně vysoké indikování pomocných vyšetření (včetně EEG), kterým se neurologové snaží tento nepříznivý fakt kompenzovat.

Indikující lékař by měl elektroencefalografistovi jasně formulovat otázku, která ho vedla k požadavku na EEG vyšetření. Při tom by měl používat spíše popis vyšetřovaných událostí a stavů a standardní terminologii. Do ní nepatří pseudovědecké termíny, se kterými se i dnes čas od času setkáváme, jako např. „encefalosynkopa“, „záchvatová pohotovost“, „snížení záchvatového prahu“ nebo „epileptická diatéza“.

Řešením problémů při indikaci je nekonfrontační edukace lékařů indikujících EEG vyšetření. Pak ubyde indikací u pacientů s nejednoznačnými příznaky. To vede k nižšímu zastoupení grafů s nespecifickými abnormitami, které mohou vést k desinterpretaci, a tedy ke snížení množství pacientů s chybně diagnostikovanou epilepsií. Přibude vyšetření, která přímo ovlivní vedení léčby. Např. zavedení rubriky „indikace vyšetření“ do žádanky a edukace vedly podle jedné práce ke snížení množství indikovaných EEG vyšetření ve 3 letech před a ve 3 letech po edukaci z 2485 na 1351 (Binnie, 1990).

Příčiny chybného popisu

K chybnému popisu a interpretaci grafu dochází nesprávným rozpoznáním EEG vzorců. Důvodem pro to může být nedostatek vzdělání a zkušeností popisujícího (tzn. že nepopsal dostatek normálních i abnormních záznamů). Platí, že čím menší zkušenost, tím nižší hranice pro popis abnormity (Amin et Benbadis, 2019). Podle různých prací si bylo bez supervize jen ~ 40–60 % rezidentů neurologie dospělých v USA jisto svými popisy EEG (Mahajan et al., 2019). Je to pochopitelné, protože počet vyhodnocených grafů byl jen v ~ 1/3 vzdělávacích programů ~ 40 (v ~ 15 % programů 0–10) a ~ 2/3 programů neměly objektivní kritéria pro zjištění, zda neurologové EEG opravdu rozumějí (Nascimento et Gavvala, 2021). Nejinak je tomu jinde ve světě. Např. v Evropě se vzdělání v EEG v různých státech věnuje 0–26 měsíců, grafy většinou popisují obecní neurologové a ve většině států se požaduje vyhodnocení ~ 40 grafů. Asi v 1/2 států však neexistují kritéria pro to, zda je absolvent schopen EEG správně popsat (Nascimento et al., 2022). Nebo v Brazílii 45 % neurologů nebylo schopno hodnotit EEG ani se supervizí a 70 % si nebylo jisto správným zněním své

EEG zprávy (Lourenço et al., 2022). Praxe v jednotlivých zemích se liší. Např. v Irsku, Norsku, Rusku, Švédsku a Velké Británii hodnotí EEG neurofyziolog (tedy ne neurolog) (Nascimento et al., 2022). To může vést ke zlepšení kvality popisu, ale být na úkor interpretace grafu.

V České republice má budoucí elektroencefalografista doložit 500 popsaných grafů pod supervizí zkušenějšího kolegy. Ve srovnání se zahraničními údaji se toto číslo může zdát vysoké. Nicméně spíše než o kvantitu popsaných grafů jde o jejich spektrum a kvalitu supervize. Jak bylo řečeno výše, je definice zkušenějšího kolegy otázkou.

Z níže zmíněné vyšší shody při popisu na akademických pracovištích lze dovodit, že zde supervize bude kvalitnější a zřejmě i spektrum hodnocených abnormit bude širší. Podle našeho názoru jde tedy také o to, na jakých pracovištích začínající elektroencefalografista grafy popisuje. Řešením by pak bylo, aby alespoň část hodnotil v rámci akademického pracoviště. Dalšími body k diskusi může být, zda by nebylo s výhodou stanovit, kolik z hodnocených grafů by mělo být normálních/abnormních, nebo např. kolik v rámci epileptického statu nebo u kriticky nemocných. Řešením by mohla být online vzdělávací platforma obsahující řádově tisíce expertně anotovaných grafů určená k průběžnému dalšímu vzdělávání elektroencefalografistů s možností podívat se na své výsledky a srovnat je se skupinovými daty.

Elektroencefalografisty lze rozdělit podle poměru dvou parameterů:

- skutečně pozitivních hodnocení (správných popisů vzorců; *true positive rate* – TPR, senzitivita);
- falešně pozitivních hodnocení (nesprávných popisů; *false positive rate* – FPR).

Popisující s vysoko nastavenou latkou pro klasifikaci např. ostrých tranzientů jako IED mají nízkou FPR, ale také nízkou TPR. Na jedné straně pacientovi neuškodí chybnou diagnózou např. epilepsie, ale neprospějí mu její včasnou správnou diagnózou. Popisující s nízkou nastavenou latkou mají vysokou TPR, ale také vysokou FPR. Ti mohou uškodit např. chybnou diagnózou epilepsie.

Znalost klinických informací může vědomě nebo nevědomě ovlivnit zprávu o EEG vyšetření ve dvou oblastech (Loy et Irwig, 2004):

- percepce;
- interpretace.

V oblasti percepce mohou vzniknout chyby v případech, kdy anamnéza např. svědčí pro epilepsii a popisující nadhodnocuje subtilní EEG změny (Amin et Benbadis, 2019). V oblasti interpretace může znalost klinického nálezu ovlivnit klasifikaci nálezu jako normálního či abnormního (ve smyslu nad- i podhodnocení) (Nascimento et al., 2022). Známe elektroencefalografisty, kteří již od začátku popisování přispívají text např. výsledkům neurozobrazovacích vyšetření. Pak je ovšem přidána hodnota EEG vyšetření nulová. Na druhé straně někteří autoři (Nascimento et al., 2022) dokonce radí, že je-li elektroencefalografista ošetřujícím lékařem pacienta, má o popis EEG požádat kolegu, který klinické aspekty případu nezná.

Většina elektroencefalografistů před popisem EEG zná klinické informace (~ 60 % epileptologů a 75 % neurologů s EEG vzděláním). Nicméně jen menšina z nich soudí, že mají popis/interpretaci EEG ovlivnit nebo je mohou ovlivnit jen ve vybraných případech se spornými nálezy (Nascimento et al., 2022). Správný postup je seznámit se s klinickými informacemi až poté, co EEG popíšeme, tedy před jeho interpretací (Amin et Benbadis, 2019). Soudíme, že dnes již není problém vyhledat základní klinická data v informačním systému v případech, že jsou informace poskytnuté indikujícím klinikem nedostatečné.

Pro nedostatečnou zkušenost může být řešením (Benbadis, 2010):

- možnost druhého čtení epileptologem/ zkušenějším elektroencefalografistou (Benbadis, 2013);
- intenzivnější výuka v EEG kurzech, povinnost periodicky absolvovat pokračovací kurzy a doložit množství popsaných záznamů v mezidobí;
- samostudium praktických textů a ukázek zabývajících se klinickou EEG.

Kvalitní školení v EEG přesnost popisu zlepšuje (Halford et al., 2017), ale i přesto

může být tentýž záznam hodnocen různě i elektroencefalografisty/epileptology (Jing et al., 2020). Např. pro zodpovězení otázky, zda graf obsahuje IED či ne, byl $\kappa = 69,4\%$ (dobrá shoda). Při klasifikaci jednotlivých vzorců klesl κ na $48,7\%$ (střední shoda)². To jen potvrzuje důležitost stanovení tíže abnormity, čemuž se věnujeme v jiném textu (Vojtěch, v tisku).

Chyby při diagnostice záchvatových onemocnění

Diagnóza záchvatových onemocnění je založena na řádném odběru anamnézy (Amin et Benbadis, 2019), což vyžaduje zkušenosti a čas. Vzhledem k častému přecenění EEG nálezu a jejich posuzování mimo klinický kontext považují někteří autoři rutinní EEG vyšetření za jednu z nejčastěji zneužívaných vyšetřovacích metod (Chadwick et Smith, 2002).

U mnoha pacientů s epilepsií může EEG diagnózu nálezem epileptiformních vzorců (*interictal epileptiform discharges* – IED) podpořit (Hoppe et al., 2009). Nález IED je důležitý i proto, že znamená vyšší riziko recidivy po prvním záchvatu (Seidel et al., 2016). Ale obdobné nálezy se vyskytují např. i u 10 % pacientů po intrakraniálních operacích a u 3 % nemocných s psychiatrickými poruchami, kteří epilepsií netrpí (Bridgers, 1987). IED se v obecné populaci zdravých pacientů vyskytují zřídka (Oh et al., 2018). Zásadním faktem však je, že pomocí EEG nelze epilepsii vyloučit (Walczak et al., 1993). Často se např. setkáváme s chybnou interpretací: „V-EEG nesvědčí pro epilepsii.“ Čtenář si může povšimnout, že autor tohoto závěru epilepsii nevylučuje. Ale odesílající lékař si to tak může vykládat. Takové interpretace mají dost blízko k nicneříkajícímu tvrzení: „Výsledek EEG epilepsii ani nepotvrzuje, ani nevylučuje.“

Diagnostický přínos EEG stoupá s trváním záznamu. Pokud je rutinní záznam opakovaně normální, je na místě > 24hodinové vyšetření (Lee et al., 2013), alespoň za účelem zachycení IED. Podle jedné práce však bylo ~40 % V-EEG studií nekonkluzivních, a to buď proto, že záchvaty nebyly zachyceny, nebo byly pro pacienta atypické. Podle našich zkušeností jde o nadhodnocený údaj. Za příliš pesimistické považujeme také tvrzení, že výskyt prvního záchvatu na V-EEG je po ~60 hodinách ~4 %

² $\kappa \geq 0,8$ (tedy velmi dobrá shoda) považujeme v EEG za nedosažitelný cíl.

(Lee et al., 2013). Záleží zřejmě na zkoumané populaci. U pacientů v prechirurgickém vyšetřování, u kterých se při protizáchvatové léčbě (*antiseizure medication* – ASM) IED nevyskytují, je třeba redukovat/vysadit ASM během hospitalizace, takže výskyt IED/záchvatů lze očekávat později.

U pacientů s nespecifickými příznaky může být chybný popis EEG příčinou až ¼ chybných diagnóz epilepsie (Smith et al., 1999). 25–30 % pacientů iniciálně diagnostikovaných jako epilepsie, kteří neodpovídají na iniciální terapii ASM, netrpí epilepsií.

K nadhodnocení záznamu dochází nejčastěji u (Kang et Krauss, 2019):

- psychogenních neepileptických záchvatů (PNES);
- úzkostných/panických poruch;
- (pre)synkop – hlavně u starších pacientů s mikrovaskulárními změnami a wicket rytmy v ospalosti;
- nevysvětlitelných nespecifických příznaků.

Asi 25–40 % pacientů vyšetřených v epileptologických centrech nemá epilepsii (Lafrance et Benbadis, 2006) a jen ~20 % z nich je k vyšetřování indikováno s podezřením, že tomu tak je (Benbadis et al., 2004). Často jde o pacienty, jejichž anamnéza v nejmenším nenaznačuje možnost epilepsie a jejich diagnóza byla zcela nebo ze značné části založena na „abnormním“ EEG (Benbadis et Lin, 2008). To jde přímo proti zásadám medicínského uvažování („neléčíme EEG, ale pacienta“). Svou roli může hrát i to, že pacienti mají větší důvěru v „objektivní“ testy. Pak je pohodlnější tato vyšetření indikovat (a v případě nejednoznačných nálezů i chybně interpretovat). To je pro řadu pacientů (zejména s PNES) přijatelnější řešení než správná diagnóza. A lékaři se vyhnují obtížné komunikaci diagnózy PNES s pacientem. To je chyba. Je však třeba přiznat, že vysvětlení diagnózy PNES je velké „umění medicíny“. K diskuzi o něm by však nestačil ani samostatný článek.

Za IED lze zaměnit (Gloor, 1977):

- **Artefakty.** Rozpoznáváme je podle tvaru (nemají tvar EEG grafoelementů, např. mají příliš ostrý tvar a krátké trvání), distribuce (vyskytují se jen v jedné elektrodě, mají nefyziologickou distribuci – např. zvrát fáze v referenčním zapojení k průměrné elek-

trodě, mnohočetné zvraty fází v bipolárním zapojení, opačnou polaritu v sousedních elektrodách), vývoje nebo identifikace zdroje (zde velmi pomáhá zkušenost laborantek nebo audio-video záznam).

- **Normální vzorce.** Jde zejména o (Kang et Krauss, 2019) fragmentaci alfa aktivity, mí rytmus, breach rytmus, zadní pomalé vlny mladistvých, lambda vlny, zvýšenou odpověď na hyperventilaci, drowsy bursts, hypnagogickou/hypnopompickou hypersynchronii, vertexové vlny, mittens a pilovité vlny.
- **Vzorce nejasného významu** (v ~30 % benigních variant – Rathore et al., 2021), zejména 14 a 6 Hz pozitivní hroty, benigní epileptiformní tranzienty ve spánku, rytmické theta výboje v ospalosti, *wicket spikes*, 6 Hz *spike-and-waves*, subklinické rytmické EEG výboje u dospělých).
- **Nespecifické nálezy.** V ¼ rutinních vyšetření se nacházejí ostré konturované fluktuační základní aktivity, které nespĺňují kritéria pro IED podle IFCN (Kane et al., 2017). Často se vyskytují v temporálních, méně i ve frontálních oblastech (Tatum, 2013). V různých systémech se pojmenovávají různě, např. ostré tranzienty (*sharp transients*) nebo bezejmenné varianty (*nameless variants*). Jsou zřejmě nejčastějším nadhodnoceným vzorcem (Benbadis et Lin, 2008).

U případů diagnostikovaných z počátku jako neurologické poruchy se při sledování diagnóza často změnila na funkční poruchy. Podezření na ně často vzbuzují již iniciální obtíže (Walzl et al., 2019). Vedle chybného popisu EEG mohou být důvody pro záměnu funkčního onemocnění za epilepsii bizarní. Např. podle jedné práce jím bylo užívání ASM z jiných než epileptologických indikací (pro psychiatrické poruchy či k léčbě bolesti) (Oto et al., 2003). Zejména v poslední době však přibývá chyb, kdy pacienti jsou diagnostikováni jako PNES a ve skutečnosti trpí epilepsií (Stone et al., 2005). Zde může mít podíl na chybné diagnóze normální nález na EEG.

Vedle psychiatrických poruch je diagnostika (pre)synkop nejčastější oblastí, v níž EEG přináší zavádějící údaje. Pokud není podezření na epilepsii, nemělo by se zde EEG vyšetřovat (Petkar et al., 2005) a diagnostika by měla být

vedena kardiologem. Ale i zde existují případy, kde může EEG v diagnostice pomoci, např. u PNES. Případy, kdy na V-EEG diagnostikujeme synkopu, by měly být ojedinělé.

Chybná diagnóza epilepsie má pro pacienta množství negativních dopadů (Lafrance et Benbadis, 2006):

- vedlejší efekty léčby ASM;
- neodůvodněné zákazy řízení;
- problémy na trhu práce;
- závislost na sociálních dávkách;
- sociální stigma.

Zároveň hrozí opoždění léčby základního onemocnění (např. psychiatrického, kardiovaskulárního) (Zaidi et al., 2000). V neposlední řadě s sebou nese chybná diagnóza i výraznou ekonomickou zátěž pro zdravotní systém (Juarez-Garcia et al., 2006).

Pokud je počáteční chybná diagnóza epilepsie založena na popisu EEG, je její pozdější vyvrácení obtížné. Je-li např. špatně popsáno neurozobrazovací vyšetření, stačí je opakovat a popsat správně. Jakýkoli počet následných normálních EEG však nemůže zvrátit iniciální chybnou diagnózu epilepsie, která je na popisu EEG založena. Je třeba přehodnotit vyšetření, na němž byla postavena, a tedy mít k dispozici původní záznam, což může být obtížné. Při dnešní úrovni rozvoje počítačových metod je to nepochopitelné. Existují nástroje k reformátování grafů do obecně čitelného formátu (Kemp et al., 1992). Důvody, proč se těchto prostředků nevyužívá, zřejmě tkví v osobnostních charakteristikách řady elektroencefalografistů.

Bylo publikováno několik doporučení ke snížení rizika chybného popisu EEG vzorců (Benbadis et Kaplan, 2019). Zavedení standardizovaných kritérií pro identifikaci IED (Kane et al., 2017) může identifikaci IED rozložit do řady jednodušších kroků. Tento přístup se osvědčil v jiných oblastech medicíny. V popisu EEG však neodstraňuje subjektivitu, a tedy nemusí vžitou systematickou tendenci popisujícího k nad- či podhodnocení záznamu vyřešit. Standardizace navíc nemusí postihnout všechny charakteristiky IED, se kterými se můžeme setkat v klinické praxi.

Jiným přístupem by mohlo být vytvoření rozsáhlé reprezentativní EEG databáze s robustním externím zlatým standardem. Tím by např. mohly být IED u pacientů s V-EEG

prokázanou epilepsií. Ale ne všichni pacienti s epilepsií jsou vyšetřováni V-EEG. Pak by hrozilo, že takto definované IED by byly reprezentativní jen pro V-EEG vyšetřované pacienty. Pokusy o vývoj těchto databází jsou učiněny. Obsahují však jen záznamy od stovek pacientů (Klatt et al., 2012). Při vysoké prevalenci epilepsií a počtu celosvětově provedených vyšetření by mělo jít alespoň o desítky tisíc či více. Jinou možností je databáze vytvořená na širokém expertním souhlasu. Toto řešení by mohlo vést k nahrazení individuální subjektivitou subjektivitou kolektivní.

Chyby u pacientů s encefalopatiemi

U pacientů s akutním zhoršením mentálního stavu v důsledku toxo-metabolických a endokrinních poruch (nejčastěji sepse, posthypoxická encefalopatie, orgánové či multiorgánové selhání) se EEG vyšetření indikuje často. Časná diagnóza a korekce příčin encefalopatie je zásadní. EEG zde nabízí rychlou a relativně levnou diagnostickou metodu. Její zásadní role spočívá v odlišení nekonvulzivního epileptického stavu a psychogenních poruch. Může klinikovi pomoci při zhodnocení tíže a sledování vývoje encefalopatie a při odhadu její prognózy (Witlox et al., 2010). Jde však o metodu etiologicky zcela nespecifickou (Faigle et al., 2013). Těžiště diagnostiky zde spočívá na laboratorních a neurozobrazovacích vyšetřeních. Chyby při popisu EEG v těchto situacích mívají pro pacienta méně fatální dopady, než je tomu u chyb v diagnostice záchvatových onemocnění.

Komplexní otázkou je využití EEG u kriticky nemocných, u kterých se vyskytují EEG vzorce iktálně-interiktálního kontinua. Zde je hodnocení a interpretace nálezů a jejich korelace s klinickým stavem tak složitá, že přesahuje rámec tohoto sdělení. Odkazujeme na příslušnou literaturu (Vojtěch, 2024; Doležalová et al., 2024).

Naše zkušenosti

V českých podmínkách se potýkáme s několika (možná specifickými) problémy:

- Časté je usuzování na morfologický nále z EEG (často již s jeho znalostí). To může

zvýšit prestiž popisujícího, ale je v rozporu s tím, že EEG je funkční, nikoli morfologická metoda.

