



Epilepsie

Komplexná skupina neurologických ochorení charakterizovaná abnormálnou elektrickou aktivitou mozgu — od patofyziológie po klinickú klasifikáciu.

Čo je epilepsie?



Epilepsia je skupina ochorení charakterizovaná spontánnou, náhlou, abnormálnou a dočasnou hyperaktivitou neurónov — lokálnou alebo difúznou — sprevádzanou hypersynchronizáciou nervovej aktivity.

Patologická vzruchová aktivita

Dočasná dysfunkcia mozgu v dôsledku nekontrolovaného výboja neurónov

Vek manifestácie

Postihuje deti aj dospelých; **2/3 prípadov** sa prvýkrát prejavuje v detstve

Klinické prejavy epilepsie

Výsledkom abnormálnej hyperaktivity neurónov je **dočasná dysfunkcia mozgu**, ktorá sa môže prejavovať rôznymi spôsobmi:



Poruchy vedomia

Zmätok, strata kontaktu s okolím, bezvedomie



Motorické príznaky

Krče, tonus, klonické pohyby, svalová slabosť



Senzorické a vegetatívne

Parestezie, bolesť, zmeny tepovej frekvencie, potenie



Poruchy pamäte

Amnézia na záchvat, konfúzia po záchvate (postiktálna fáza)

Abnormálna elektrická aktivita mozgu

Hyperexcitabilita a hyperaktivita určitých fokusov sú základom patofyziológie epilepsie. Manifestácia závisí od postihnutého regiónu CNS.

Excitabilita neurónov je determinovaná:

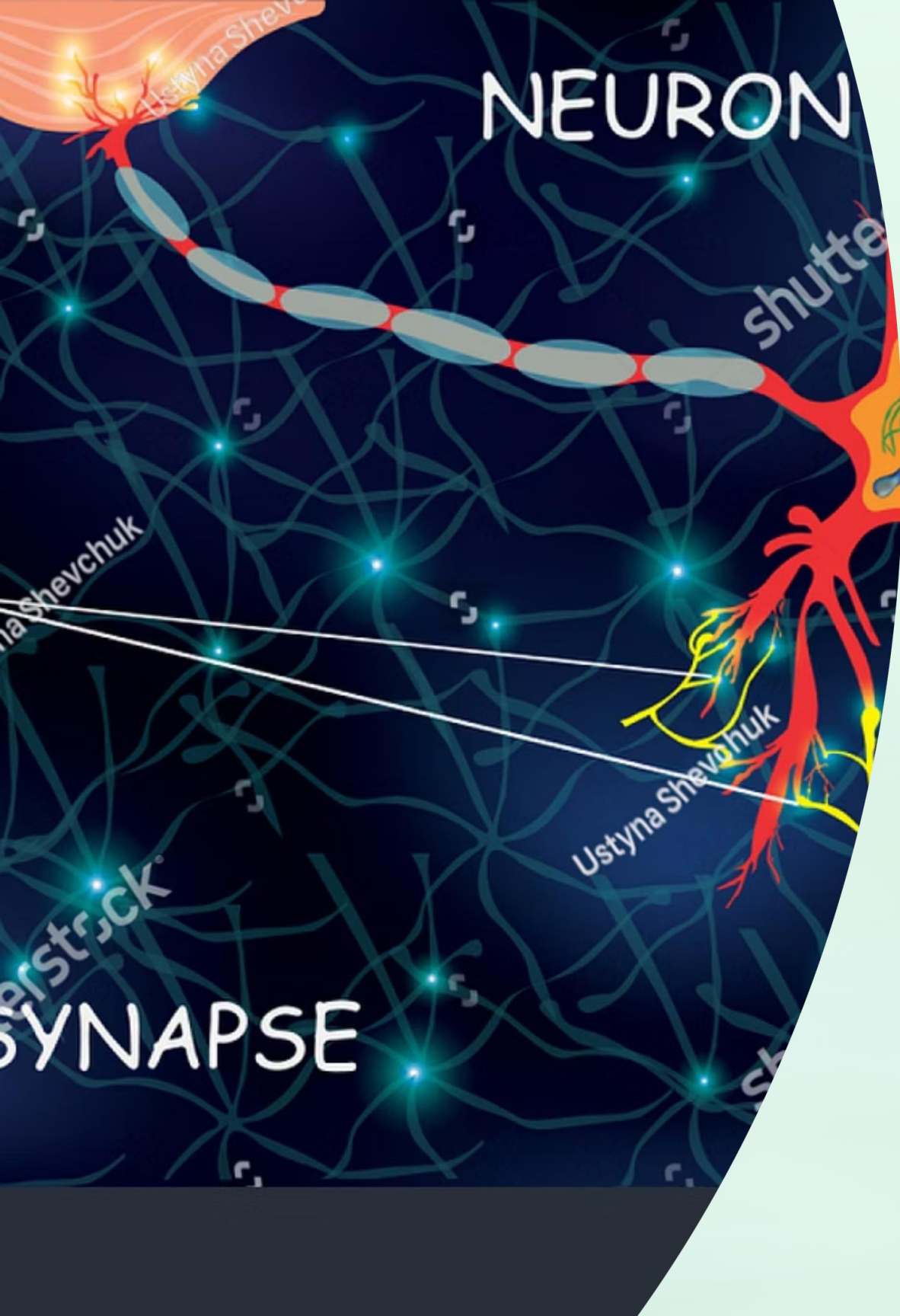
- Extra- a intracelulárnou koncentráciou iónov (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-)
- Aktivitou okolitých neurónov
- Prítomnosťou neurotransmitterov