- Existují i bizarní nerealistická očekávání. Narazili jsme např. na přesvědčení, že po úderu do hlavy lze pomocí EEG rozlišit pacienty, kteří (ne)utrpěli komocí mozku.
- I v Čechách se setkáváme s častým nadhodnocením EEG a z toho důvodu chybnou diagnózou epilepsie.
- Dalším možným zdrojem chyb je mylná představa, že zvrát fáze značí abnormitu.
- Velmi často se setkáváme s tím, že se ve zprávě nedočteme, co na grafu popisující vidí. Může jít o neurčitě termíny, např. „dysrytmie“, „specifické vzorce“ bez bližší morfologické a topografické specifikace, atd. Jestliže autor vzorec popíše, často nenapíše, kde ho vidí.
- Někdy popis chybí zcela. Někdy roky, někdy napořád. Tím se dostáváme do situace, na kterou si stěžují např. nigerijští kolegové, kteří zjistili, že popisy většiny (76–82 %) grafů v 5letém zkoumaném období nebyly k dispozici (Ajiboye et al., 2017).
- Dalším velmi častým problémem je, že popis a závěr nejsou v souladu. Elektroencefalografista např. v grafu popíše ostré vlny, ale v závěru napíše, že abnormita není epileptiformní. Nebo se strany fokální abnormity v popisu a závěru liší.
- Varování zejména amerických elektroencefalografistů před používáním terapeutických doporučení ve zprávě o EEG vyšetření začínáme rozumět, když si přečteme, že u pacienta s interhemisferálním lipomem a kompenzovanou symptomatickou epilepsií elektroencefalografista na základě nálezu „oboustranné projekce záchvatové pohotovosti“ doporučuje zvýšit dávkování ASM3³.
- Velmi škodlivé, ale často používané, je vylučování epilepsie na základě EEG.
- Dalším problémem je to, že někteří elektroencefalografisté nečtou/ignorují poznámky laborantek. Pak např. často popisují artefakty jako abnormity. Jistě: Měli by je poznat již na základě jejich morfologie. Ale jestliže laborantka napíše: „Vzteká se,

kope nohou!!!“, je popis generalizované epileptiformní abnormity na pováženou.

- Občas se také setkáváme s tím, že elektroencefalografisté zcela ignorují klinický nále z. U faciálního hemispasmu jsme se setkali s chybným popisem IED, diagnózou epilepsie, zákazem řízení u profesionálního řidiče a následnou soudní dohrou.
- Konečně je tu další znepokojivá záležitost. Všimli jsme si, že řada popisů grafů od týčch elektroencefalografistů se podobá jak vejce vejci. U některých máme podezření, u jiných to bezpečně víme, že mají počítačově předpřipraveno několik málo vzorů, které do popisů kopírují. Považujeme to za rezignaci na řemeslo. I když je většina grafů normálních a na jejich popis se hodí jeden muštr, je třeba již z úcty k oboru každý popsat „ručně“.

Odpověďmi na otázku, jak se s těmito problémy vyrovnat, by mohla být periodická školení, rigorózní a praktické přezkušování a rigidně standardizovaná terminologie (Ng et al., 2015).

Příznivci standardizace argumentují tím, že snižuje míru neshody mezi různými popisujícími, zlepšuje komunikaci mezi elektroencefalografisty a kliniky a je vhodná pro výzkumné účely. Vycházejí z toho, že ničím neomezovaný způsob popisu (zejména EEG, u kterého je určitá míra nejistoty inherentní) činí právě klinické uvažování náchylné k podvědomému zkreslení. Jde např. o přizpůsobení popisu, aby odpovídal výsledkům jiných dat (*probability adjustment*), aby s nimi tvořil koherentní celek (*narrative fallacy*), nahrazení složitých nebo nezodpověditelných otázek otázkami snadnějšími (*substitution heuristic*).

Odpůrci standardizace poukazují na to, že standardizace ubírá popisu individualitu a že při jejím použití se popis stává buď málo nebo naopak příliš komplexní, či obsahuje prvky neuspokojivé v obou směrech. Elektroencefalografista pak může být místo tvorby zprávy, která je individualizovaná pro konkrétní případ, svázán úzkým rámcem předdefinovaných termínů, které okleštují možnosti klinického uvažování.

Z výše uvedených příkladů však vyplývá, že v českém prostředí se často nepoužívá ani

³ Samozřejmě jde o chybné doporučení, zde použité v mírně sarkastickém tónu.

standardizovaný, ani nestandardizovaný systé-
m. Často popis začíná: „Graf je technicky
a metodologicky správný...“ Nežřídka potom
následuje zápis o chybné klasifikaci grafu
(např. „Labilní záznam.“). Přitom jde o zcela
redundantní floskuli. To, že bude graf odpoví-
dat platným standardům, je samozřejmostí.
Do popisu bychom měli uvést, kdyby tomu
tak nebylo.

Na konci tohoto odstavce je třeba uvést,
že i zkušený elektroencefalografista čas od ča-
su narazí na vzorec, jehož klasifikaci a interpre-
taci si není jistý. Je třeba tuto skutečnost uvést
a vzorec co nejpodrobněji popsat deskriptory.

LITERATURA

- Amin U, Benbadis SR. The role of EEG in the erroneous diagnosis of epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2019;36:294-7. doi: 10.1097/WNP.0000000000000572.
- Benbadis SR, Heriaud L, O'Neill E, et al. Outcome of prolonged EEG-video monitoring at a typical referral epilepsy center. *Epilepsia*. 2004;45:1150-3. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.14504.x.
- Benbadis SR, Kaplan PW. The dangers of over-reading an EEG. *J Clin Neurophysiol*. 2019;36:249. doi: 10.1097/WNP.0000000000000598.
- Benbadis SR, Lin K. Errors in EEG interpretation and misdiagnosis of epilepsy. Which EEG patterns are overread? *Eur Neurol*. 2008;59:267-71. doi: 10.1159/000115641.
- Beniczky S, Aurlen H, Brogger JC, et al. Standardized computer-based organized reporting of EEG: SCORE – Second version. *Clin Neurophysiol*. 2017;128:2334-46. doi: 10.1016/j.clinph.2017.07.418.
- Binnie CD. EEG audit: increasing cost efficiency of investigations in epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990;76:29P.
- Bridgers SL. Epileptiform abnormalities discovered on electroencephalographic screening of psychiatric in-patients. *Arch Neurol*. 1987;44:312-16. doi: 10.1001/archneur.1987.00520150056022.
- Doležalová I, et al. EEG v intenzivní medicíně. Maxdorf, 2024.
- Engel J Jr. A practical guide for routine EEG studies in epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 1984;1:109-42. doi: 10.1097/00004691-198404000-00001.
- Faigle R, Sutter R, Kaplan PW. Electroencephalography of encephalopathy in patients with endocrine and metabolic disorders. *J Clin Neurophysiol*. 2013;30:505-16. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182a73db9.
- Gloor P. The EEG in the differential diagnosis of epilepsy. In: Van Duyn H, Donker DNJ, Van Huffelen AC, eds. *Current Concepts in Clinical Neurophysiology*. The Hague: Drukker Trio, 1977:9-21.
- Halford JJ, Arain A, Kalamangalam GP, et al. Characteristics of EEG Interpreters Associated With Higher Interrater Agreement. *J Clin Neurophysiol*. 2017;34:168-73. doi: 10.1097/WNP.0000000000000344.
- Halford JJ, Westover MB, LaRoche SM, et al. Interictal Epileptiform Discharge Detection in EEG in Different Practice Settings. *J Clin Neurophysiol*. 2018;35:375-80. doi: 10.1097/WNP.0000000000000492.
- Hasan TF, Tatum WO. When should we obtain a routine EEG while managing people with epilepsy? *Epilepsy Behav Rep*. 2021;16:100454. doi: 10.1016/j.ebr.2021.100454.
- Hoppe M, Wennberg R, Tai P, et al. EEG in epilepsy. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR, eds. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. Berlin Heidelberg: Springer. 2009:2575-85.

Závěr

EEG je náročná disciplína, popis EEG je do značné míry subjektivní. Chyby při něm mohou pacienty poškodit.

Shrnujeme hlavní myšlenky článku:

- EEG je pomocná vyšetřovací metoda a její výsledky je třeba hodnotit v kontextu klinického nálezu a výsledků dalších pomocných vyšetření.
- Správný postup je seznámit se s klinickými informacemi až poté, co EEG popíšeme, tedy před jeho interpretací
- V České republice by bylo vhodné vypracovat systém dalšího vzdělávání v elek-

troencefalografii, který by minimalizoval chyby popisu a interpretace.

- EEG může nálezem epileptiformních vzorců diagnózu epilepsie podpořit.
- Nadhodnocení subtilních EEG změn je v epileptologii jednou z nejčastějších chyb.
- U encefalopatií přispívá EEG k odlišení nekonvulzivního epileptického statu a psychogenních poruch a může klinikovi pomoci při zhodnocení tíže a sledování vývoje encefalopatie.

Článek je míněn jako iniciátor diskuze o tom, jak se pokusit využít EEG v České republice zlepšit.

- Chadwick D, Smith D. The misdiagnosis of epilepsy. *BMJ*. 2002;324:495-6. doi: 10.1136/bmj.324.7336.495.
- Jing J, Herlopian A, Karakis I, et al. Interrater reliability of experts in identifying interictal epileptiform discharges in electroencephalograms. *JAMA Neurol*. 2020;77:49. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.3531.
- Juarez-García A, Stokes T, Shaw B, et al. The costs of epilepsy misdiagnosis in England and Wales. *Seizure*. 2006;15:598-605. doi: 10.1016/j.seizure.2006.08.005.
- Kane N, Acharya J, Beniczky S, et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings: revision 2017. *Clin Neurophysiol Pract*. 2017;2:170-85. doi: 10.1016/j.cnp.2017.07.002.
- Kang JY, Krauss GL. Normal Variants Are Commonly Overread as Interictal Epileptiform Abnormalities. *J Clin Neurophysiol*. 2019;36:257-63. doi: 10.1097/WNP.0000000000000613.
- Kemp B, Váři A, Rosa AC, et al. A simple format for exchange of digitized polygraphic recordings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992;82:391-3. doi: 10.1016/0013-4694(92)90009-7.
- Klatt J, Feldwisch-Drentrup H, Ihle M, et al. The EPILEPSIAE database: an extensive electroencephalography database of epilepsy patients. *Epilepsia*. 2012;53:1669-76. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03564.x.
- LaFrance WC Jr, Benbadis SR. Avoiding the costs of unrecognized psychological nonepileptic seizures. *Neurology*. 2006;13:1620-1. doi: 10.1212/01.wnl.0000224953.94807.be.
- Lee CH, Lim SN, Lien F, et al. Duration of electroencephalographic recordings in patients with epilepsy. *Seizure*. 2013;22:438-42. doi: 10.1016/j.seizure.2013.02.016.
- Lodder SS, van Putten MJ. Quantification of the adult EEG background pattern. *Clin Neurophysiol*. 2013;124:228-37. doi: 10.1016/j.clinph.2012.07.007.
- Lourenço ES, Kowacs DP, Gavvala JR, et al. EEG education in Brazil: a national survey of adult neurology residents. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022;80:43-7. doi: 10.1590/0004-282X-A-NP-2021-0150.
- Luders HO, Noachtar S. Atlas and Classification of Electroencephalography. WB Saunders Company: Philadelphia, 2000.
- Mahajan A, Cahill C, Scharf E, et al. Neurology residency training in 2017. A survey of preparation, perspectives, and plans. *Neurology*. 2019;92:76-83. doi: 10.1212/WNL.0000000000006739.
- Miller JW, Henry JC. Solving the dilemma of EEG misinterpretation. *Neurology*. 2013;80:13-4. doi: 10.1212/WNL.0b013e318279755f.
- Nascimento FA, Gavvala JR. Education Research: Neurology Resident EEG Education: A Survey of US Neurology Residency Program Directors. *Neurology*. 2021;96:821-4. doi: 10.1212/WNL.0000000000011354.

- Nascimento FA, Gavvala JR, Tankisi H, et al. Neurology resident EEG training in Europe. *Clin Neurophysiol Pract*. 2022;7:252-9. doi: 10.1016/j.cnp.2022.08.001.
- Nascimento FA, Jing J, Beniczky S, et al. One EEG, one read-a manifesto towards reducing interrater variability among experts. *Clin Neurophysiol*. 2022;133:68-70. doi: 10.1016/j.clinph.2021.10.007.
- Ng MC, Gaspard N, Cole AJ, et al. The standardization debate: A conflation trap in critical care electroencephalography. *Seizure*. 2015;24:52-8. doi: 10.1016/j.seizure.2014.09.017.
- NICE: The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical guideline, National Institute for Clinical Excellence, London;2004:201-73.
- NICE: The epilepsies: Evidence Update February 2014: A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 137 'The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care' (2012) [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014.
- Nicolaidis P, Appleton RE, Beirne EM. EEG requests in paediatrics: an audit. *Arch Dis Child*. 1995;72:522-3. doi: 10.1136/ad.72.6.522.
- Oh DA, Kim H, Bae EK. Electroencephalographic Abnormalities in the Screening for Pilot Applicants in Korea. *J Clin Neurol*. 2018;14:212-14. doi: 10.3988/jcn.2018.14.2.212.
- Oto M, Russell AJ, McGonigal A, et al. Misdiagnosis of epilepsy in patients prescribed anticonvulsant drugs for other reasons. *BMJ*. 2003;326:326-7. doi: 10.1136/bmj.326.7384.326.
- Pearce KM, Cock HR. An audit of electroencephalography requests: use and misuse. *Seizure*. 2006;15:184-9. doi: 10.1016/j.seizure.2006.01.003.
- Petkar S, Jackson M, Fitzpatrick A. Management of blackouts and misdiagnosis of epilepsy and falls. *Clin Med (Lond)*. 2005;5:514-20. doi: 10.7861/clinmedicine.5-5-514.
- Rathore C, Prakash S, Rana K, et al. Prevalence of benign epileptiform variants from an EEG laboratory in India and frequency of their misinterpretation. *Epilepsy Res*. 2021;170:106539. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106539.
- SIGN 143. Diagnosis and management of epilepsy in adults A national clinical guideline Evidence May 2015. Revised 2018
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsy in adults. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Edinburgh;2003:70.
- Seidel S, Pablik E, Aull-Watschinger S, et al. Incidental epileptiform discharges in patients of a tertiary centre. *Clin Neurophysiol*. 2016;127:102-7. doi: 10.1016/j.clinph.2015.02.056.
- Schomer DL, Lopes da Silva FH. Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields. Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

46. Smith D, Bartolo R, Pickles RM, et al. Requests for electroencephalography in a district general hospital: retrospective and prospective audit. *BMJ*. 2001;322:954-7. doi: 10.1136/bmj.322.7292.954.

47. Smith D, Defalla B A, Chadwick D W. The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic. *QJM*. 1999;92:15-23. doi: 10.1093/qjmed/92.1.15.

48. Smith SJM. EEG in neurological conditions other than epilepsy: when does it help, what does it add? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76 (Suppl.2):ii8-ii12. doi: 10.1136/jnnp.2005.068486.

49. Stone J, Smyth R, Carson A, et al. Systematic review of misdiagnosis of conversion symptoms and "hysteria". *BMJ*. 2005;331:989. doi: 10.1136/bmj.38628.466898.55.

50. Tatum WO. Normal "suspicious" EEG. *Neurology*. 2013;80(1 Suppl 1):S4-11. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827974df.

51. Vojtěch Z. Atlas elektroencefalografie dospělých, 3. díl. Triton, 2024.

52. Walczak TS, Scheuer ML, Resor S, et al. Prevalence and features of epilepsy without interictal epileptiform discharges. *Neurology*. 1993;43(suppl):287-8.

53. Walzl D, Carson AJ, Stone J. The misdiagnosis of functional disorders as other neurological conditions. *J Neurol*. 2019;266:2018-26. doi: 10.1007/s00415-019-09356-3.

54. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;304:443-51. doi: 10.1001/jama.2010.1013.

55. Zaidi A, Clough P, Cooper P, et al. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:181-4. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00700-2.

Už máte předplaceno?

PŘEDPLATNÝM ČASOPISU NA ROK 2025 ZÍSKÁTE:

20% slevu na kongresy*
pořádané společností SOLEN

* platí pro kongresy uvedené v seznamu →



5x *Neurologie pro praxi* ve vaší schránce

Tematická suplementa

Přístup do archivu časopisu on-line

Cena předplatného na rok 2025

1 980 Kč (5 čísel/rok)

Objednávejte

www.neurologiepropraxi.cz
predplatne@solen.cz



Potenciál využití umělé inteligence v diagnostice a léčbě neurologických onemocnění

prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D.

Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

Přestože myšlenku umělé inteligence (AI) lze nalézt již u starověkých filozofů, teprve rozvoj výpočetní techniky v posledních desetiletích umožnil praktický vývoj AI. V posledních dekádách se začíná AI významněji prosazovat v mnoha oborech, v poslední dekádě také v medicíně, neurologii nevyjímaje. AI se v současnosti testuje v diagnostice a plánování léčby u mnoha neurologických onemocnění. Nadějně se zdá především využití AI ve vyhodnocování nálezů neurozobrazovacích metod. AI je testována v diagnostice a léčbě neurodegenerativních onemocnění, především Alzheimerovy demence, diagnostice a léčbě cévních mozkových příhod, roztroušené sklerózy, monitorování epilepsie či v neurorehabilitaci a neuroonkologii. K dalším významným oblastem využití AI patří neurologický výzkum. Nicméně rozvoj AI přináší také mnoho etických problémů, které bude potřeba v budoucnu vyřešit. Ačkoli má AI značný potenciál v diagnostice a léčbě neurologických onemocnění, je potřeba pečlivě a kriticky validovat jednotlivé výsledky konkrétního použití AI a až následně ji integrovat do klinických pracovních postupů.

Klíčová slova: neurologie, cévní mozkové příhody, Alzheimerova nemoc, umělá inteligence.

The potential of artificial intelligence in the diagnosis and treatment of neurological diseases

Although the idea of artificial intelligence (AI) can be found as early as the ancient philosophers, it is only the development of computing technology in recent decades that has enabled the practical development of AI. In recent decades, AI has begun to make a significant impact in many fields, including medicine, not least neurology. AI is currently being tested in diagnosis and treatment planning for many neurological diseases. In particular, the use of AI in evaluating neuroimaging findings seems promising. AI is being tested in the diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases, especially Alzheimer's dementia, diagnosis and treatment of stroke, multiple sclerosis, monitoring of epilepsy or in neurorehabilitation and neuro-oncology. Other important applications of AI include neurological research. However, the development of AI also raises many ethical issues that will need to be resolved in the future. Although AI has considerable potential in the diagnosis and treatment of neurological diseases, there is a need to carefully and critically validate individual results of specific applications of AI before integrating it into clinical workflows.

Key words: neurology, stroke, Alzheimer's disease, artificial intelligence.

Úvod

Myšlenka umělé inteligence (Artificial Intelligence, AI) je stará již několik tisíc let.

Objevuje se již u starověkých filozofů (Deibel et al., 2023). V roce 1920 pak Karel Čapek použil poprvé slovo „robot“ ve své hře „R.U.R.“

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(2):154-162

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.065>

Článek přijat redakcí: 23. 8. 2024

Článek přijat k publikaci: 30. 9. 2024

prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D.

skoloudik@hotmail.com

(Rossumovi univerzální roboti). Nicméně až vynález programovatelného digitálního počítače, stroje založeného na abstraktní podstatě matematického uvažování, poskytl ve 40. letech 20. století základní předpoklady pro praktický vývoj v této oblasti. V roce 1955 John McCarthy poprvé použil výraz „Artificial Intelligence“ jako název workshopu v Dartmouthu. Následně vrcholil v 80. letech 20. století velký boom ve vývoji počítačů a programování. Byl představen dokonce první automaticky řízený automobil. Bohužel malá praktická využitelnost a obavy ze zneužití či ohrožení lidstva zbrzdily další vývoj AI v následujících desetiletích (De Luca, 2021; Kaul et al., 2020). V poslední dekádě se pak s dalším vývojem výpočetní techniky začíná AI stále více prosazovat v jednotlivých odvětvích. Nicméně asi největší celospolečenský zlom ve vnímání AI má rozvoj generativní AI, ke které patří OpenAI GPT nebo DALL-E (Sharma et al., 2022).

Ačkoli průnik AI do oblasti medicíny byl dlouho velmi marginální, v posledních letech se začíná stále více prosazovat a může diagnostiku a léčbu mnoha onemocnění v nejbližších letech výrazně změnit (Kaul et al., 2020). Z obrázku 1 je patrné, jak prudce narůstají v posledních letech počty vědeckých publikací týkajících se AI (Obr. 1A), a to včetně AI v medicíně a zdravotní péči (Obr. 1B).

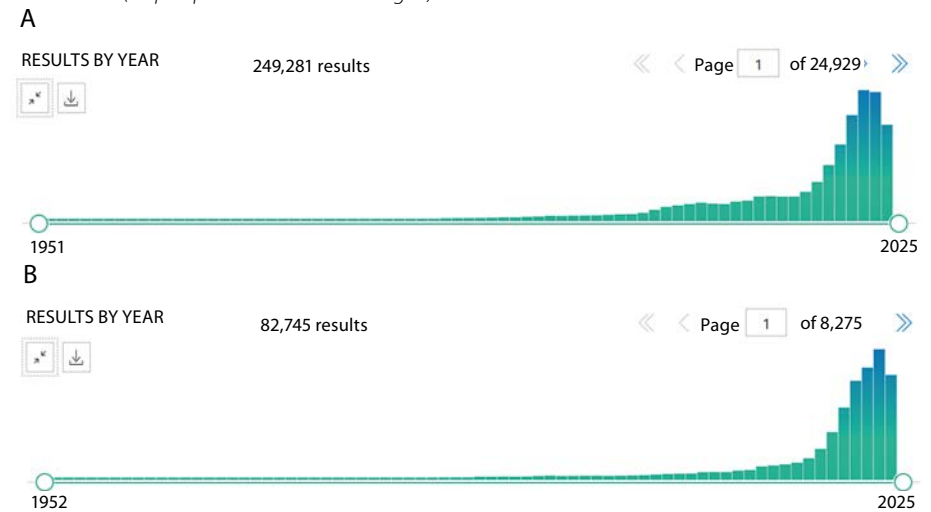
Definice

V posledních letech se objevilo mnoho odborných termínů (terminus technicus) spojených s AI a jsou mnohdy zaměňovány.

Umělá inteligence je definována jako schopnost strojů napodobovat lidské schopnosti, jako je uvažování, učení se, plánování nebo kreativita. Umožňuje technickým systémům reagovat na vjemy z jejich prostředí, řešit problémy a dosahovat určitých cílů. Základem AI je zabudovaný počítač, který přijímá data, přičemž může jít o připravená data, nebo data, která jsou sbírána pomocí vlastních senzorů a kamer. Tyto následně vyhodnotí a reaguje na ně. Důležitou vlastností AI systémů je schopnost pracovat samostatně, měnit a přizpůsobovat své jednání na základě vyhodnocení přijatých dat (Dobrev, 2005).

AI je obvykle brána jako zastřešující systém, který obsahuje mnoho komponent

Obr. 1. Počty publikací týkajících se umělé inteligence (Artificial Intelligence) (1A) a umělé inteligence v medicíně či zdravotní péči (Artificial Intelligence AND Medicine OR Health Care) (1B) v letech 1950–2024 dle PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>)



včetně strojového učení (Machine Learning), hlubokého učení (Deep Learning), zpracování přirozeného jazyka (Natural Language Processing), robotiky (nicméně robotika existuje i jako samostatná technologie) a Fuzzy logiky (Fuzzy Logic).

Strojové učení je podmnožinou AI. Umožňuje stroji nebo systému automaticky se učit a zlepšovat se ze zkušenosti. *Hluboké učení* je pak podmnožinou strojového učení, která je založená na umělých neurálních sítích. *Neuronové sítě* tedy tvoří páteř algoritmů hlubokého učení (Jiang et al., 2017).

Digitální zpracování obrazu je vědeckotechnická disciplína, která se zabývá zpracováním digitálních obrazových dat různého původu, např. dat z kamery či fotoaparátu, dat z lékařských zobrazovacích technik a dalších dvojrozměrných signálů.

Zvláštní podmnožinu AI tvoří *generativní* (generující) *umělá inteligence* (Generative Artificial Intelligence, GenAI nebo GAI). Jedná se o AI, která používá techniky (například hluboké učení) k vygenerování nového obsahu. Pomocí GenAI můžeme například vytvářet obrázky, text nebo zvuk. Generativní modely AI se učí vzorce a strukturu vstupních tréninkových dat a poté generují nová data, která mají podobné vlastnosti. Generativní AI má využití v celé řadě průmyslových odvětví, včetně vývoje softwaru, zdravotnictví, financí, zábavy, zákaznického servisu, prodeje a marketingu, umění, psaní, módy, a design produktu (Yim et al., 2024).

Možnosti využití umělé inteligence v neurologii

Před nasazením umělé inteligence v aplikacích ve zdravotnictví je třeba tyto systémy „vytrénovat“ pomocí dat, která jsou generována z klinických činností, tedy dat získaných z fyzikálního a specializovaného (např. neurologického) vyšetření, z obrazových, funkčních, elektrofyziologických a laboratorních diagnostických metod, genetického vyšetření, z doporučení i individuálního přidělování léčby apod., aby se mohly naučit rozeznávat podobné skupiny subjektů, asociace mezi vlastnostmi subjektů a výsledky, z nichž následně dokáží generovat vlastní závěry pro individuální pacienty (Jiang et al., 2017).

První kategorie AI zahrnuje techniky strojového učení, které analyzují strukturovaná data, jako jsou data ze zobrazovacích metod, genetická a elektrofyziologická data. V lékařských aplikacích se postupy strojového učení pokoušejí shlukovat vlastnosti pacientů nebo odvodit pravděpodobnost výskytu onemocnění (Darcy et al., 2016). Druhá kategorie zahrnuje metody zpracování přirozeného jazyka, které extrahují informace z nestrukturovaných údajů, jako jsou klinické záznamy, které mají doplnit a obohatit strukturovaná lékařská data při „trénování“ AI systémů. Metody zpracování přirozeného jazyka se zaměřují na převedení textů na strojem čitelná strukturovaná data, která pak lze analyzovat pomocí technik strojového učení (Murff et al., 2011).

Na poli neurologie se AI začíná prosazovat v mnoha oblastech, především v oblasti

neurodegenerativních a cévních onemocnění mozku, neuroonkologie, neurorehabilitace, roztroušené sklerózy mozkomíšní (RSM) a epileptologie.

Neurodegenerativní onemocnění

AI se v posledních letech testuje především v diagnostice a stanovení prognózy Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby, k čemuž využívá data z magnetické rezonance (MRI), funkční MRI nebo pozitronové emisní tomografie s fluorodeoxyglukózou (FDG-PET), která jsou zpracovávána pomocí různých metod AI, jako např. metody podpůrných vektorů (Support Vector Machines), konvolučních nebo jiných typů (někdy zvaných nekonvoluční) umělých neuronových sítí (Artificial Neural Network), algoritmů Random Forest, logistické regrese a dalších (Frizell et al., 2022). Velké naděje se vkládají do analýzy MRI dat zejména pomocí strojového a hlubokého učení. Stále větší množství dostupných dat a větší výpočetní síla počítačových systémů představují pro AI velkou příležitost v postupném zlepšování se, a to jak v diagnostické přesnosti, tak reprodukovatelnosti.

V současnosti se výzkum využití AI primárně zaměřuje na detekci a klasifikaci demence či lehkého kognitivního deficitu a detekce známek přirozeného stárnutí mozku. Kombinace dat z více zobrazovacích modalit (jako je MRI a PET) může pomoci zlepšit výkon modelů strojového učení v diagnostice Alzheimerovy demence. Lze spekulovat, že použití dat z více modalit umožní AI modelům trénovat na několika různých biomarkerech, čímž poskytují holističtější reprezentaci základních mechanismů onemocnění, jako jsou strukturální změny (včetně objemového měření struktur pomocí MRI), metricky konektivity sítě (funkční MRI) a metabolická fyziologie (PET). Ačkoli výsledky naznačují, že tento přístup může být prospěšný, omezený počet zatím publikovaných studií naznačuje, že je obtížné nalézt vhodné kombinace modalit a určit, které z nich budou nejlepší při zlepšování výkonu modelů AI (Borchert et al., 2023).

Další oblastí výzkumu využití AI je diagnostika a monitoring onemocnění, která postihují hlas (voice-affecting disorders). Zde je nejvíce studovaným onemocněním Parkinsonova nemoc (Idrisoglu et al., 2023).

Cévní onemocnění mozku

Technické pokroky ve vývoji AI umožňují již nyní testovat tyto systémy v časnou detekci a diagnostice cévních mozkových příhod z dat výpočetní tomografie (CT) nebo MRI mozku, stanovení rizika intracerebrálního krvácení při léčbě intravenózní trombolýzou nebo predikci výsledného stavu a prognózy pacienta po intervenční léčbě (El Naamani, 2024; Jiang et al., 2017). Další oblastí využití AI u pacientů s akutním iktem je včasná indikace a rychlé individuální podání specifické rekanalizační léčby s cílem dosáhnout maximální efektivity léčby (Guberina et al., 2018). Pro tyto účely jsou vyvíjeny AI systémy umožňující detekci, predikci a klasifikaci mozkové ischemie, např. již běžně dostupné e-ASPECTS software (Brainomix Ltd., Oxford, United Kingdom) nebo RAPIDASPECTS (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany), které dokážou predikovat Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) z dat CT mozku a které již dnes dosahují úrovně lékařů-expertů v této oblasti (Cui et al., 2022), nebo detekci okluze velké mozkové tepny, např. Brainomix e-CTA (Brainomix Ltd.), Rapid CTA (iSchemaView Inc., Menlo Park, California, USA), Rapid LVO (iSchemaView Inc.), and Viz LVO (Viz.ai, San Francisco, California, USA) (AI Saiegh et al., 2022).

Amukotuwa a kol. (2019) dosáhli použitím AI aplikace k detekci okluze mozkové tepny v přední cirkulaci pomocí CT angiografie senzitivity 94% a specifity 76% s negativní prediktivní hodnotou 98%. Murray a kol. recentně publikovali (Murray et al., 2020) systematickou review o užitečnosti AI v diagnostice ischemické cévní mozkové příhody a zjistili, že citlivost algoritmů AI v detekci okluze velké mozkové tepny se pohybovala mezi 67% a 98%. Současná technologie AI dokáže detekovat mozkovou ischemii také z MRI obrazů. Nicméně je potřeba další validace těchto systémů v detekci intracerebrální hemoragie a hemoragické transformace ischemie. Klinickou použitelnost těchto AI systémů je však nutno ještě dále zkoumat před jejím použitím v běžné klinické praxi (Bojsen et al., 2024).

Existující aplikace AI také umožňují rychlou detekci intracerebrálního nebo subarachnoidálního krvácení (Hu et al., 2024; Nafees Ahmed et al., 2023). Kromě toho se v oblasti

cévních onemocnění mozku začínají vyvíjet také robotické systémy pro neurovaskulární intervence, např. roboticky asistovaný systém pro coiling intrakraniálních aneurysmat. Nejslibnějším systémem v současnosti je platforma Corpath GRX (Corindus, Siemens Healthineers, Newton, Massachusetts, USA), která byla již schválena pro koronární intervence (v roce 2012) a periferní vaskulární onemocnění (v roce 2018) (El Naamani et al., 2024). Dále se také vyvíjí AI aplikace pro optimální výběr léčebného postupu a vhodného intervenčního instrumentária.

Roztroušená skleróza mozkomíšní

Diagnostika RSM na základě nových markerů s využitím AI je rostoucí oblastí výzkumu. K diagnostice RSM prostřednictvím AI se využívají snímky z MRI mozku a míchy, optické koherenční tomografie, biomarkery ze séra a mozkomíšním moku, vyšetření pohybových funkcí, dýchání nebo evokované potenciály. Výsledky recentních studií ukazují, že s pokrokem dosaženým v oblasti AI se může zlepšit nejen přesnost diagnostiky RSM, ale také umožní lepší sledování a predikci progresu nemoci (Nabizadeh et al., 2022). Jedním z takovýchto nástrojů, které lze implementovat do Picture Archiving and Communication System (PACS), je např. iQ-Solutions™ (Barnett et al., 2023).

Epilepsie

Hluboké učení se pomalu stává velmi užitečným nástrojem také v oblasti epileptologie a analýzy EEG díky jeho schopnosti důkladněji využívat EEG data a extrahovat a analyzovat data bez předzpracování. V současnosti se testuje především v oblasti detekce, predikce a klasifikace epileptických záchvatů. Nicméně modely hlubokého učení neumožňují zobrazit jejich vnitřní fungování, a proto jsou lékaři stále skeptičtí k interpretaci těchto modelů a širšímu využití v klinické praxi. Proto se současný výzkum ubírá více směrem vysvětlitelné umělé inteligence (XAI), což se zdá být nutné pro zvýšení důvěry v její použití (Nafea et al., 2022).

Neuroonkologie

Možnosti využití AI v neuroonkologii je potenciálně široké. Metody strojového a hlu-

bokého učení se testují v detekci tumoru na neurozobrazovacích metodách nebo k určení stupně malignity nádoru, prognózy a rizika recidivy. Kromě MRI snímků jsou využívána pro AI algoritmy také data z PET vyšetření, biopsie nebo infračervené spektroskopie. Kromě diagnostiky a diferenciální diagnostiky lze AI metody využít také pro predikci terapeutické odpovědi, predikci klinických výsledků (prognóza a recidiva), nebo vývoj nových terapeutických postupů a léčiv. Nicméně počet studií testujících přesnost a reprodukovatelnost AI metod je zatím velmi omezený a nelze z nich zatím vyvodit jasná klinická doporučení (Luo et al., 2023; Jekel et al., 2022).

Neurorehabilitace

V oblasti neurorehabilitace se v posledních letech začínají také používat moderní počítačové a robotické metody. Použití audiovizuálního hraní, virtuální reality a rozšířené reality v rehabilitaci pacientů po iktu, pacientů s Parkinsonovou nemocí nebo demencí může vést k vyšší motivaci pacienta, zvýšení intenzity cvičení a umožní také lépe objektivně měřit výsledky rehabilitace, zejména objektivním měřením opakování cviků, času na dokončení úkolu či míry chyb (Baníková et al., 2024). Asistovaná robotická rehabilitační léčba je v současnosti testovaná především u pacientů po iktu nebo kraniotraumatu, a to jak pro zlepšení řízení motoriky, tak funkční nezávislosti, svalového tonu či kvality života pacientů. Nicméně u všech těchto moderních rehabilitačních metod zatím chybí průkaz lepšího terapeutického efektu ve srovnání se standardními rehabilitačními metodami (Chien et al., 2020; Zu et al., 2023; Mehrholz et al., 2020).

LITERATURA

1. Al Saiegh F, Munoz A, Velagapudi L, et al. Patient and procedure selection for mechanical thrombectomy: toward personalized medicine and the role of artificial intelligence. *J Neuroimaging*. 2022;32:798-807.
2. Amukotuwa SA, Straka M, Smith H, et al. Automated Detection of Intracranial Large Vessel Occlusions on Computed Tomography Angiography: A Single Center Experience. *Stroke*. 2019;50(10):2790-2798.
3. Baníková Š, Najsrová A, Fiedorová I, Trdá J, Volný O. Virtual reality in rehabilitation of patients after stroke. *Cesk Slov Neurol N*. 2024; 87/120(3):185-190.
4. Barnett M, Wang D, Beadnall H, et al. A real-world clinical validation for AI-based MRI monitoring in multiple sclerosis. *NPJ Digit Med*. 2023;6(1):196.

Limity a rizika využití umělé inteligence

Jelikož systémy AI před nasazením ve zdravotnických aplikacích musí být „vytrénovány“ příjmem dostatečného množství relevantních dat, jejich přesnost a spolehlivost je závislá na kvalitě a množství získaných dat. Obecně tedy zatím nelze předpokládat, že by AI překonala současný zlatý standard, který však v diagnostice mnohých onemocnění je roven názoru expertů. A pokud tedy je v současnosti senzitivita a specifita diagnostiky či diferenciální diagnostiky daného onemocnění relativně nízká, nelze předpokládat zatím přínos při použití AI.

Mimo to je AI závislá na dostatečném množství relevantních dat, což může být u mnoha neurologických diagnóz problematické. Optimálně by měla být k „vytrénování“ AI použita jen prospektivní, dostatečně ověřená data, nicméně takto kvalitních dat je velmi omezené a často nedostatečné množství, takže jsou často používána data retrospektivní, získaná z lékařské dokumentace a archivů, což výrazně zvyšuje potenciální chybu finálního algoritmu.

Další limitací rozšíření AI aplikací v běžné lékařské praxi je obava ze zneužití dat či generování klamavých informací a manipulace. Je zde také obava, aby AI aplikace nediskriminovala některé pacienty (Benzinger et al., 2023). Lze také zmínit obavu, že by AI mohla v budoucnu plně nahradit lékaře, což se však jeví jako velmi nepravděpodobné. Pravděpodobnější však je, že velmi změní lékařskou praxi.

Jednoznačnou výhodou by v budoucnu bylo, kdyby AI dokázala doplnit chybějící lékaře, především velmi specializované experty. Nicméně ještě zajímavější oblastí pro AI je

využití ve zcela nových oblastech, kde zatím lidské schopnosti nedovolují další rozvoj. Nicméně stále platí, že všechny nové AI systémy a aplikace je potřeba důkladně otestovat a prokázat jejich dostatečnou spolehlivost, přesnost, transparentci, obecné použití a jasně prokázaný klinický efekt pro pacienty. Je potřeba také zmínit, že mnohé z nástrojů AI, které jsou či budou využívány v medicíně, patří do kategorie zdravotnických prostředků, které musí být před použitím certifikovány, v Evropské unii dle European Union Medical Device Regulation.

Důležitost rozvoje metod AI nejen ve zdravotnictví dokládá také to, že jednotlivé země světa včetně ČR začínají vytvářet vlastní strategie rozvoje a aplikace metod AI. Vláda ČR nedávno schválila a prezentovala Národní strategii umělé inteligence České republiky do roku 2030, která však zatím neobsahuje samostatnou kapitolu věnovanou medicíně (Ministerstvo průmyslu a obchodu, 2019). Parlament Evropské unie vydal v roce 2023 (poslední aktualizace 18. 6. 2024) dokument „EU AI Act: first regulation on artificial intelligence“, který reguluje užití AI v Evropské unii (European Parliament, 2024). Závěrem lze říci, že aplikace technologií AI je slibnou oblastí pro klinickou lékařskou praxi včetně pacientů s neurologickými nemocemi. Její pokrok je v posledních letech dynamický, přičemž je zde stále velký tlak na transparentnost.