Normálny akčný potenciál

Influx Na^+ →
depolarizácia →
jednorazový elektrický
impulz

Patologický stav

Repetitívne
generovanie AP →
„paľba“ výbojov →
abnormálna elektrická
hyperaktivita → záchvat



PATOFYZIOLÓGIA

Nerovnováha neurotransmitterov

Záchvat vzniká pri narušení rovnováhy medzi excitačnými a inhibičnými neurotransmitermi.

Excitačné vs. Inhibičné neurotransmitery

Excitačné neurotransmitery

Znižujú prah akčného potenciálu → zvyšujú šancu depolarizácie

- Influx Na^+ , Ca^{2+} do buniek
- Acetylcholín, Glutamát, Aspartát
- NMDA, AMPA receptory

Inhibičné neurotransmitery

Zvyšujú prah AP → hyperpolarizácia membrány → znižujú šancu depolarizácie

- GABA (kyselina γ -aminomaslová)
- Glycín: outflux K^+ , influx Cl^-
- Modulácia Cl^- kanálov: benzodiazepíny, steroidné hormóny, pikrotoxín

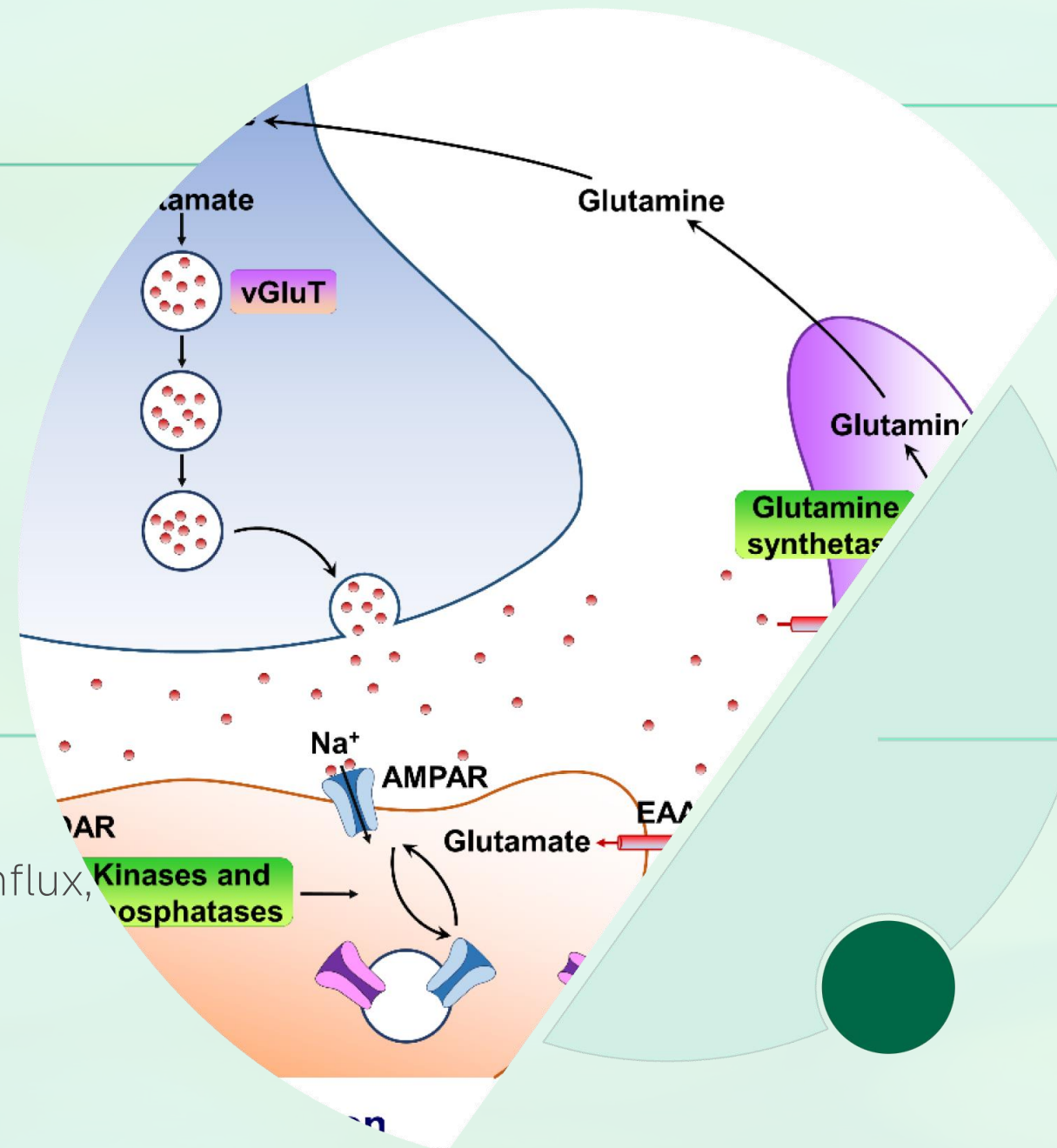
Mechanizmus GABA a glutamátu

Glutamát (excitačný)

Aktivuje NMDA/AMPA, Na^+ a Ca^{2+} influx

GABA (inhibičný)

Aktivuje GABA-A, Cl^- influx, hyperpolarizácia



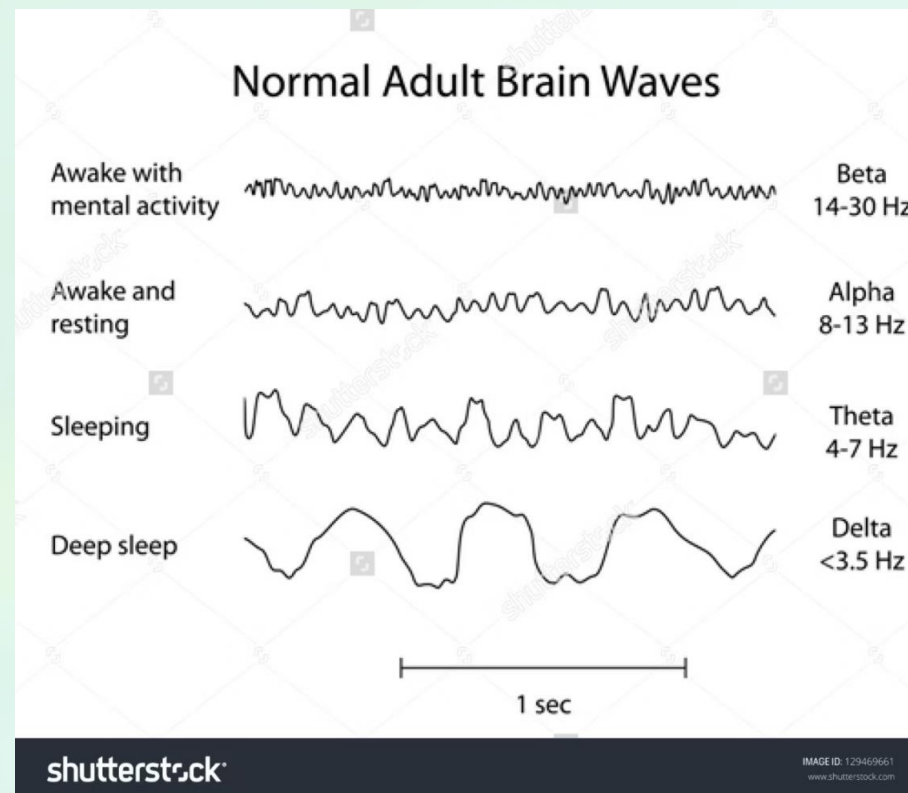
Dôsledok depolarizácie depolarizácie

Vzrast excitability, vznik záchvatu

Potlačenie záchvatu

Zníženie excitability neurónov

EEG charakteristika a rytmy



EEG zaznamenáva spontánnu elektrickú aktivitu mozgu. Základné fyziologické rytmy:

α rytmus — 8–13 Hz

Odpčinok, bdely stav, zatvorené oči

β rytmus — 14–30 Hz

Mentálna aktivita, sústredenie

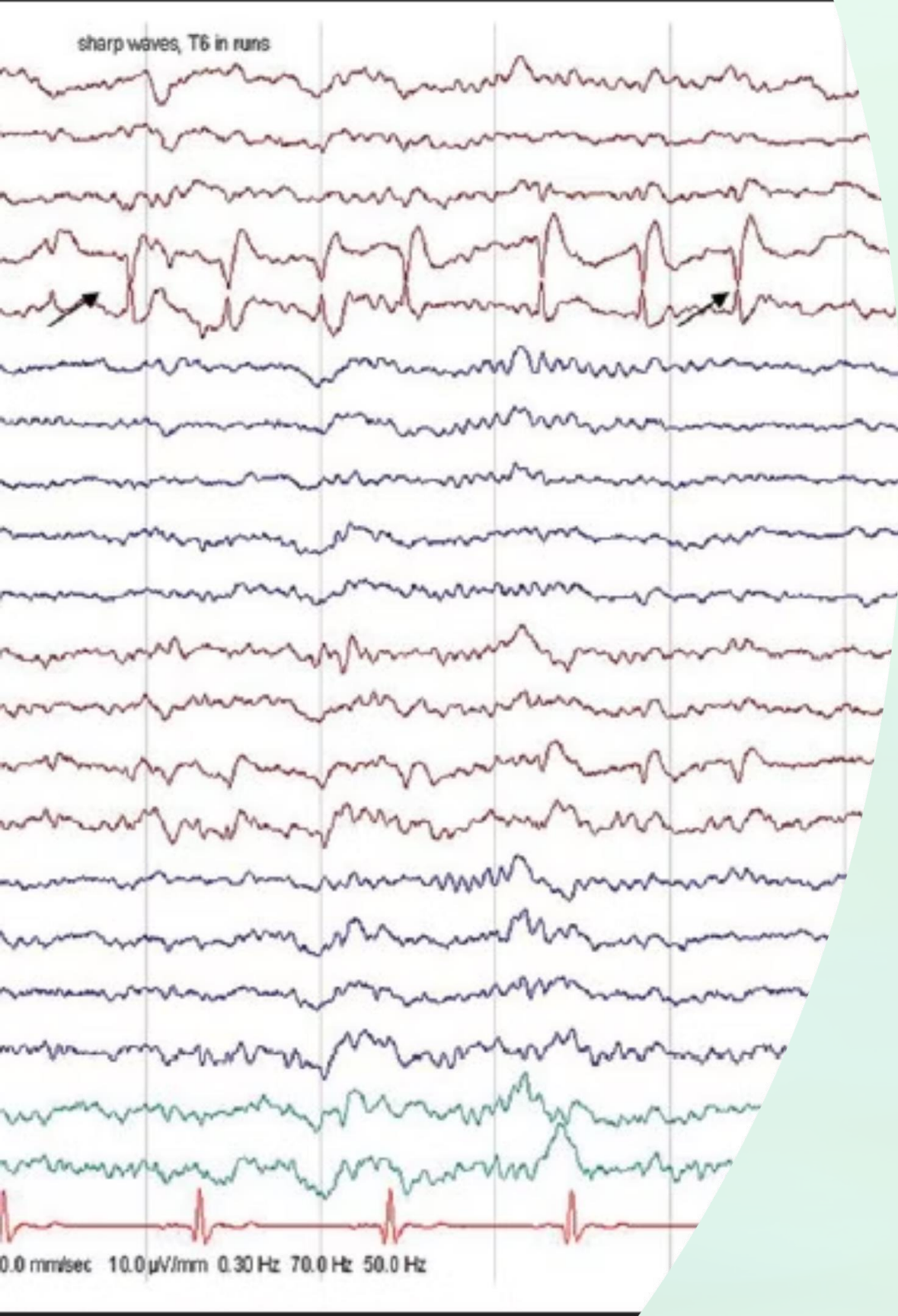
θ rytmus — 4–8 Hz

Lahký spánok, ospalosť

δ rytmus — <4 Hz

Hlboký spánok; patologický v bdení

❏ Epileptický vzor na EEG: hroty (spikes) a fenomén „hrot-vlna“ (spike-wave)