Jelikož jednou z možností využití generativní AI je získávání a syntéza vědeckých informací, v následující části je zpracované stejné téma (využití AI v neurologii) aplikací OpenAI Chat GPT 4.0. Kromě toho, že na zpracování potřebovala AI výrazně méně času (15 sekund vs. 30 hodin), kvalitu zpracování již nechám na vás čtenářích.

5. Benzing L, Ursin F, Balke WT, Kacprowski T, Salloch S. Should Artificial Intelligence be used to support clinical ethical decision-making? A systematic review of reasons. *BMC Med Ethics*. 2023;24(1):48.
6. Bojsen JA, Elhakim MT, Graumann O, et al. Artificial intelligence for MRI stroke detection: a systematic review and meta-analysis. *Insights Imaging*. 2024;15(1):160.
7. Borcherth RJ, Azevedo T, Badhwar A, et al. Artificial intelligence for diagnostic and prognostic neuroimaging in dementia: A systematic review. *Alzheimers Dement*. 2023;19(12):5885-5904.
8. Cui L, Fan Z, Yang Y, et al. Deep learning in ischemic stroke imaging analysis: a comprehensive review. *Biomed Res Int*. 2022;2022:2456550.

9. Darcy AM, Louie AK, Roberts LW. Machine Learning and the Profession of Medicine. *JAMA*. 2016;315:551-2.
10. De Luca G. The development of machine intelligence in a computational universe. *Technology in Society*. 2021;65:101553.
11. Deibel TA, Deibel E. Artificial Intelligence in Ancient Rome: Classical Roman Philosophy on Legal Subjectivity. *Women Philosophers on Economics, Technology, Environment, and Gender History: Shaping the Future, Rethinking the Past*. 2023:157.
12. Dobrev D. Formal definition of artificial intelligence. *Information Theories and Applications*. 2005;12(3):277-285.
13. El Naamani K, Musmar B, Gupta N, et al. The Artificial Intelligence Revolution in Stroke Care: A Decade of Scientific Evidence in Review. *World Neurosurg*. 2024;184:15-22.

14. European Parliament. EU AI Act: first regulation on artificial intelligence. 2024. Available from: <https://www.europarl.europa.eu/topics/en/article/20230601STO93804/eu-ai-act-first-regulation-on-artificial-intelligence>.
15. Frizzell TO, Glashutter M, Liu CC, et al. Artificial intelligence in brain MRI analysis of Alzheimer's disease over the past 12 years: a systematic review. *Ageing Res Rev.* 2022;77:101614.
16. Guberina N, Dietrich U, Radbruch A, et al. Detection of early infarction signs with machine learning-based diagnosis by means of the Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) in the clinical routine. *Neuroradiology.* 2018;60(9):889-901.
17. Hu P, Yan T, Xiao B, et al. Deep learning-assisted detection and segmentation of intracranial hemorrhage in noncontrast computed tomography scans of acute stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2024;110(6):3839-3847.
18. Chien WT, Chong YY, Tse MK, et al. Robot-assisted therapy for upper-limb rehabilitation in subacute stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* 2020;10(8):e01742.
19. Idrisoglu A, Dallora AL, Anderberg P, Berglund JS. Applied Machine Learning Techniques to Diagnose Voice-Affecting Conditions and Disorders: Systematic Literature Review. *J Med Internet Res.* 2023;25:e46105.
20. Jekel L, Brim WR, von Reppert M, et al. Machine Learning Applications for Differentiation of Glioma from Brain Metastasis – A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2022;14(6):1369.
21. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol.* 2017;2:e000101.
22. Kaul V, Enslin S, Gross SA. History of artificial intelligence in medicine. *Gastrointest Endosc.* 2020;92(4):807-812.
23. Luo J, Pan M, Mo K, Mao Y, Zou D. Emerging role of artificial intelligence in diagnosis, classification and clinical management of glioma. *Semin Cancer Biol.* 2023;91:110-123.
24. Mehrholz J, Thomas S, Kugler J, Pohl M, Elsner B. Electro-mechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10(10):CD006185.
25. Ministerstvo průmyslu a obchodu. Národní strategie umělé inteligence v České republice. 2019. https://vlada.gov.cz/assets/evropske-zalezitosti/umela-inteligence/NAIS_kveten_2019.pdf.
26. Murff HJ, FitzHenry F, Matheny ME, et al. Automated identification of postoperative complications within an electronic medical record using natural language processing. *JAMA.* 2011;306:848-55.
27. Murray NM, Unberath M, Hager GD, Hui FK. Artificial intelligence to diagnose ischemic stroke and identify large vessel occlusions: a systematic review. *J Neurointerv Surg.* 2020;12(2):156-164.
28. Nabizadeh F, Masroui S, Ramezannezhad E, et al. Artificial intelligence in the diagnosis of multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;59:103673.
29. Nafea MS, Ismail ZH. Supervised Machine Learning and Deep Learning Techniques for Epileptic Seizure Recognition Using EEG Signals – A Systematic Literature Review. *Bioengineering (Basel).* 2022;9(12):781.
30. Nafees Ahmed S, Prakasam P. A systematic review on intracranial aneurysm and hemorrhage detection using machine learning and deep learning techniques. *Prog Biophys Mol Biol.* 2023;183:1-16.
31. Sharma S, Ramesh Y. Chat GPT – A technological remedy or challenge for education system. *Global Journal of Enterprise Information System.* 2022;14(4):46-51.
32. Yim D, Khuntia J, Parameswaran V, Meyers A. Preliminary Evidence of the Use of Generative AI in Health Care Clinical Services: Systematic Narrative Review. *JMIR Med Inform.* 2024;12:e52073.
33. Zu W, Huang X, Xu T, et al. Machine learning in predicting outcomes for stroke patients following rehabilitation treatment: A systematic review. *PLoS One.* 2023;18(6):e0287308.

Artificial Intelligence in Neurology: A Comprehensive Review

Vytvořeno generativní umělou inteligencí OpenAI Chat GPT 4.0

Prompt: Create a scientific paper about Artificial Intelligence in Neurology. The article should contain about 4000 words. Use references to literature as in scientific publications. For each sentence, mention the source. Add key words. Údaje v textu nejsou ověřeny a proto nejsou určeny pro medicínské účely.

Umělá inteligence v neurologii: Komplexní přehled

Vytvořeno generativní umělou inteligencí OpenAI Chat GPT 4.0 a přeloženo pomocí DeepL
Údaje v textu nejsou ověřeny, a proto nejsou určeny pro lékařské účely.

Artificial Intelligence (AI) has rapidly advanced in recent years, finding applications across numerous medical specialties, including neurology. This review examines the current and potential roles of AI in neurology, focusing on diagnostic processes, treatment planning, and patient outcomes. We discuss various AI technologies, including machine learning (ML), deep learning (DL), and natural language processing (NLP), highlighting their contributions to the field. The paper also explores ethical considerations and future directions for AI in neurology.

Key words: artificial intelligence, neurology, machine learning, neural networks, diagnosis, treatment, ethics.

Umělá inteligence (AI) v posledních letech rychle pokročila a našla uplatnění v mnoha lékařských oborech, včetně neurologie. Tento přehled se zabývá současnou a potenciální úlohou umělé inteligence v neurologii se zaměřením na diagnostické procesy, plánování léčby a výsledky léčby pacientů. Pojednáváme o různých technologiích AI, včetně strojového učení (ML), hlubokého učení (DL) a zpracování přirozeného jazyka (NLP), a zdůrazňujeme jejich přínos pro tento obor. Článek se rovněž zabývá etickými aspekty a budoucím směřováním AI v neurologii.

Klíčová slova: umělá inteligence, neurologie, strojové učení, neuronové sítě, diagnostika, léčba, rozhraní mozkového počítače, etika.

Introduction

Artificial Intelligence (AI) encompasses a range of computational techniques designed to mimic human cognitive functions (Russell et Norvig, 2021). In neurology, AI is revolutionizing the way clinicians diagnose, treat, and manage neurological disorders (Esteva et al., 2019). This review aims to provide a comprehensive overview of AI's impact on neurology, underscoring the significance of AI-driven innovations in clinical practice.

Úvod

Umělá inteligence (AI) zahrnuje řadu výpočetních technik, jejichž cílem je napodobit lidské kognitivní funkce (Russell et Norvig, 2021). V neurologii přináší AI revoluci ve způsobu, jakým lékaři diagnostikují, léčí a řídí neurologické poruchy (Esteva et al., 2019). Cílem tohoto přehledu je poskytnout ucelený přehled o vlivu AI na neurologii a zdůraznit význam inovací založených na AI v klinické praxi.

AI in Neurological Diagnostics

Machine Learning in Diagnostic Imaging

Machine learning algorithms, particularly convolutional neural networks (CNNs), have demonstrated significant potential in analyzing neuroimaging data. These algorithms can detect subtle changes in imaging that may be indicative of neurological conditions such as Alzheimer's disease, multiple sclerosis, and brain tumors (Litjens et al., 2017). For instance, CNNs have achieved high accuracy in classifying Alzheimer's disease using MRI scans, outperforming traditional diagnostic methods (Guan et al., 2019).

Deep Learning for Pattern Recognition

Deep learning, a subset of machine learning, excels in recognizing complex patterns in large datasets. In neurology, deep learning models have been used to predict the onset of epileptic seizures by analyzing electroencephalogram (EEG) da-

ta (Kuhlmann et al., 2018). These models not only enhance diagnostic accuracy but also enable early intervention, potentially improving patient outcomes.

Natural Language Processing in Clinical Documentation

Natural Language Processing (NLP) is increasingly used to analyze unstructured clinical notes and patient records. By extracting relevant information from these documents, NLP algorithms can identify patterns and correlations that might be missed by human clinicians (Jackson et al., 2019). This capability is particularly valuable in diagnosing rare neurological disorders, where clinical documentation often contains crucial yet obscure details (Wagner et al., 2019).

Umělá inteligence v neurologické diagnostice

Strojové učení v zobrazovací diagnostice

Algoritmy strojového učení, zejména konvoluční neuronové sítě (CNN), prokázaly významný potenciál při analýze neurozobrazovacích dat. Tyto algoritmy mohou odhalit jemné změny v zobrazování, které mohou svědčit o neurologických onemocněních, jako je Alzheimerova choroba, roztroušená skleróza a nádory mozku (Litjens et al., 2017). CNN například dosáhly vysoké přesnosti při klasifikaci Alzheimerovy choroby pomocí snímků magnetické rezonance, čímž překonaly tradiční diagnostické metody (Guan et al., 2019).

Hluboké učení pro rozpoznávání vzorů

Hluboké učení, podmnožina strojového učení, vyniká v rozpoznávání složitých vzorů ve velkých souborech dat. V neurologii byly modely hlubokého učení použity k předvídání nástupu epileptických záchvatů na základě analýzy dat elektroencefalogramu (EEG) (Kuhlmann et al., 2018). Tyto modely nejen zvyšují diagnostickou přesnost, ale také umožňují včasnou intervenci, což potenciálně zlepšuje výsledky léčby pacientů.

Zpracování přirozeného jazyka v klinické dokumentaci

Zpracování přirozeného jazyka (Natural Language Processing, NLP) se stále častěji používá k analýze nestrukturovaných klinických poznámek a záznamů o pacientech. Díky extrakci relevantních informací z těchto dokumentů mohou algoritmy NLP identifikovat vzorce a korelace, které by lidským lékařům mohly uniknout (Jackson et al., 2019). Tato schopnost je obzvláště cenná při diagnostice vzácných neurologických onemocnění, kde klinická dokumentace často obsahuje zásadní, avšak nejasné detaily (Wagner et al., 2019).

AI in Treatment Planning and Management

Personalized Treatment Plans

AI has the potential to revolutionize treatment planning by enabling personalized medicine. Machine learning models can analyze a patient's genetic, clinical, and lifestyle data to recommend tailored treatment plans. For example, AI-driven platforms have been developed to personalize medication regimens for patients with Parkinson's disease, optimizing dosage and minimizing side effects (Ríos-Rincón et al., 2018).

AI in Surgical Planning

Robotic surgery assisted by AI algorithms is becoming more prevalent in neurology. These systems provide enhanced precision and control during neurosurgical procedures, reducing the risk of complications (Gong et al., 2019). AI can also assist in preoperative planning by simulating surgical outcomes based on patient-specific data, thus improving surgical success rates (Li et al., 2020).

Remote Monitoring and Telehealth

The integration of AI with telehealth platforms allows for continuous remote monitoring of patients with chronic neurological conditions. Wearable devices equipped

with AI algorithms can track symptoms and vital signs in real-time, alerting clinicians to any significant changes (Kaufmann et al., 2020). This capability is particularly beneficial for managing conditions like epilepsy and multiple sclerosis, where continuous monitoring can prevent acute exacerbations.

Umělá inteligence v plánování a řízení léčby

Personalizované plány léčby

Umělá inteligence má potenciál revolučně změnit plánování léčby tím, že umožní personalizovanou medicínu. Modely strojového učení mohou analyzovat genetické údaje, klinické údaje a údaje o životním stylu pacienta a doporučovat léčebné plány na míru. Byly například vyvinuty platformy řízené umělou inteligencí, které personalizují léčebné režimy pro pacienty s Parkinsonovou chorobou, optimalizují dávkování a minimalizují vedlejší účinky (Ríos-Rincón et al., 2018).

Umělá inteligence v plánování chirurgických zákroků

V neurologii se stále více prosazují robotické operace s asistencí algoritmů AI. Tyto systémy zajišťují větší přesnost a kontrolu během neurochirurgických zákroků a snižují riziko komplikací (Gong et al., 2019). Umělá inteligence může také pomáhat při předoperačním plánování tím, že simuluje výsledky operace na základě údajů o konkrétním pacientovi, čímž zvyšuje úspěšnost chirurgických zákroků (Li et al., 2020).

Vzdálené monitorování a telemedicína

Integrace AI s telemedicínskými platformami umožňuje nepřetržité vzdálené sledování pacientů s chronickými neurologickými stavy. Nositelná zařízení vybavená algoritmy AI mohou sledovat symptomy a životní funkce v reálném čase a upozorňovat lékaře na jakékoli významné změny (Kaufmann et al., 2020). Tato schopnost je zvláště přínosná pro léčbu stavů, jako je epilepsie a roztroušená skleróza, kde ne-

přetržité sledování může zabránit akutním exacerbacím.

AI in Predictive Analytics and Risk Assessment

Predictive Models for Disease Progression

Predictive analytics, powered by machine learning, can forecast disease progression in neurological disorders. These models use historical patient data to predict future health outcomes, enabling proactive management of conditions like amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Huntington's disease (Wong et al., 2021). Early predictions allow for timely interventions, potentially slowing disease progression and improving quality of life.

Risk Stratification

AI algorithms can stratify patients based on their risk of developing certain neurological conditions. For example, machine learning models have been used to identify individuals at high risk of stroke by analyzing demographic, clinical, and lifestyle factors (Bashiri et al., 2020). Risk stratification enables targeted prevention strategies, reducing the incidence of neurological diseases in at-risk populations.

Umělá inteligence v prediktivní analýze a hodnocení rizik

Prediktivní modely pro progresi onemocnění

Prediktivní analytika založená na strojovém učení může předpovídat progresi onemocnění u neurologických poruch. Tyto modely využívají historické údaje o pacientech k předvídání budoucích zdravotních výsledků, což umožňuje proaktivní léčbu onemocnění, jako je amyotrofická laterální skleróza a Huntingtonova choroba (Wong et al., 2021). Včasné předpovědi umožňují včasné zásahy, které potenciálně zpomalují progresi onemocnění a zlepšují kvalitu života.

Stratifikace rizika

Algoritmy umělé inteligence mohou stratifikovat pacienty na základě rizika vzniku určitých neurologických onemocnění. Modely strojového učení byly například použity k identifikaci osob s vysokým rizikem cévní mozkové příhody na základě analýzy demografických a klinických faktorů a faktorů životního stylu (Bashiri et al., 2020). Stratifikace rizika umožňuje cílenou preventivní strategii, která snižuje výskyt neurologických onemocnění u rizikových skupin obyvatel.

Ethical Considerations

Bias and Fairness

AI systems can inadvertently perpetuate biases present in training data, leading to unfair outcomes for certain patient groups (Char et al., 2018). Ensuring fairness and equity in AI-driven healthcare requires careful consideration of training data sources and algorithmic transparency. Strategies to mitigate bias include diverse and representative training datasets and ongoing monitoring of AI system performance (Obermeyer et al., 2019).

Privacy and Data Security

The use of AI in neurology involves handling vast amounts of sensitive patient data. Protecting patient privacy and ensuring data security are paramount concerns (Parikh et al., 2019). Implementing robust data encryption, secure storage solutions, and strict access controls are essential to maintaining patient trust and complying with regulatory standards such as GDPR and HIPAA (Duch-Brown et al., 2017).

Accountability and Clinical Decision-Making

The integration of AI into clinical decision-making raises questions about accountability. It is crucial to delineate the roles of AI systems and human clinicians in patient care to ensure that ultimate responsibility remains with healthcare professionals (Topol, 2019). Establishing clear guidelines

and regulatory frameworks can help navigate these challenges, promoting the safe and effective use of AI in neurology (Amann et al., 2020).

Etické aspekty

Předpojatost a spravedlnost

Systémy umělé inteligence mohou neúmyslně udržovat předsudky přítomné v tréninkových datech, což vede k nespravedlivým výsledkům pro určité skupiny pacientů (Char et al., 2018). Zajištění spravedlnosti a rovnosti ve zdravotnictví založeném na AI vyžaduje pečlivé zvážení zdrojů tréninkových dat a transparentnosti algoritmů. Strategie pro zmírnění zkreslení zahrnují různorodé a reprezentativní soubory tréninkových dat a průběžné monitorování výkonnosti systému AI (Obermeyer et al., 2019).

Ochrana soukromí a zabezpečení dat

Využití AI v neurologii zahrnuje nakládání s obrovským množstvím citlivých údajů o pacientech. Ochrana soukromí pacientů a zajištění bezpečnosti dat jsou prvořadým problémem (Parikh et al., 2019). Zavedení spolehlivého šifrování dat, bezpečných řešení pro ukládání dat a přísné kontroly přístupu jsou nezbytné pro zachování důvěry pacientů a dodržování regulačních norem, jako je General Data Protection Regulation (GDPR) a Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) (Duch-Brown et al., 2017).

Odpovědnost a klinické rozhodování

Integrace umělé inteligence do klinického rozhodování vyvolává otázky týkající se odpovědnosti. Je nezbytné vymezit role systémů AI a lidských klinických pracovníků v péči o pacienty, aby bylo zajištěno, že konečná odpovědnost zůstane na zdravotnických pracovnících (Topol, 2019). Zavedení jasných pokynů a regulačních rámců může pomoci tyto výzvy zvládnout a podpořit bezpečné a účinné využívání AI v neurologii (Amann et al., 2020).

Future Directions

Advances in AI Algorithms

Continued advancements in AI algorithms will further enhance their capabilities in neurology. The development of more sophisticated models, such as reinforcement learning and generative adversarial networks (GANs), holds promise for improving diagnostic accuracy and treatment efficacy (Silver et al., 2016). Ongoing research into explainable AI aims to make these models more transparent and interpretable, fostering greater clinician trust and adoption (Samek et al., 2017).

Integration with Emerging Technologies

AI's integration with other emerging technologies, such as wearable devices, Internet of Things (IoT), and blockchain, will expand its applications in neurology. Wearable devices equipped with AI can provide continuous, real-time monitoring of neurological patients, while blockchain can enhance data security and interoperability (Zhang et al., 2018). These synergistic technologies will drive innovations in patient care and clinical research.

AI in Neurorehabilitation

AI-driven neurorehabilitation programs are showing promise in improving outcomes for patients with neurological injuries and disorders. Virtual reality (VR) and augmented reality (AR) platforms, combined with AI, offer immersive rehabilitation experiences tailored to individual patient needs (Levin et al., 2015). These technologies can accelerate recovery and improve the quality of life for patients with conditions such as stroke and traumatic brain injury.

Budoucí směry

Pokroky v algoritmech umělé inteligence

Pokračující pokrok v algoritmech umělé inteligence bude dále rozšiřovat jejich možnosti v neurologii. Vývoj sofistikovanějších

modelů, jako je posilovací učení a generativní adverzní sítě (GAN), je příslibem pro zlepšení diagnostické přesnosti a účinnosti léčby (Silver et al., 2016). Probíhající výzkum vysvětlitelné umělé inteligence má za cíl učinit tyto modely transparentnějšími a interpretovatelnějšími, což podpoří větší důvěru lékařů a jejich přijetí (Samek et al., 2017).

Integrace s novými technologiemi

Integrace AI s dalšími nově vznikajícími technologiemi, jako jsou nositelná zařízení, Internet of Things (internet věcí; IoT) a blockchain, rozšíří její využití v neurologii. Nositelná zařízení vybavená AI mohou zajistit nepřetržité monitorování neurologických pacientů v reálném čase, zatímco blockchain může zvýšit bezpečnost a interoperabilitu dat (Zhang et al., 2018). Tyto synergické technologie budou hnacím motorem inovací v péči o pacienty a klinickém výzkumu.

AI v neurorehabilitaci

Programy neurorehabilitace řízené umělou inteligencí se ukazují jako slibné při zlepšování výsledků u pacientů s neurologickými poraněními a poruchami. Platformy virtuální reality (VR) a rozšířené reality (AR) v kombinaci s AI nabízejí pohlcující rehabilitační zážitky přizpůsobené individuálním potřebám pacienta (Levin et al., 2015). Tyto technologie mohou urychlit zotavení a zlepšit kvalitu života pacientů s onemocněními, jako je mrtvice a traumatické poranění mozku.

Conclusion

AI is poised to transform neurology by enhancing diagnostic accuracy, personalizing treatment plans, and improving patient outcomes. While significant advancements have been made, challenges such as bias, privacy, and accountability must be addressed to fully realize AI's potential in this field. Continued research, interdisciplinary collaboration, and robust regulatory frameworks will be crucial in shaping the future of AI in neurology, ultimately benefiting patients and healthcare systems worldwide.

Závěr

Umělá inteligence je připravena změnit neurologii tím, že zvýší přesnost diagnostiky, personalizuje léčebné plány a zlepší výsledky léčby pacientů. Přestože bylo

dosaženo významného pokroku, je třeba vyřešit problémy, jako je zaujatost, ochrana soukromí a odpovědnost, aby se potenciál AI v této oblasti plně využil. Pokračující výzkum, mezioborová spolupráce a robustní

regulační rámce budou mít zásadní význam pro utváření budoucnosti AI v neurologii, což v konečném důsledku přinese prospěch pacientům a systémům zdravotní péče po celém světě.

REFERENCES / LITERATURA

1. Russell S, Norvig P. Artificial Intelligence: A Modern Approach. Pearson. 2021.
2. Esteva A, Robicquet A, Ramsundar B, et al. A guide to deep learning in healthcare. *Nature Medicine*. 2019;25(1):24-29.
3. Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, et al. A survey on deep learning in medical image analysis. *Medical Image Analysis*. 2017;42:60-88.
4. * Guan H, Liu M, Zhang D. Deep learning-based Alzheimer's disease classification using cortical and subcortical features. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2019;27(10):1941-1952.
5. Kuhlmann L, Lehnertz K, Richardson MP, et al. Seizure

- prediction – ready for a new era. *Nature Reviews Neurology*. 2018;14(10):618-630.
6. * Jackson RG, Patel R, Jayatileke N, et al. Natural language processing to extract symptoms of severe mental illness from clinical text: A comparison of machine learning and rule-based algorithms. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2019;26(1):40-49.
7. * Wagner M, Klauer T, Stacey B, et al. The role of natural language processing in data analysis and clinical decision support. *Studies in Health Technology and Informatics*. 2019;262:320-329.
8. * Rios-Rincón AM, Pereira M, Crespo MC, et al. Development of a decision support system to optimize medica-

- tion therapy in Parkinson's disease. *Journal of Medical Systems*. 2018;42(3):51.
 9. * Gong H, Chen Y, Zhang J. Robotic surgery: History, present, and future. *Journal of Robotics*. 2019:1-14.
 10. * Li S, Ma Y, Luo X, et al. Artificial intelligence in neurosurgery: Current applications and future directions. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:789.
 11. Kaufmann T, van der Meer D, Doan NT, et al. Common brain disorders are associated with heritable patterns of apparent aging of the brain. *Nat Neurosci*. 2019;22(10):1617-1623.
- * takto označené reference nebyly autorem dohledány a pravděpodobně neexistují

Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Uspořádali jsme **1 140 kongresů a seminářů**



Při **on-line** vzdělávání jsme zaregistrovali **31 960 lékařů**



Počet **zobrazení** webových stránek našich časopisů je **959 120** za měsíc



Nevěnujeme se jen práci. V Solenu se narodilo **45 dětí**



V našich časopisech jsme vydali **16 523 odborných článků**



Modifikovatelné rizikové faktory demence

RNDr. Mgr. Kateřina Veverová, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Julie Martínková Nováková¹, MUDr. Juraj Sečník, Ph.D.¹,
MUDr. Jakub Šteiner¹, MUDr. Simona Karamazovová¹, Mgr. Zuzana Chmátalová, Ph.D.³, MUDr. Ondřej Lerch, Ph.D.¹

¹Neurologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

²Katedra psychologie Filozofické fakulty Univerzity Karlovy, Praha

³Ústav lékařské chemie a klinické biochemie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Počet případů demence celosvětově narůstá. Na světě trpí demencí více než 55 milionů lidí a podle odhadů světové zdravotnické organizace se toto číslo může v příštích 30 letech více než zdvojnásobit. Demence tedy představuje globální zdravotní výzvu. Report komise časopisu Lancet (2024) identifikoval 14 modifikovatelných rizikových faktorů, jejichž eliminací by bylo možné předejít až 45 % případů demence. Mezi klíčové faktory patří nízké vzdělání, ztráta sluchu, vysoký LDL cholesterol, deprese, traumatické poranění mozku, nedostatečná fyzická aktivita, diabetes, kouření, hypertenze, obezita, nadměrná konzumace alkoholu, sociální izolace, znečištěné ovzduší a neléčená ztráta zraku. Význam jednotlivých rizikových faktorů se mění v průběhu života, ale jejich včasné ovlivnění může významně snížit riziko rozvoje demence. Identifikace a cílená intervence modifikovatelných rizikových faktorů by měla být prioritou jak v individuální klinické praxi, tak na úrovni veřejného zdravotnictví.

Klíčová slova: demence, kognitivní porucha, modifikovatelné rizikové faktory, prevence.

Modifiable risk factors for dementia

The number of dementia cases is increasing globally. Currently, more than 55 million people worldwide are living with dementia, and according to the World Health Organization, this number is expected to more than double in the next 30 years. Dementia thus represents a significant global health challenge. The 2024 Lancet Commission report identified 14 modifiable risk factors, the elimination of which could potentially prevent up to 45 % of dementia cases. These key risk factors include low education, hearing loss, high LDL cholesterol, depression, traumatic brain injury, physical inactivity, diabetes, smoking, hypertension, obesity, excessive alcohol consumption, social isolation, air pollution, and untreated vision loss. The relevance of individual risk factors varies across the lifespan; however, early intervention can significantly reduce the risk of developing dementia. The identification and targeted intervention of modifiable risk factors should be a priority in both individual clinical practice and public health strategies.

Key words: cognitive impairment, dementia, modifiable risk factors, prevention.

Úvod

Demence je klinický syndrom charakterizovaný výrazným narušením kognitivních funkcí, chování a prožívání, vedoucí ke ztrátě soběstačnosti. Syndrom demence může tedy být způsoben řadou heterogenních procesů. Nejčastější příčinou syndromu demence jsou neurodegenerativní onemocnění, přičemž

Alzheimerova nemoc (AN) představuje přibližně 60–70 % případů (Knopman et al., 2021). Zbývajících 40 % pak zahrnuje ostatní neurodegenerace, cévní postižení, metabolické a toxické poškození mozku.

Společným znakem neurodegenerativních onemocnění je kaskáda procesů, která začíná akumulací patologických proteinů

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(2):163-168

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.040>

Článek přijat redakcí: 14. 2. 2025

Článek přijat k publikaci: 14. 4. 2025

RNDr. Kateřina Veverová, Ph.D.

katerina.veverova@lfmotol.cuni.cz

v neuronech, jejich patologických agregátů, které narušují buněčnou homeostázu, následně vedou k odumírání neuronů, atrofii mozkové tkáně a nakonec ke klinickým projevům.

Současná léčba neurodegenerativních onemocnění, včetně recentně schválených monoklonálních protilátek u AN, lecanemab v USA a Evropě (van Dyck et al., 2023) a donanemab v USA a Velké Británii (Sims et al., 2023) dokáže sice zpomalit, ale ne zastavit průběh onemocnění. Zároveň umožňuje cílit pouze na klinické stadium nemoci. Je ale známo, že první neuropatologické změny předcházejí klinickému stadiu o 15 až 25 let (Villemagne et al., 2013). U AN se symptomatická fáze rozvine průměrně v 70–75 letech, což znamená, že již po 45. roce života může docházet k patofyziologickým změnám v mozku (Fang et al., 2025).

Prevalence demence

Prospektivní kohortová studie publikovaná na začátku roku 2025 vypočítala, že lidé nad 55 let mají 42% riziko, že rozvinou během života syndrom demence. Toto riziko je výraznější u žen (48 % vs. 35 % u mužů), lidí s černou barvou pleti (44 % vs. 41 %) a nositelů hlavního rizikového genetického polymorfismu pro APOE E4 (45–60 %). Jedinci s jednou rizikovou alelou, mají riziko rozvoje syndromu demence 48 %, jedinci se dvěma rizikovými alelami dokonce 59 % (Fang et al., 2025). Přesto, že přítomnost amyloidové patologie je u nositelů dvou alel APOE E4 téměř stoprocentní, neznamená to, že se u pacienta vždy rozvine klinická symptomatika (Fortea et al., 2024). To je zcela zásadní z hlediska prevence kognitivní poruchy. Ukazuje se, že přítomnost neuropatologických změn v mozku je velmi častá, i u jedinců, kteří nemají kognitivní obtíže. Neuropatologická studie na mozcích lidí starších 80 let identifikovala, u těch, kteří měli patologické změny, izolovanou patologii pouze u 9 % pacientů, u ostatních 91 % byly přítomny dva nebo více typů neuropatologických změn (amyloidové plaky, neurofibrilární tangles, TDP-43, Lewyho tělíska). Přesto pouze část účastníků trpěla syndromem demence (47–66 %). Přímou úměru mezi neuropatologickou náloží a přítomností demence se nepodařilo prokázat dokonce ani u jedinců, u kterých bylo přítomno 5 ze 6 studovaných patologií, přestože výskyt demence v této

skupině byl vysoký (93 %) (Nichols et al., 2023). Z toho vyplývá, že na rozvoj syndromu demence se podílí další faktory.

Možnosti prevence

Nejnovější zpráva *Lancet Commission* (2024) identifikovala 14 modifikovatelných rizikových faktorů demence, jejichž eliminací by bylo možné předejít až 45 % případů (Livingston et al., 2024). Rizikové faktory se liší podle životních období, ve kterých je možné je ovlivnit – mladý věk (< 45 let), střední věk (45–65 let) a vyšší věk (> 65 let). Jiné studie poukazují na opomíjení mladých dospělých v tématu prevence demence. Mladí dospělí jsou definováni jako věková skupina 18–39 let, což je klíčové období pro osvojení životních návyků, které hrají zásadní roli v prevenci kognitivních poruch v pozdějším věku. Přestože neexistují longitudinální studie kvantifikující rizikové faktory v této populaci, je důležité na mladé dospělé myslet při tvorbě preventivních strategií a doporučení (Farina et al., 2024). Intervence zaměřené na modifikovatelné rizikové faktory by mohly do významné míry snížit socioekonomickou zátěž společnosti, která se bez kauzální léčby předpokládá. V přehledovém článku představujeme 14 modifikovatelných rizikových faktorů demence dle *Lancet Commission* (2024) a diskutujeme další modifikovatelné rizikové faktory, které byly identifikovány jinými autory.

Modifikovatelné rizikové faktory demence

Mladý věk

V mladém věku identifikovala *Lancet commission* pouze jeden hlavní modifikovatelný rizikový faktor pro rozvoj syndromu demence, a tím je nízký stupeň dosaženého vzdělání. Pokud člověk absolvoval pouze základní školu, je jeho riziko rozvoje demence o 60 % vyšší než u lidí s vysokoškolským vzděláním. Vyšší vzdělání přispívá ke tvorbě větší kognitivní rezervy, tedy schopnosti mozku kompenzovat neurodegenerativní procesy a oddálit tak nástup kognitivní poruchy. Zajímavé je, že i lidé s kognitivně méně stimulujícím zaměstnáním ale dosaženým vysokoškolským vzděláním, mají až o 7 % nižší riziko rozvoje demence oproti osobám s kognitivně

náročným povoláním, ale pouze základním vzděláním (Kivimäki et al., 2021). To naznačuje, že vzdělání samotné přispívá ke tvorbě tzv. **kognitivní rezervy**, která zvyšuje schopnost mozku kompenzovat patologické změny skrze biologické procesy, jako jsou efektivnější reparační mechanismy. Nicméně jsou diskutovány i další rizikové faktory v mladé dospělosti, které přímo ovlivňují zdraví mozku a vedou k osvojení preventivních strategií, které snižují přítomnost rizikových faktorů ve středním věku. Jedním z nich je obezita. U mladých dospělých ve věku 20–49 let zvyšuje obezita (BMI > 30) pravděpodobnost rozvoje demence až 2,5× ve srovnání s lidmi s optimální váhou (BMI < 25) (Zeki Al Hazzouri et al., 2021). Předpokládá se, že obezita vede k systémovému zánětu skrze zvýšené množství volných mastných kyselin, způsobuje lokální zánět a synaptickou přestavbu v hypotalamu, což v konečném důsledku vede k narušení dalších oblastí mozku a poruchám kognitivních funkcí (Miller et Spencer, 2014).

Střední věk

Ve středním věku bylo identifikováno deset rizikových modifikovatelných faktorů demence, jejichž celkový podíl na populační atributivní frakci tvoří 35 %. To znamená, že optimalizací těchto faktorů bychom mohli dosáhnout prevence až 35 % všech případů demence.

Překvapivě jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů pro rozvoj demence ve středním věku je **ztráta sluchu**. Zvýšení sluchového prahu nad 25 dB je spojeno se 40% nárůstem rizika rozvoje demence (Livingston et al., 2024). Navíc každé další zhoršení sluchu o 10 dB zvyšuje riziko rozvoje demence o 16 % (Yu et al., 2024). Naopak kompenzace ztráty sluchu pomocí naslouchátek se ukázala jako protektivní faktor – systematický přehled a metaanalýza zahrnující více než 120 000 lidí prokázaly, že užívání naslouchátek snižuje riziko kognitivní poruchy a syndromu demence o 20 % (Yeo et al., 2023). Mechanismus ztráty sluchu zahrnuje nejen psychosociální faktory, jako je vyšší sociální izolace a snížení kognitivní stimulace, což vede k nižší tvorbě kognitivní rezervy, ale i přímé spojení mezi stimulací sluchového kortexu a mediálně temporálními strukturami mozku, které jsou primárně

postiženy u AN (Griffiths et al., 2020). Dalším důležitým atributem v prevenci demence je **cerebrovaskulární zdraví**. Mezi faktory, které bychom mohli zahrnout do této oblasti, patří vysoký LDL cholesterol, diabetes, hypertenze, obezita nebo kouření. Každý z těchto faktorů samostatně ovlivňuje riziko rozvoje demence, je tedy „očistěn“ o efekt společně se vyskytujícími faktory (Tab. 1). Optimalizace cévního zdraví a dosažení „ideálního statusu cerebrovaskulárního zdraví“ má ale protektivní efekt přesahující vliv jednotlivých faktorů – vede k další redukcii rizika rozvoje demence až o 16 %. To platí jak pro riziko vaskulární demence (o 50 %), tak pro AN (o 15 %) (Lloyd-Jones et al., 2010). Ideální cerebrovaskulární status zahrnuje abstinenci kouření, BMI mezi 18–25, pravidelnou fyzickou aktivitu, vyváženou zdravou stravu, nepřítomnost dyslipidemie, hypertenze či diabetu (Lloyd-Jones et al., 2010). **Deprese** ve středním věku zvyšuje riziko rozvoje syndromu demence až dvojnásobně (Livingston et al., 2024). Přestože přítomnost deprese zvyšuje riziko i ve starším věku, není jasné, jaký je směr tohoto vztahu. Přítomnost deprese ve vyšším věku může být časným markerem neurodegenerace, protože souvisí s patofyziologickými změnami v preklinickém stadiu (Matuskova et al., 2021). Ve středním věku se předpokládá, že dlouhodobě zvýšená aktivace hypothalamo-hypofyzární osy a nadprodukce kortizolu způsobená depresí vedou k hipokampální atrofii a zánětlivé aktivitě v centrální nervové soustavě, což podporuje neurodegenerativní procesy. Deprese je také spojena s vyšší sociální izolací, sníženou péčí o sebe sama a s tím související nedostatečnou tvorbou a udržováním kognitivní rezervy (Livingston et al., 2024). Přestože některé starší studie tento vztah neprokázaly (Becker et al., 2009; Lindsay et al., 2002), je důležité při hodnocení psychosociálních faktorů vzít v úvahu rozdílnou metodologii zahrnutých studií, kde definice klinické deprese je často zaměřována se zvýšenou depresivní symptomatikou, která patofyziologicky může odrážet jiné mechanismy. Z hlediska léčby klinické deprese se ukázalo, že užívání antidepresiv, psychoterapie nebo kombinace obého, snižuje riziko demence až o 30 % (Yang et al., 2023).

Traumatické poranění mozku (TBI; z angl. traumatic brain injury) zvyšuje riziko

Tab. 1. (Miller & Spencer, 2014) Populační atributivní frakce potenciálně modifikovatelných faktorů demence (převzato a upraveno dle Livingstone et al., 2024)

Životní období	Rizikový faktor	RR	PAF	Doporučení
Mladý věk	Nízké vzdělání	1,6	5 %	Zajistit kvalitní vzdělávání pro všechny a motivovat lidi ke kognitivně stimulujícím aktivitám ve středním věku pro ochranu kognice.
Střední věk	Ztráta sluchu/ nedoslýchavost	1,4	7 %	Zajistit dostupnost naslouchátek pro lidi s nedoslýchavostí a snížit expozici hlučnému prostředí.
	Vysoký LDL cholesterol	1,3	7 %	Diagnostikovat a léčit zvýšené hladiny LDL cholesterolu od středního věku.
	Deprese	2,2	3 %	Zajistit efektivní léčbu deprese prostřednictvím farmakoterapie i psychoterapie.
	Traumatické poranění mozku	1,7	2 %	Podporovat používání přileb a ochrany hlavy při kontaktních sportech a jízdě na kole.
	Nedostatek fyzické aktivity	1,2	2 %	Podporovat pravidelnou fyzickou aktivitu.
	Diabetes	1,7	2 %	Pravidelně monitorovat glykemii, včas a adekvátně léčit diabetes.
	Kouření	1,3	2 %	Snižovat míru kouření prostřednictvím osvěty, cenové regulace a zákazu kouření na veřejných místech a zajistit dostupnost odborného poradenství pro odvykání kouření.
	Hypertenze	1,2	2 %	Předcházet nebo snižovat hypertenzi a udržovat systolický krevní tlak na úrovni 130 mm Hg nebo méně od 40 let.
	Obezita	1,3	1 %	Udržovat zdravou tělesnou hmotnost a co nejdříve léčit obezitu, což také napomáhá předcházet diabetu.
Vyšší věk	Nadměrná konzumace alkoholu	1,2	1 %	Snižovat nadměrnou konzumaci alkoholu prostřednictvím cenové regulace a zvýšení povědomí o rizicích nadměrného pití.
	Sociální izolace	1,6	5 %	Upřednostňovat věkově přívětivé a podpůrné komunitní prostředí a bydlení a snižovat sociální izolaci podporou účasti na společenských aktivitách.
	Znečištěné ovzduší	1,1	3 %	Snižovat expozici znečištění ovzduší.
	Ztráta zraku	1,5	2 %	Zajistit dostupnost screeningových a léčebných programů pro osoby se zrakovým postižením.

RR – relativní riziko; PAF – populační atributivní frakce

rozvoje demence až o 70 %. Studie na toto téma jsou velice heterogenní, obvykle zahrnují jak jedno vážné TBI, tak častější mírné poranění mozku – mozkovou komocí (mTBI; mild TBI), např. opakované údery do hlavy během kontaktních sportů (Livingston et al., 2024). Lidé s anamnézou TBI mají výraznější kortikální atrofii, vyšší nálož beta-amyloidu a kognitivní deficit nastupuje průměrně o 3–4 roky dříve ve srovnání s lidmi bez TBI (Mohamed et al., 2022; Schaffert et al., 2018). TBI pravděpodobně přispívá k neurodegeneraci prostřednictvím několika neuropatologických mechanismů zahrnujících difuzní axonální poranění, které podporuje časnou akumulaci patologických proteinů a aktivaci mikroglie a tím odumírání neuronů (Graham et Sharp, 2019). Poranění mozku také vyčerpává mozkovou kapacitu a zhoršuje tak schopnost odolávat dalším negativním vlivům, jako je neurodegenerace. Nedostatečná fyzická ak-

tivita je definována jako méně než 150 minut středně náročné fyzické aerobní aktivity za týden. **Nedostatečná fyzická aktivita** zvyšuje pravděpodobnost rozvoje demence až o 20 % (Livingston et al., 2024). Pravidelná fyzická aktivita snižuje výskyt mírné kognitivní poruchy i demence a oddaluje nástup kognitivního deficitu u jedinců s již přítomnými neuropatologickými změnami (Iso-Markku et al., 2022). Protektivních vlivů fyzické aktivity se zvažuje několik. Jednak přímo podporuje neurogenезi a synaptogenезi skrze zvýšenou produkci z mozku odvozeného neurotrofického faktoru (BDNF; brain-derived neurotrophic factor), ale také zvyšuje průtok krve, čímž podporuje přísun kyslíku a esenciálních živin a snižuje oxidativní stres a zánětlivou aktivitu. Zároveň pozitivně ovlivňuje riziko výskytu a vývoj rizikových faktorů, zejména těch ovlivňujících cerebrovaskulární zdraví, mezi které může zahrnout diabetes, hypertenzi, zvýšený

LDL cholesterol nebo obezitu (Huuha et al., 2022). Dalším významným faktorem je **nadměrná konzumace alkoholu**, která zvyšuje riziko demence o 20 %. Riziková hranice je 21 standardních jednotek alkoholu (1 jednotka = 10 ml ethanolu) týdně, což odpovídá přibližně 9 sklenicím vína nebo piva. Ze studií nicméně vyplývá, že již konzumace 10 jednotek (= 7 sklenic vína/piva) vede k měřitelné atrofii šedé hmoty mozku (Daviet et al., 2022). Vzhledem k tomu, že etanol je chemická sloučenina s přímým toxickým účinkem na buňky lidského organismu a také látka, která nepřímo při detoxifikaci ovlivňuje intermediaální metabolismus a celou řadu dalších biochemických pochodů, nelze jednoznačně říci, zda vůbec existuje nějaká pro lidské zdraví bezpečná dávka alkoholu (Ma et al., 2021).

Vyšší věk

Ve věku nad 65 let je nejvýznamnějším rizikovým faktorem **sociální izolace** a s touto související pocit osamělosti. Osamělí lidé mají až o 60 % zvýšené riziko demence ve srovnání s jedinci udržujícími pravidelné a kvalitní sociální vztahy (Livingston et al., 2024). Longitudinální kohortové studie ukazují, že riziko je vyšší zejména u osob, které žijí o samotě, neudržují pravidelný kontakt s rodinou či přáteli a neúčastní se skupinových aktivit. Mechanismy této vazby zahrnují sníženou kognitivní stimulaci, vyšší hladiny stresu a prozánětlivých markerů, jakož i pokles objemu šedé hmoty v mozkových oblastech klíčových pro kognitivní funkce. Stejně jako je v mladém věku důležité budování kognitivní rezervy, ve stáří je zásadní udržování a rozvíjení sociálních kontaktů. Intervence zaměřené na zvýšení sociálního kontaktu ale přinášejí smíšené výsledky – zatímco některé studie naznačují pozitivní dopad na kognici, jiné neprokázaly signifikantní změny (Sommerlad et al., 2023). Zůstává tedy otázkou, zda je sociální izolace primárním kauzálním faktorem, nebo zda její zvýšení v preklinické fázi demence spíše odráží již probíhající neurodegenerativní změny. V každém případě je z hlediska prevence podpora sociálních vazeb klíčovou součástí strategie pro zdravé stárnutí. Velmi zajímavé zjištění přinesla recentní metaanalýza, která poukázala na protektivní vliv častějšího používání digitálních technologií – ty mohou

do jisté míry kompenzovat sociální izolaci či osamělost. Ukázala, že pravidelné užívání digitálních technologií, jako jsou počítače, chytré telefony, internet, e-mail nebo sociální sítě, bylo u osob starších 68 let spojeno s až o 58% nižší pravděpodobností rozvoje demence či mírné kognitivní poruchy – a to i po zohlednění faktorů, jako je socioekonomický status, demografické charakteristiky, celkový zdravotní stav a kognitivní rezerva (Benge et Scullin, 2025). Mezi další rizikové faktory patří nedidiagnostikovaná a neléčená **ztráta zraku** ve vyšším věku. Metaanalýza 14 prospektivních studií zahrnující více než 6 milionů starších dospělých bez demence na počátku sledování ukázala, že ztráta zraku byla spojena se zvýšeným relativním rizikem vzniku demence až o 50 % (Livingston et al., 2024). Některá oční onemocnění, jako jsou katarakta (17 % vyšší riziko) a diabetická retinopatie (34 %), vykazovala zvýšené riziko demence, zatímco glaukom a věkem podmíněná makulární degenerace nikoli. Některé studie naznačují, že chirurgická léčba katarakty může snížit riziko demence až o 29 %, ačkoli jiné studie nenalezly signifikantní rozdíl mezi operovanými a kontrolní skupinou. Mechanismy této souvislosti mohou zahrnovat základní onemocnění, jako je diabetes, přímý dopad zrakové deprivace nebo sdílené neuropatologické procesy mezi retinou a mozkem. Studie ukázaly, že vyšší závažnost ztráty zraku je spojena s vyšším rizikem demence, což podporuje hypotézu buď kauzálního vztahu, nebo efektu závislého na dávce. Současně se ukazuje, že i samotné prostředí, ve kterém žijeme, má vliv na riziko demence. **Znečištěné ovzduší** je významný modifikovatelný faktor demence, zvyšující riziko o 10 %. Klíčovou roli hraje expozice drobným částicím (s průměrem $\leq 2,5 \mu\text{m}$ a $\leq 10 \mu\text{m}$), vznikajícím při spalování dřeva nebo z výfukových plynů z automobilů, a oxidu uhelnatému, který vzniká při nedokonalém spalování (Livingston et al., 2024). Vyšší koncentrace těchto drobných částic ve vzduchu vede k vyššímu výskytu mírné kognitivní poruchy i demence, přičemž negativní dopady jsou výraznější u jedinců s kardiovaskulárními komorbiditami (Cohen et al., 2017). Naopak zlepšení kvality ovzduší bylo spojeno se snížením incidence demence až o 20 %, jak ukázaly kohortové studie z Francie, USA

a Číny (Livingston et al., 2024). Přestože přímá kauzalita je obtížně prokazatelná, víme, že poškození krevních cév v důsledku znečištění ovzduší zvyšuje riziko cerebrovaskulárních onemocnění, což opět zvyšuje riziko demence (Cohen et al., 2017). Zároveň vdechované drobné částice skrze čichovou dráhu mohou vyvolávat zánět nebo oxidativní stres v mozku a přímo tak poškozovat neurony při pobytu ve znečištěném prostředí.

Spánek

V posledních letech se poruchy spánku častěji diskutují jako důležitý rizikový faktor rozvoje demence napříč věkovými kategoriemi. Kratší doba spánku, méně než 6 hodin za noc, zvyšuje riziko rozvoje demence o 20 % u osob ve věku 50 let, a dokonce o 37 % u osob ve věku 60 let, ve srovnání s jedinci, kteří spí denně 7 hodin (Sabia et al., 2021). Podobně narušená kvalita spánku, zahrnující fragmentovaný spánek, nespavost, potíže s usínáním nebo nadměrná denní spavost, je spojována až s 20% nárůstem rizika rozvoje demence (Shi et al., 2018). Významným faktorem je rovněž spánková apnoe, která může zvýšit riziko demence až o třetinu (Guay-Gagnon et al., 2022). Z patofyziologického hlediska je diskutována role glymfatického systému na nedostatečnou eliminaci patologických proteinů v mozku, což podporuje neurodegenerativní procesy. Z těchto důvodů je vhodné zdůrazňovat spánkovou hygienu v preventivních strategiích demence.

Dieta a suplementy

Mezi faktory, které jsou protektivní, patří dieta a suplementy. Vliv stravy na zdraví mozku a prevenci demence je dlouhodobě diskutovaným tématem v prevenci demence jako klíčový faktor životního stylu. Recentní studie prokázaly, že pravidelná konzumace uměle zpracovaných potravin je pro rozvoj demence riziková. Konzumace zpracovaného červeného masa dvakrát týdně zvyšuje riziko rozvoje demence o 13 %, naopak jeho nahrazení jednou porcí ořechů a luštěnin denně snižuje riziko až o 20 % (Li et al., 2025). Neprokázalo se ale, že by ryze vegetariánská nebo veganská dieta byla protektivní (de Crom et al., 2023). Ovšem jako spolehlivě protektivním faktorem ve stravovacích návycích

- ✓ 3x denně 10 mg¹
- ✓ Zlepšuje cerebrální mikrocirkulaci¹
- ✓ Nevyvolává steal-effect¹

VINPOCETINE®
Cavinton
Forte

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

2
kredity

Symptomatická léčba cerebrovaskulárních poruch různého původu¹



Poruchy koncentrace



Tinnitus



Zapomínání

Odkaz na přednášku:



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



Bolest hlavy



Vertigo

Zkrácená informace o přípravcích CAVINTON, CAVINTON FORTE, CAVINTON 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok Složení: jedna tableta obsahuje vinpocetinum 5 mg nebo 10 mg, jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje vinpocetinum 5 mg. **Indikace:** Cavinton, Cavinton Forte: symptomatická léčba cerebrovaskulárních poruch různého původu: ischemická hypoperfuze, různé formy ischemických hypoperfuzních stavů, vaskulární demence. Snížení psychických a neurologických následků poruchy prokrvení mozku. **Cavinton v infuzi:** u dospělých a dospívajících k léčbě následků cirkulačních poruch centrálního nervového systému, k léčbě psychických i neurologických příznaků oběhových poruch CNS (poruch paměti, afázie, apraxie, motorických poruch, závratí, bolestí hlavy atd.), při všech formách akutní i chronické insuficience mozkových cév, v oftalmologii k léčbě vaskulárních poruch chorioidy a sítnice, pro léčbu degenerace makuly a sekundárního glaukomu vyvolaného parciálními trombózami a cévními uzávěry, v otologii k léčbě sluchových poruch vaskulárního nebo toxického (iatrogenního) původu, senzoryneurální ztráty sluchu a závratě labyrintového původu. **Dávkování:** Cavinton, Cavinton Forte: 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. **Cavinton v infuzi:** doporučená úvodní dávka je 20 mg denně (2 ampule se naředí do 500–1000 ml infuzního roztoku). U závažných případů je možné podat na začátku léčby infuzi třikrát denně 10 mg. V případě potřeby je možné denní dávku postupně zvyšovat až na 1 mg/kg tělesné hmotnosti, rozdělené do tří dávek s intervalem 5–6 hodin. Cavinton koncentrát pro infuzní roztok není doporučený pro děti. Způsob podání: infuzní roztok se podává pomalou i.v. infuzí po dobu 2 hodin. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na složky přípravku. Tablety obsahují laktosu. **Cavinton v infuzi:** akutní fáze hemoragického iktu, závažná arytmie, krvácivé stavy a těžká forma ischemické choroby srdeční. **Upozornění:** Cavinton, Cavinton Forte: doporučuje se kontrolovat EKG u nemocných se syndromem prodloužení QT intervalu nebo při současně léčbě přípravky, které mohou prodloužit úsek QT vyvolat. **Cavinton v infuzi:** v přípravku obsažený sorbitol je třeba vzít v úvahu u pacientů s diabetem. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy by tento přípravek neměli užívat. V přípravku obsažený benzylalkohol může způsobit toxické a anafylaktické reakce. **Těhotenství a kojení:** podávání v těhotenství a kojení je kontraindikováno. **Nežádoucí účinky:** Cavinton, Cavinton Forte: 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. **Cavinton v infuzi:** může vyvolat přechodně kardiovaskulární poruchy (mimá hypotenze, tachykardie nebo extrasystoly). **Interakce:** doporučuje se opatrnost při současném podávání vinpocetinu s léky působícími na CNS, s antiarytmiky a při antikoagulační léčbě. **Cavinton v infuzi:** je chemicky inkompatibilní s heparinem, proto se s ním nesmí mísit v jedné injekční stříkačce nebo infuzní soupravě, ani se vinpocetin nesmí injekčně podávat pacientovi léčenému heparinem. **Balení:** CAVINTON 50 tablet v blistru, CAVINTON FORTE 30 a 90 tablet v blistru. Cavinton koncentrát pro infuzní roztok: 10 nebo 5 ampulí po 2 ml. **Držitel registrace:** Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21, 1103 Budapešť, Maďarsko. **Datum schválení:** CAVINTON 21.8.1992, CAVINTON FORTE 13. 6. 2007, CAVINTON KONCENTRÁT PRO INFUZNÍ ROZTOK 21. 08. 1992. 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

KEPD/DAFMRD

se doporučuje tzv. středomořská dieta, která při dlouhodobé konzumaci snižuje riziko až o 11 % (Nucci et al., 2024). Středomořská dieta obsahuje potraviny bohaté na antioxidanty, zdravé tuky a esenciální vitaminy a minerály, které zvyšují odolnost mozku různými cestami – skrze redukci zánětlivých procesů a snižují oxidativní stres a hladiny LDL cholesterolu (Mena et al., 2009).

LIETRATURA

- Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: An analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *The Lancet*. 2017;389(10082):1907-1918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30505-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30505-6).
- Daviet R, Aydogan G, Jagannathan K, et al. Associations between alcohol consumption and gray and white matter volumes in the UK Biobank. *Nature Communications*. 2022;13(1):1175. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28735-5>.
- Fang M, Hu J, Weiss J, et al. Lifetime risk and projected burden of dementia. *Nature Medicine*. 2025;1-5. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03340-9>.
- Farina FR, Bridgeman K, Gregory S, et al. Next generation brain health: Transforming global research and public health to promote prevention of dementia and reduce its risk in young adult populations. *The Lancet Healthy Longevity*. 2024;0(0). <https://doi.org/10.1016/j.lanhl.2024.100665>.
- Fortea J, Pegueroles J, Alcolea D, et al. APOE4 homozygosity represents a distinct genetic form of Alzheimer's disease. *Nature Medicine*. 2024;30(5):1284-1291. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02931-w>.
- Graham NS, Sharp DJ. Understanding neurodegeneration after traumatic brain injury: From mechanisms to clinical trials in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2019;90(11):1221-1233. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317557>.
- Grande G, Ljungman P, Eneroth K, et al. Long-term Exposure to Air Pollution and the Risk of Dementia: The Role of Cardiovascular Disease (1839). *Neurology*. 2020;94(15_supplement):1839. https://doi.org/10.1212/WNL.94.15_supplement.1839.
- Griffiths TD, Lad M, Kumar S, et al. How Can Hearing Loss Cause Dementia? *Neuron*. 2020;108(3):401-412. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.08.003>.
- Huuha AM, Norevik CS, Moreira JBN, et al. Can exercise training teach us how to treat Alzheimer's disease? *Ageing Research Reviews*. 2022;75:101559. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101559>.
- Iso-Markku P, Kujala UM, Knittle K, et al. Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: Systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. *British Journal of Sports Medicine*. 2022;56(12):701-709. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104981>.
- Kivimäki M, Walker K, Pentti J, et al. Cognitive stimulation in the workplace, plasma proteins, and risk of dementia: Three

Shrnutí

Protektivní působení optimalizace modifikovatelných rizikových faktorů zahrnuje čtyři klíčové mechanismy: snížení vaskulárního poškození, snížení neuropatologických změn, snížení míry zánětu a stresu a posílení tvorby kognitivní rezervy (Livingston et al., 2024). Včasná identifikace rizikových faktorů je klíčová pro potenciální intervenci a specifická

analyses of population cohort studies. *BMJ*. 2021;374:n1804. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1804>.

- Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, et al. Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):1-21. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>.
- Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *The Lancet*. 2024;404(10452):572-628. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0).
- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):948-954. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192666>.
- Ma H, Li X, Zhou T, et al. Alcohol Consumption Levels as Compared With Drinking Habits in Predicting All-Cause Mortality and Cause-Specific Mortality in Current Drinkers. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021;96(7):1758-1769. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.02.011>.
- Matuskova V, Ismail Z, Nikolai T, et al. Mild Behavioral Impairment Is Associated With Atrophy of Entorhinal Cortex and Hippocampus in a Memory Clinic Cohort. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2021;13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.643271>.
- Mena MP, Sacanella E, Vazquez-Agell M, et al. Inhibition of circulating immune cell activation: A molecular anti-inflammatory effect of the Mediterranean diet. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;89(1):248-256. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26094>.
- Mohamed AZ, Nestor PJ, Cumming P, et al., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Traumatic brain injury fast-forwards Alzheimer's pathology: Evidence from amyloid positron emission tomography imaging. *Journal of Neurology*. 2022;269(2):873884. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10669-5>.
- Nichols E, Merrick R, Hay SI, et al. The prevalence, correlation, and co-occurrence of neuropathology in old age: Harmonisation of 12 measures across six community-based autopsy studies of dementia. *The Lancet. Healthy Longevity*. 2023;4(3):e115-e125. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(23\)00019-3](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(23)00019-3).
- Schaffert J, LoBue C, White CL, et al. Traumatic brain injury history is associated with an earlier age of dementia onset in autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2018;32(4):410-416. <https://doi.org/10.1037/neu0000423>.

doporučení v klinické praxi (Tab. 1). Prevence demence by měla být prioritou nejen v individuální péči o zdraví, ale i v rámci veřejného zdravotnictví – podpora vzdělání, prevence kardiovaskulárních a metabolických onemocnění, dostupnost naslouchátek, léčba poruch zraku či snaha o zlepšení kvality ovzduší jsou kroky, které mohou výrazně snížit zátěž demence ve stárnoucí populaci.

- Shannon OM, Ranson JM, Gregory S, et al. Mediterranean diet adherence is associated with lower dementia risk, independent of genetic predisposition: Findings from the UK Biobank prospective cohort study. *BMC Medicine*. 2023;21(1):81. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02772-3>.
- Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al., & TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(6):512-527. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239>.
- Sommerlad A, Kivimäki M, Larson EB, et al. Social participation and risk of developing dementia. *Nature Aging*. 2023;3(5):532-545. <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00387-0>.
- van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2023;388(1):9-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>.
- Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al., & Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle (AIBL) Research Group. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: A prospective cohort study. *The Lancet. Neurology*. 2013;12(4):357-367. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70044-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70044-9).
- Voronina TA. Cognitive Impairment and Nootropic Drugs: Mechanism of Action and Spectrum of Effects. *Neurochemical Journal*. 2023;17(2):180-188. <https://doi.org/10.1134/S1819712423020198>.
- Yang L, Deng YT, Leng Y, Depression, Depression Treatments, and Risk of Incident Dementia: A Prospective Cohort Study of 354,313 Participants. *Biological Psychiatry*. 2023;93(9):802-809. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.08.026>.
- Yeo BSY, Song HJMD, Toh EMS, et al. Association of Hearing Aids and Cochlear Implants With Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurology*. 2023;80(2):134-141. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.4427>.
- Yu RC, Proctor D, Soni J, et al. Adult-onset hearing loss and incident cognitive impairment and dementia – a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ageing Research Reviews*. 2024;98:102346. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102346>.
- Zhang B, Weuve J, Langa KM, et al. Comparison of Particulate Air Pollution From Different Emission Sources and Incident Dementia in the US. *JAMA Internal Medicine*. 2023;183(10):1080-1089. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.3300>.

Spinální svalová atrofie a její diferenciální diagnostika. Kazuistika pacienta a jeho cesta za diagnózou

MUDr. Olesja Parmová, Ph.D.

Neurologická klinika FN Brno

Neuromuskulární centrum ERN, Brno

Spinální svalová atrofie (SMA) je dědičné neuromuskulární onemocnění charakterizované degenerací motorických neuronů, což vede ke svalové slabosti a atrofii. Diferenciální diagnostika SMA může být náročná kvůli stejným nebo podobným symptomům s jinými neuromuskulárními chorobami a vést tak k nesprávné interpretaci příznaků a opožděnému stanovení správné diagnózy. Prezентujeme kazuistiku pacienta se spinální svalovou atrofií, jež čekal na stanovení správné diagnózy 43 let.

Klíčová slova: spinální svalová atrofie, svalová dystrofie, neuromuskulární choroby, periferní motoneuron.

Spinal muscular atrophy and its differential diagnosis. A patient's case report and his journey to diagnosis

Spinal muscular atrophy (SMA) is a hereditary neuromuscular disease characterized by degeneration of motor neurons, leading to muscle weakness and atrophy. Differential diagnosis of SMA can be challenging due to the same or similar symptoms with other neuromuscular diseases, leading to misinterpretation of disease symptoms and delayed diagnosis. We present a case report of a patient with spinal muscular atrophy who had been waiting for a correct diagnosis for 43 years.

Key words: spinal muscular atrophy, muscular dystrophy, neuromuscular diseases, peripheral motor neuron.

Úvod

Spinální svalová atrofie (SMA) je skupina dědičných neurodegenerativních onemocnění s postižením motoneuronů předních rohů míšních a jader motorických hlavových nervů. Nejčastější forma SMA je způsobena homozygotní delecí 7. exonu SMN1 (survival motor neuron 1) genu (tzv. 5q SMA), která vede ke sníženému množství SMN (survival motor neuron) proteinu. Nedostatek SMN proteinu vede ke ztrátě motoneuronů s následnou svalovou atrofií.

Vývoj nové léčby SMA, jejímž cílem je zachování motorických neuronů a zlepšení

svalových funkcí, umožnil zmírnění přirozeného průběhu onemocnění. Zásadní z hlediska prognózy je včasné zahájení terapie, než dojde k nevratné ztrátě motoneuronů. Proto začátek léčby v raném věku, ideálně v presymptomatické fázi, má větší přínos než v době, kdy jsou již přítomny příznaky nemoci a nemůže tak dojít ke kompenzaci postižení. S dostupností terapie má tak odlišení SMA od jiných neuromuskulárních chorob zásadní význam. Cílem sdělení je poukázat na rozsáhlou diferenciální diagnostiku SMA a upozornit tak na možnost chybně zařazených dospělých pacientů se SMA pod jinými diagnózami.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(2):169-174

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.023>

Článek přijat redakcí: 30. 12. 2024

Článek přijat k publikaci: 18. 3. 2025

MUDr. Olesja Parmová, Ph.D.

Parmova.Olesja@fnbrno.cz

Kazuistika

Prezentujeme kazuistiku pacienta, muže ve věku 47 let, jenž byl v minulosti vyšetřen v neuromuskulárním centru, nadále kontroly probíhaly mimo centrum. Anamnesticky byla od 2 let věku udávána chůze po špičkách, později potíže vstát ze dřepu, s postupným rozvojem myopatické chůze. Do 18 let věku byl pacient schopen stále chodit samostatně, pak postupně s oporou a od 30 let věku je na vozíku. Při objektivním neurologickém vyšetření byla přítomna areflexie, chabá kvadruparéza akcentovaná v kořenových svalech na horních a dolních končetinách do velmi těžkého stupně (stupnice svalové síly, MRC: abdukce paže 1, flexe lokte 3, extenze lokte 2, flexe kyčle 0, extenze kolene 1). V akrálních svalech na dolních končetinách bylo svalové oslabení těžkého stupně a na horních končetinách středně těžkého stupně se zachovanou schopností se samostatně najít a psát s oporou lokte (MRC: flexe a extenze zápěstí 3, dorzální a plantární flexe nohy 2). Pacient byl schopen samostatného sedu a držení hlavy. V objektivním nálezu dále bez známek slabosti obličejových a respiračních svalů, bez známek bulbárního postižení. Nebyly přítomné ani fascikulace, kontraktury, senzitivní deficit, skolióza či jiné deformity skeletu. Subjektivně pacient neudával myalgie či křeče. V rodinné anamnéze nebyl výskyt neuromuskulárních onemocnění, rodiče a sestra byli zdraví. Pacient se s ničím neléčil a žádné léky neužíval. V rámci diagnostického procesu bylo v období dospívání provedeno elektromyografické vyšetření s normálním nálezem v kondukčních studiích a hraničním nálezem v jehlové EMG ve smyslu myogenních změn. Laboratorně svalové enzymy byly v normě. Svalová biopsie provedená v dětství poukázala na přítomnost myopatických změn. Genetické vyšetření nepotvrdilo dystrofinopatii typu Duchenne/Becker, ani tehdy známé formy LGMD a facioskapulohumerální svalovou dystrofii. Později doplněné sekvenování nové generace bylo bez průkazu patologických variant ve vyšetřeném panelu genů pro neuromuskulární choroby. Kardiologické vyšetření bylo taktéž v normě. Pacient byl tedy veden pod diagnózou pletencové myopatie s rozvojem potíží od 2 let věku a s neobjasněným genetickým podkladem. V době, kdy již

v Česku probíhala léčba dospělých pacientů se spinální svalovou atrofií, pacient sám oslovil neuromuskulární centrum s dotazem, zda by tato terapie nebyla indikována i u něho. Přestože byl pacient veden pod diagnózou myopatie, ale s nejasnou kauzální mutací, bylo u něho tedy doplněno molekulárně genetické vyšetření na přítomnost mutace v *SMN1* genu. Výsledkem byla potvrzena homozygotní delece 7. exonu a heterozygotní delece 8. exonu *SMN1* genu, přítomnost 4 kopií *SMN2* genu. Byla tedy potvrzena diagnóza spinální svalové atrofie (SMA typ III, Kugelberg-Welanderova choroba) a zahájena terapie. Po zahájení léčby došlo ke stabilizaci motorických funkcí bez dalšího progresu svalového oslabení. Ve sledovaných motorických škálách došlo ke zlepšení síly akrálních svalů horních končetin, trupových svalů a zlepšení respiračních parametrů. Pacient udává snazší manipulaci s předměty, lepší stabilitu trupu a šije, menší únavu, což vede k větší samostatnosti a nezávislosti.

Diskuze

Spinální svalová atrofie je klasifikována do typů 0 až IV podle věku nástupu a závažnosti příznaků choroby a představuje tak široké spektrum počátku klinických projevů. Zatímco nejtěžší typ 0 SMA má příznaky ještě před narozením, na druhém konci typ IV SMA se klinicky manifestuje až v dospělosti. Klasický fenotyp SMA zahrnuje pomalu progredující symetrickou převážně proximální slabost končetin, axiální slabost, bulbární postižení, respirační insuficienci, až rozvoj kontraktur a skoliózy (Haberlová et al., 2016). Studie provedená na 112 pacientech s diagnózou SMA typu I, II a III zjistila, že přestože rozpoznání prvních symptomů choroby bylo velmi rychlé, obvykle do měsíce, stanovení definitivní diagnózy zejména u typu II a III bylo výrazně opožděné, kdy medián ke stanovení diagnózy u typu III SMA byl kolem dva a půl roku (s rozpětím od 4 měsíců do 24 let) (Bolaño Díaz et al., 2023). To poukazuje na složitost v interpretaci příznaků onemocnění u SMA s pozdějším nástupem, a to zejména u SMA typu III (Kugelberg-Welanderova choroba), někdy označované jako pseudomyopatická.

SMA patří do okruhu onemocnění dolního (periferního) motoneuronu, ten je klinicky charakterizován hyporeflexií, svalovou sla-

bostí a atrofií, bez přítomnosti senzitivního deficitu. Postižení dolního motoneuronu vzniká v důsledku patologického procesu zasahujícího buňky předních rohů míšních nebo motorický nerv. Etiologie takového postižení může být dědičná, imunitně zprostředkovaná nebo sporadická. Klinické hodnocení pacienta zahrnuje posouzení počátku choroby a rychlost jejího progresu, distribuci postižení a symetrii svalového oslabení (proximální nebo distální, symetrické nebo asymetrické, slabost v distribuci jednotlivých periferních nervů), převaha postižení horních nebo dolních končetin, přítomnost bulbárního postižení, přítomnost svalové atrofie, reflexů, fascikulace atd. Osobní anamnéza (infekce, radioterapie, onkologická a systémová onemocnění, endokrinopatie), známá farmakoterapie (zejména imunosupresiva, hypolipidemika) a rodinná anamnéza mohou poskytnout cenné informace ke stanovení správné diagnózy. Klinické vyšetření je pak doplněno elektromyografickým (EMG) vyšetřením (zhodnocení axonálního nebo demyelinizačního postižení, přítomnost bloků vedení, denervační změny, fascikulace, známky neurogenního nebo myogenního postižení), zobrazovacími metodami (MR plexů, svalů, páteře), laboratorním vyšetřením jako kreatinkinázou (CK), myoglobin, specifické protilátky, dále vyšetřením mozkomíšního moku, genetickým vyšetřením, ev. biopsií svalu nebo nervu.

Před dobou dostupného genetického vyšetření byla diagnostika hereditárních neuromuskulárních chorob založena zejména na klinickém obraze. Vzhledem k podobnosti klinických projevů SMA s jinými neuromuskulárními chorobami, byli pacienti nezdědka diagnostikováni chybně. Tento přehled je zaměřen na pacienty v dospělém věku a stručně shrnutí diferenciální diagnostiky SMA je uvedeno v tabulce 1.

Neurogenní léze

Mezi **dědičné formy** onemocnění periferního motoneuronu kromě SMA s postižením *SMN1* genu patří ostatní geneticky podmíněné typy SMA s mutací v jiných genech, dále bulbospinální muskulární atrofie nebo distální hereditární motorické neuropatie. Zvyšující se dostupnost sekvenování nové generace (NGS) s možností paralelního sekvenování více genů

Tab. 1. Diferenciální diagnostika spinální svalové atrofie

	Etiologie	Podobné se SMA	Odišné od SMA
Neurogenní léze			
Non-5q spinální svalová atrofie	<ul style="list-style-type: none"> dědičnost AD, AR nebo X-vázaná nejčastěji mutace v genech <i>DYNC1H1</i>, <i>BICD2</i>, <i>TRPV4</i>, <i>ASAH1</i>, <i>VCP</i>, <i>HEXB</i>, <i>DNAJB2</i> aj. 	<ul style="list-style-type: none"> z širokého spektra klinických projevů až třetina se projevuje proximální svalovou slabostí 	<ul style="list-style-type: none"> nástup častěji v dospělosti bulbární nebo respirační příznaky méně často
Distální dědičné motorické neuropatie	<ul style="list-style-type: none"> dědičnost AD, méně AR nebo X-vázaná mutace ve více než čtyřiceti známých genech, nejčastěji <i>HSPB1</i>, <i>GARS</i>, <i>BICD2</i>, <i>DNAJB2</i>, <i>HSPB8</i>, <i>BSCL2</i>, <i>DCTN1</i>, <i>SLC5A7</i>, <i>TRPV4</i> aj. 	<ul style="list-style-type: none"> nástup variabilní, častěji v dětství nebo dospívání symptomatologie velmi variabilní (některé genetické varianty mohou mít i proximální svalovou slabost) 	<ul style="list-style-type: none"> primárně slabost distálních svalů, obvykle symetrická bulbární postižení vzácně
Bulbospinální muskulární atrofie	<ul style="list-style-type: none"> dědičnost X-vázaná expanze CAG trinukleotidové repetice v exonu 1 genu androgenního receptoru 	<ul style="list-style-type: none"> slabost proximálních svalů, obličejových a zejména v bulbární oblasti fascikulace 	<ul style="list-style-type: none"> nástup v dospělosti gynekomastie typická vyšší elevace CK
Imunitně zprostředkované neuropatie (MMN, CIDP)	<ul style="list-style-type: none"> primárně autoimunitní mechanismy 	<ul style="list-style-type: none"> MMN: mohou být fascikulace CIDP: vzácně čistě motorická symetrická proximální a distální slabost 	<ul style="list-style-type: none"> MMN: obvykle asymetrická distální slabost častěji na horních končetinách bulbární postižení není typické EMG: postižení demyelinizační
Progresivní svalová atrofie	<ul style="list-style-type: none"> sporadická, bez jasné genetické predispozice 	<ul style="list-style-type: none"> pomalejší progresse než jiné formy MND fascikulace bulbární postižení se rozvíjí později s progresí onemocnění 	<ul style="list-style-type: none"> začíná v dospělosti svalová slabost asymetrická zejména distální MEP mohou prokázat postižení centrálních drah
Familiární formy MND/ALS s predominantním postižením periferního motoneuronu	<ul style="list-style-type: none"> dědičnost obvykle AD mutace v mnoha genech, nejčastěji <i>SOD1</i>, <i>FUS</i>, <i>CHMP2B</i>, ev. <i>C9ORF72</i>, <i>TARDBP</i>, <i>ALS2</i>, <i>VAPB</i> 	<ul style="list-style-type: none"> některé mutace se projevují pomalou progresí s primárně proximálním postižením 	<ul style="list-style-type: none"> asymetrická slabost častěji akcentace slabosti distální nad proximální často přidružené klinické známky postižení centrálního motoneuronu
Myogenní léze			
Pletencové svalové dystrofie	<ul style="list-style-type: none"> mutace v mnoha známých genech (např. <i>CAPN3</i>, <i>DYSF</i>, <i>ANO5</i>, <i>SGCA</i>, <i>SGCB</i>, <i>SGCG</i>, <i>SGCD</i>, <i>FKRP</i>, <i>TTN</i> aj.) 	<ul style="list-style-type: none"> převážně symetrická proximální svalová slabost 	<ul style="list-style-type: none"> některé jednotky mají postižení srdce obvykle elevace CK EMG s průkazem myogenních změn
Duchennova a Beckerova svalová dystrofie	<ul style="list-style-type: none"> dědičnost X-vázaná mutace v genu pro dystrofin (nejčastěji delece, ev. duplikace, bodové mutace aj.) 	<ul style="list-style-type: none"> nástup obvykle v dětství (DMD) nebo v dospívání či dospělosti (BMD) symetrická proximální svalová slabost 	<ul style="list-style-type: none"> výrazná elevace CK postižení srdce (DMD) pseudohypertrofie lýtkového svalstva EMG s průkazem myogenních změn
Emery-Dreifuss svalová dystrofie	<ul style="list-style-type: none"> dědičnost AD, AR i X-vázaná mutace v genu <i>LMNA</i>, <i>EMD</i>, <i>FHL1</i>, ev. další (<i>SYNE1</i>, <i>SYNE2</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> nástup v dětství nebo dospívání převážně proximální svalová slabost 	<ul style="list-style-type: none"> časné kontraktury postižení srdce

AR – autozomálně recesivní; AD – autozomálně dominantní; CAG – cytosine–adenine–guanine; CK – kreatinínáza; EMG – elektromyografické vyšetření; MEP – motorické evokované potenciály; MMN – multifokální motorická neuropatie; CIDP – chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie; MND – motor neuron disease; ALS – amyotrofická laterální skleróza, DMD – Duchennova svalová dystrofie; BMD – Beckerova svalová dystrofie

poskytuje v dnešní době účinnější a cenově výhodnější způsob stanovení diagnózy. To zejména platí pro mnoho syndromů s hereditárním postižením dolního motoneuronu, protože mezi jednotlivými genotypy a fenotypy je velký překryv.

Ostatní genetické formy SMA (**non-5q SMA**) představují skupinu chorob s výraznou klinickou a genetickou heterogenitou. Některé mutace jsou vzácné a vyskytují se pouze v určitých populacích. Počátek onemocnění je variabilní, ačkoli většina chorob má spíše nástup v dospělosti. Fenotypová variabilita je velká, některé jednotky mají slabost především proximálních svalů, ale častěji se vyskytuje jak proximální, tak distální svalová slabost, a někdy je pozorován tzv. scapuloperoneální fenotyp (Fernández-Eulate et al., 2023).

Distální dědičné motorické neuropatie (dHMN) jsou pomalu progredující a taktéž

představují geneticky heterogenní skupinu s výraznou variabilitou a překrýváním klinických fenotypů pro mnoho známých genů, přestože asi 60 až 70 % případů dHMN zůstává stále geneticky nezjištěných (Tazir et Nouioua, 2024; De Winter et Baets, 2024; Garg et al., 2017). Věk rozvoje klinických příznaků je často v dětství nebo dospívání, ale nástup v dospělosti není neobvyklý. Některé formy mají dominantní postižení horních končetin (dHMN V), jiné respirační postižení (dHMN typ VI) nebo dokonce paralýzu hlasivek (dHMN typ VII), a u některých pacientů mohou být přítomné i pyramidové příznaky (Garg et al., 2017; De Jonghe et al., 1998). Bulbární postižení je u dHMN vzácné (Garg et al., 2017). Vzhledem k tomu, že chybí výrazné senzoricke postižení, umožňuje to odlišení dHMN od axonálních forem Charcot-Marie-Toothovy choroby, i když jsou známe mutace, které

mohou způsobit oba fenotypy chorob, což přidává další složitost v diagnostickém přístupu (Rossor et al., 2012).

Bulbospinální muskulární atrofie (tzv. Kennedyho choroba) s mutací v genu pro androgenový receptor má za následek degeneraci motorických neuronů v míše a mozkovém kmeni. Počátek choroby je v dospělosti a klinicky se projevuje pomalu progresivní svalovou slabostí a atrofií proximálních svalů končetin, svalů obličejových a v bulbární oblasti, dále jsou přítomné fascikulace, svalové křeče, posturální třes a přidružená androgenní rezistence může mít za následek gynekomastii, atrofií varlat a oligospermii (Verschuere, 2017). Bulbární symptomy se často rozvíjejí již na počátku onemocnění. Na rozdíl od jiných onemocnění motorických neuronů je často přítomna axonální senzoricke neuropatie (Verschuere, 2017; Garg et al., 2017).

Choroba je X-vázaná, a proto postihuje muže, i když ženy, které jsou přenašečkami, mohou mít mírné příznaky, jako fascikulace nebo křeče (Mariotti et al., 2000; Verschueren, 2017). Přestože u neurogenických chorob s denervační atrofií je běžně přítomno jen lehké zvýšení hladin CK, zdá se, že u Kennedyho nemoci jsou charakteristické vyšší hladiny kreatinkinázy (Soraru et al., 2008). Podobně matoucí je, že elektromyografie a svalová biopsie často vykazují smíšené nálezy myogenní a neurogení (Schmidt et al., 2002).

Další etiologickou skupinou v diferenciální diagnostice SMA jsou **získané choroby**. Imunitně zprostředkované neuropatie, jako je **multifokální motorická neuropatie (MMN)** a **chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP)** se mohou projevovat čistě nebo převážně motorickým postižením. Je důležité tyto choroby odlišit od dědičných a degenerativních příčin zejména z hlediska odlišnosti terapie. MMN se obvykle projevuje asymetrickou distální slabostí, častěji s počátečním postižením na horních končetinách s pomalou nebo stupňovitou progresí. Bulbární a respirační postižení není typické pro MMN, i když známky respirační slabosti mohou být v důsledku postižení bráničního nervu (Garg et al., 2017). Svalové atrofie alespoň v počátku choroby nejsou typické a mohou být přítomné fascikulace i křeče (Garg et al., 2017). Některé atypické formy CIDP mohou mít především motorickou symptomatiku. Přestože kondukční studie při elektromyografii dokážou dobře diagnostikovat demyelinizační postižení, situace se komplikuje, pokud je přítomné těžké sekundární axonální postižení, zejména v pokročilých stádiích onemocnění. Vyšetření mozkomíšního moku, MR plexů nebo vyšetření specifických autoprotiáltek v séru může pak pomoci v diagnostice, eventuálně biopsie nervu v atypických případech CIDP potvrdit primárně demyelinizační proces (Verschueren, 2017). Pro úplnost mezi dalšími získanými příčinami postižení motorického neuronu mohou být postradiační postižení, paraneoplastické neuropatie nebo infekční původ (HIV, lymfská borelióza, poliovirus ev. jiné enteroviry a flaviviry), zejména postpolio syndrom, event. toxické (olovo), amyloidové nebo porfyrické neuropatie.

Nemoci motoneuronu (MND, motor neuron diseases) je heterogenní skupina neurodegenerativních poruch. Kombinace postižení centrálního a periferního motoneuronu je typickým projevem varianty označované jako amyotrofická laterální skleróza (ALS). Existují ale formy, které obvykle v počátku onemocnění mají projevy postižení pouze dolního motoneuronu. Varianta označovaná jako **progresivní svalová atrofie (PMA)** je charakterizovaná progresivními známkami postižení periferního motoneuronu bez klinických známek dysfunkce centrálního motoneuronu, i když u významné části nemocných se v průběhu choroby tyto centrální příznaky rozvinou (Kim et al., 2009). Odhaduje se, že syndrom představuje asi 5 % MND, začíná v dospělosti a má obvykle pomalejší progresi než jiné formy MND (Kim et al., 2009). Pokud tyto centrální známky postižení chybí, může být spolehlivě odlišeno od jiných forem postižení periferního motoneuronu obtížné, to potom vyžaduje období pozorování k posouzení progresu stavu (Garg et al., 2017). Případy s převážným klinickým postižením dolního motoneuronu zahrnují i některé **familiární formy MND** (Garg et al., 2017; Rowland, 2010). Mezi vzácné varianty MND s postižením převážně periferního motoneuronu jsou popisovány i tzv. „**flail arm syndrome**“ (brachiální amyotrofická diplegie nebo „man-in-the-barrel“ syndrome) a „**flail leg syndrom**“ (známá jako pseudopolyneuritická varianta), kdy je dominantně postižení pouze horních nebo dolních končetin a známky centrálního postižení jsou buď minimální, nebo k jejich rozvoji dochází později (Garg et al., 2017).

Myogenní léze

Svalové choroby, a to zejména **hereditární svalové dystrofie**, jsou další skupinou nemocí, které mohou napodobovat SMA. **Pletencové svalové dystrofie (LGMD, Limb-Girdle Muscular Dystrophies)** zahrnují širokou skupinu velmi variabilních klinických jednotek s různým genetickým i patofyziologickým podkladem. Kauzální geny LGMD kódují proteiny s nejrůznějšími funkcemi v sarkolemě, cytosolu a v jádře svalového vlákna, a tak vedou k různým patofyziologickým mechanismům uplatňujícím se u poškození svalových vláken s finální náhradou svalové tkáně tkání vazivou či tukovou (Wallace et McNally, 2009).

LGMD se projevuje převážně symetrickou proximální svalovou slabostí s širokým nástupem prvních příznaků od raného dětství po pozdní dospělost. Klinické projevy jsou velmi variabilní od asymptomatické elevace CK po těžké postižení. Slabost obličejových a bulbárních svalů není pro LGMD charakteristická, naproti tomu slabost respiračních svalů nebo kardiální poruchy (kardiomyopatie či převodní poruchy) jsou časté. Ani hladina CK nemusí být zcela nápomocná v diferenciální diagnostice, jelikož u LGMD nacházíme jak vysoké hodnoty CK typicky v řádu desetinásobku normy a vyšších (zejména mutace v bílkovinách sarkolemy), tak pouze mírné zvýšení CK, až po normální hodnoty u pokročilých forem LGMD. **Dystrofinopatie (Duchennova a Beckerova svalová dystrofie, symptomatické přenašečky)** se projevuje shodně proximální svalovou slabostí, je přítomna hypertrofie lýtek, také je ale přítomna násobná elevace CK. **Emery-Dreifuss svalová dystrofie** obvykle s rozvojem v dětství nebo dospívání se taktéž může projevovat převážně proximální svalovou slabostí, dále je ale typický charakteristický časný rozvoj kontraktur loktů a Achillových šlach a přítomnost postižení srdce (kardiomyopatie, převodní poruchy), což není charakteristické pro SMA. Jak v případě získaných neurogenických poruch, tak i **získané myopatie** (např. endokrinní, toxické nebo autoimunitní) mohou být na zvážení při diferenciální diagnostice, avšak i zde zásadní roli hrají zejména anamnestické údaje o přidružených onemocněních nebo např. o užívání potencionálně myotoxických léků. Zásadním vyšetřením při podezření na získanou myopatii je svalová biopsie.

V případě prezentované kazuistiky klinický obraz vedl k úvaze nad myopatií a provedená pomocná vyšetření mylně podpořila podezření na myogenní postižení. Tato chybná interpretace elektromyografických nálezů a svalové biopsie u pacientů se SMA není ojedinelá a v praxi byla popsána i jinými autory (Junkerová et al., 2024). Možným vodítkem ke stanovení správné diagnózy u našeho pacienta byla normální hladina svalových enzymů v krvi. U SMA je hladina CK typicky normální nebo jen lehce zvýšená. Pro myopatii svědčí obvykle několikanásobně zvýšené hodnoty sérové CK a myoglobinu, i když je třeba opatrnosti, protože některé jednotky LGMD, jak



IS POSSIBLE*

* Možné je více

SPINRAZA™ POMÁHÁ PACIENTŮM DOSÁHNOUT VÍCE v porovnání s kontrolní skupinou a přirozeným průběhem onemocnění.^{1, 2, **}

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

 **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 sodnou sůl nusinersenu odpovídající 12 mg nusinersenu. 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 nasyovacími 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 nasyovací 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. arachnoiditida, 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. V případě podezření na arachnoiditidu je třeba provést vyšetření pomocí magnetické rezonance za účelem potvrzení arachnoiditidy a rozsahu zánětu. Po potvrzení arachnoiditidy lze místo vpichu použít až po vyloučení lokálního zánětu. **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 nusinersenem hlášeny případy komunikujícího hydrocefalu bez souvislosti s meningitidou nebo krvácením. Některým pacientům byla implantována ventrikuloperitoneální drenáž (shunt). Přínosy a rizika léčby nusinersenem 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 inhibítozem metabolismu zprostředkovaného CYP450. *In vitro* studie naznačují, že pravděpodobnost interakcí s nusinersenem 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 kojené 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, arachnoiditida. **Předávkování:** V případě předávkování je třeba poskytnout podpůrnou lékařskou péči, včetně konzultace se zdravotnickým pracovníkem a důkladného vyšetření klinického stavu pacienta. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chrňte 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 léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění jako zvlášť účtovany léčivý přípravek (ZULP). **Datum revize textu:** 01/2025.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Před předepsáním léku se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku.

Biogen (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráči 1683/127, 140 00 Praha 4, tel.: 255 706 200, www.biogen.com.cz



Biogen (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráči 1683/127, Praha 4, 140 00
tel.: +420 255 706 200, www.biogen.com.cz
Biogen-209938, březen 2025

Reference: 1. SPC Spinraza, datum revize textu 01/2025. 2. Coratti G, et al. Orphanet J Rare Dis. 2021;16:430.

SMA = spinální svalová atrofie.

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

je popsáno výše, mohou mít hodnoty CK také normální. Z důvodu absence podezření na neurogenní lézi jsme se tedy u pacienta zaměřili pouze na genetické testování myopatie. Kvůli těmto omylům v minulosti je v současné době homozygotní delece exonu 7 již vyšetřována v rámci panelu neuromuskulárních chorob, ale celý SMN1 gen v panelu analyzován není vzhledem k odlišné metodice vyšetření, to je nutné požadovat zvlášť. Obdobné případy záměny SMA za myogenní poruchy nejsou ani v zahraniční literatuře ojedinělé. Zajímavé zjištění přinesla skupina korejských autorů (Hwang et al., 2017), kteří retrospektivně vyhodnotili u 15 pacientů zdravotní záznamy (EMG, svalovou biopsii, laboratorní testy) diagnostického

procesu, u nichž byla následně provedením genetického testování potvrzena SMA. U šesti z těchto pacientů byla před genetickými testy původně chybně diagnostikována myopatie, a to na podkladě elektromyografického vyšetření, nebo svalové biopsie, nebo obojího v případě dvou pacientů. Ve všech případech byla typicky přítomna symetrická primárně proximální svalová slabost končetin a normální nebo jen lehce zvýšená hladina CK, anamnesticky s nástupem příznaků onemocnění v dětství.

Závěr

Je potřeba přehodnocovat závěry sledovaných pacientů s nejasnou nebo pochybnou diagnózou z minulosti. Opakování dříve pro-

vedených pomocných vyšetření (EMG, svalová biopsie) může být nápomocné. Pokud v péči ambulantních neurologů nebo praktických lékařů jsou pacienti s nejasnou diagnózou neuromuskulární choroby, s neobjasněnou etiologií myopatie z minulosti nebo netypickou symptomatikou a průběhem pro již stanovené neuromuskulární onemocnění, je potřeba takového pacienta odeslat do neuromuskulárního centra. Je nutné také myslet na to, že SMA není pouze dětskou diagnózou a že k rozvoji tohoto onemocnění může dojít i v dospělosti. Povědomí o chorobě a včasná diagnóza pacienta se spinální svalovou atrofií jsou klíčem k přístupu k terapiím, které mohou zásadně změnit průběh onemocnění a kvalitu života.

LITERATURA

1. Bolaño Díaz CF, Morosini M, Chloca F, et al. The difficult path to diagnosis of the patient with spinal muscular atrophy. *Arch Argent Pediatr.* 2023;121(2):e202102542. doi:10.5546/aap.2021-02542.eng.
2. Fernández-Eulate G, Theuriat J, Record CJ, et al. Phenotypic Presentation and Molecular Diagnostic Yield in Non-5q Spinal Muscular Atrophy. *Neural Genet.* 2023;9(4):e200087. doi:10.1212/NXG.000000000200087.
3. Garg N, Park SB, Vucic S, et al. Differentiating lower motor neuron syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(6):474-483. doi: 10.1136/jnnp-2016-313526.
4. Hwang H, Lee JH, Choi YC. Clinical Characteristics of Spinal Muscular Atrophy in Korea Confirmed by Genetic Analysis. *Yonsei Med J.* 2017;58(5):1051-1054. doi: 10.3349/ymj.2017.58.5.1051.
5. Ince PG, Evans J, Knoop M, et al. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular variant of ALS. *Neurology.* 2003;60(8):1252-1258. doi:10.1212/01.wnl.0000058901.75728.4e.
6. De Jonghe P, Timmerman V, Van Broeckhoven C. 2nd Workshop of the European CMT Consortium: 53rd ENMC International Workshop on Classification and Diagnostic Guidelines for Charcot-Marie-Tooth Type 2 (CMT2-HMSN II) and Distal Hereditary Motor Neuropathy (distal HMN-Spinal CMT) 26–28 September 1997, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 1998;8(6):426-431.
7. Haberlová J, Slabá A, Hedvičáková P, Doušová T. Spinální svalové atrofie – diagnostika, léčba, výzkum. *Neurol. praxi.* 2016;17(6):349-353.
8. Junkerová J, Kovalová E, Sabela M. Pacient s myopatií, nebo ne? *Neurol. praxi.* 2024;25(1):71-73.
9. Kim WK, Liu X, Sandner J, et al. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology.* 2009;73(20):1686-92. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c1dea3.
10. Mariotti C, Castellotti B, Pareyson D, et al. Phenotypic manifestations associated with CAG-repeat expansion in the androgen receptor gene in male patients and heterozygous females: a clinical and molecular study of 30 families. *Neuromuscul Disord.* 2000;10(6):391-397. doi: 10.1016/s0960-8966(99)00132-7.
11. Rossor AM, Kalmar B, Greensmith L, Reilly MM. The distal hereditary motor neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(1):6-14. doi: 10.1136/jnnp-2011-300952.
12. Rowland LP. Progressive muscular atrophy and other lower motor neuron syndromes of adults. *Muscle Nerve.* 2010;41(2):161-165. doi: 10.1002/mus.21565.
13. Schmidt BJ, Greenberg CR, Allingham-Hawkins DJ, Spriggs EL. Expression of X-linked bulbospinal muscular atrophy (Kennedy disease) in two homozygous women. *Neurology.* 2002;59(5):770-772. doi:10.1212/wnl.59.5.770.
14. Soraru G, Ascenzo C, Polo A, et al. Spinal and bulbar atrophy: skeletal muscle pathology in male patients and heterozygous females. *J Neurol Sci.* 2008;264(1-2):100-105. doi:10.1016/j.jns.2007.08.012.
15. Tazir M, Nouioua S. Distal hereditary motor neuropathies. *Rev Neurol (Paris).* 2024;180(10):1031-1036. doi: 10.1016/j.neurol.2023.09.005.
16. Verschuere A. Motor neuropathies and lower motor neuron syndromes. *Rev Neurol (Paris).* 2017;173(5):320-325. doi: 10.1016/j.neurol.2017.03.018.
17. Wallace GQ, McNally EM. Mechanisms of muscle degeneration, regeneration, and repair in the muscular dystrophies. *Annu Rev Physiol.* 2009;71:37-57. doi:10.1146/annurev.physiol.010908.163216.
18. De Winter J, Baets J. Hereditary motor neuropathy in: Reference module in neuroscience and biobehavioral psychology. 2024; p.1-15. doi:10.1016/B978-0-323-95702-1.00083-X.

Připravujeme do příští Neurologie pro praxi

2025

3

- **Hlavní téma** – Roztroušená skleróza – imunodepleční a imunorekonstrukční terapie
- **Přehledové články** – Amyotrofická laterální skleróza: aktuální doporučení k diagnostice a terapii; Poruchy spánku v neurologii; Potramatická bolest hlavy; Genová terapie v neurologii; Současné možnosti profylaktické léčby migrény
- **Z pomezí neurologie** – Úzkostné poruchy při epilepsii; Výživa u akutních stavů v neurologii
- **Sdělení z praxe** – Jak pacientka a neurolog dokázali vyhrát zápas proti Cluster headache; I neobyčejné věci mohou být obyčejnými: případ vaskulárně-karenčního postižení napodobujícího atypickou neurodegeneraci

... a spoustu dalších zajímavých témat

▼
VYJDE
V ČERVNU

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

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, e-mail: cz-info@sanofi.com
Určeno pro odbornou veřejnost. MAT-CZ-2500081-1.0-01/2025.

sanofi

CHTĚJTE ŽIVOT ZPĚT

Bezprecedentní podíl pacientů
bez záchvatů

ONTOZRY[®]
cenobamát

Mimořádně vysoký podíl pacientů s nekontrolovanými fokálními záchvaty léčených ONTOZRY[®] dosahuje bezzáchvatovosti^{1,2,3,4}

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 tabletě, cenobamatum 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg v jedné potahované tabletě. **I:** Přidatná 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 závislého 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. **NÚ:** Velmi časté ($\geq 1/10$): somnolence, únava, sedace a hypersomie, závrať, vertigo, porucha rovnováhy, ataxie, porucha chůze a abnormální koordinace, bolest hlavy. Časté ($\geq 1/100$ 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. Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): hypersenzitivita, sebevražedné myšlenky. **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 fenobarbitálu. 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 expozici cenobamátu, ale vedlo k poklesům koncentrací lamotriginu v závislosti na dávce. Při souběžném podávání s lamotriginem může být zapotřebí vyšších dávek cenobamátu (200–400 mg/den) pro udržení účinnosti. Při souběžném podávání cenobamátu s karbamazepinem, kyselínou valproovou, lakosamidem, levetiracetamem nebo oxkarbazepinem nejsou nutné úpravy dávkování. Cenobamát vykázal 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, penicilinu G, ritobegronu a sitagliptinu. Proto může souběžné podávání cenobamátu a léčivých přípravků transportovaných OAT3 vést k vyšší expozici těmto léčivým přípravkům. **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:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Datum poslední revize textu SPC:** 9. 11. 2023. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

Reference:

1. Specchio N et al. Int J Mol Sci 2021; 22(17): 9339. 2. Krauss GL et al. Lancet Neurol. 2020;19(1):38–48 (incl. Supplementary Appendix). 3. Halford JJ, Edwards JC. Acta Neurol Scand. 2020 Aug;142(2):91–107. 4. Lattanzi S, et al. Drugs. 2022;82(2):199–218.