EEG

EEG záznam: Epileptiformná aktivita

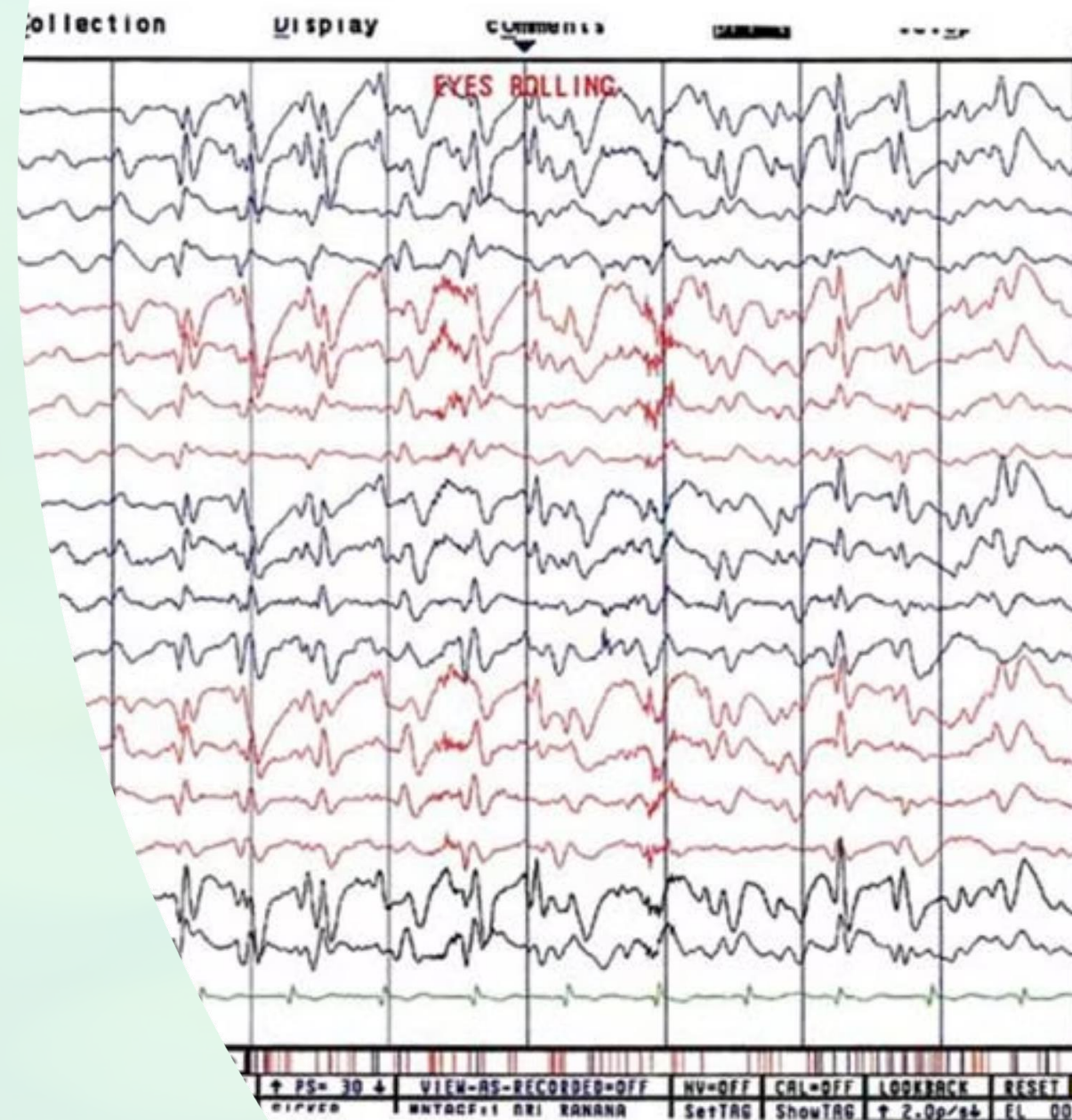
EEG záznam zachytáva **ostré vlny a hroty** (sharp waves, spikes) v temporálnych oblastiach — typický nález pri fokálnej epilepsii. Šípky označujú epileptiformné výboje.

EEG

Atypický záchvat absencie

Atypický absenciový záchvat na EEG — **nepravidelné komplexy hrot-vlna** s frekvenciou nižšou ako 3 Hz, difúzne rozšírené. Odlišný od typickej absencie (3 Hz spike-wave).

Atypical absence se



ETIOLÓGIA

Príčiny epileptických záchvatov

záchvatov

Záchvaty môžu byť prejavom rôznych patologických stavov — nie vždy ide o idiopatickú epilepsiu.



Prehľad príčin záchvatov

Metabolické

Hypoxia, alkalóza,
hyponatrémia (SIADH),
hyperhydratácia

Štrukturálne

Trauma hlavy, tumor
CNS, cievna mozgová
príhoda

Infekčné / zápalové

Horúčka (febrilné krče u detí!), encefalitída, meningitída

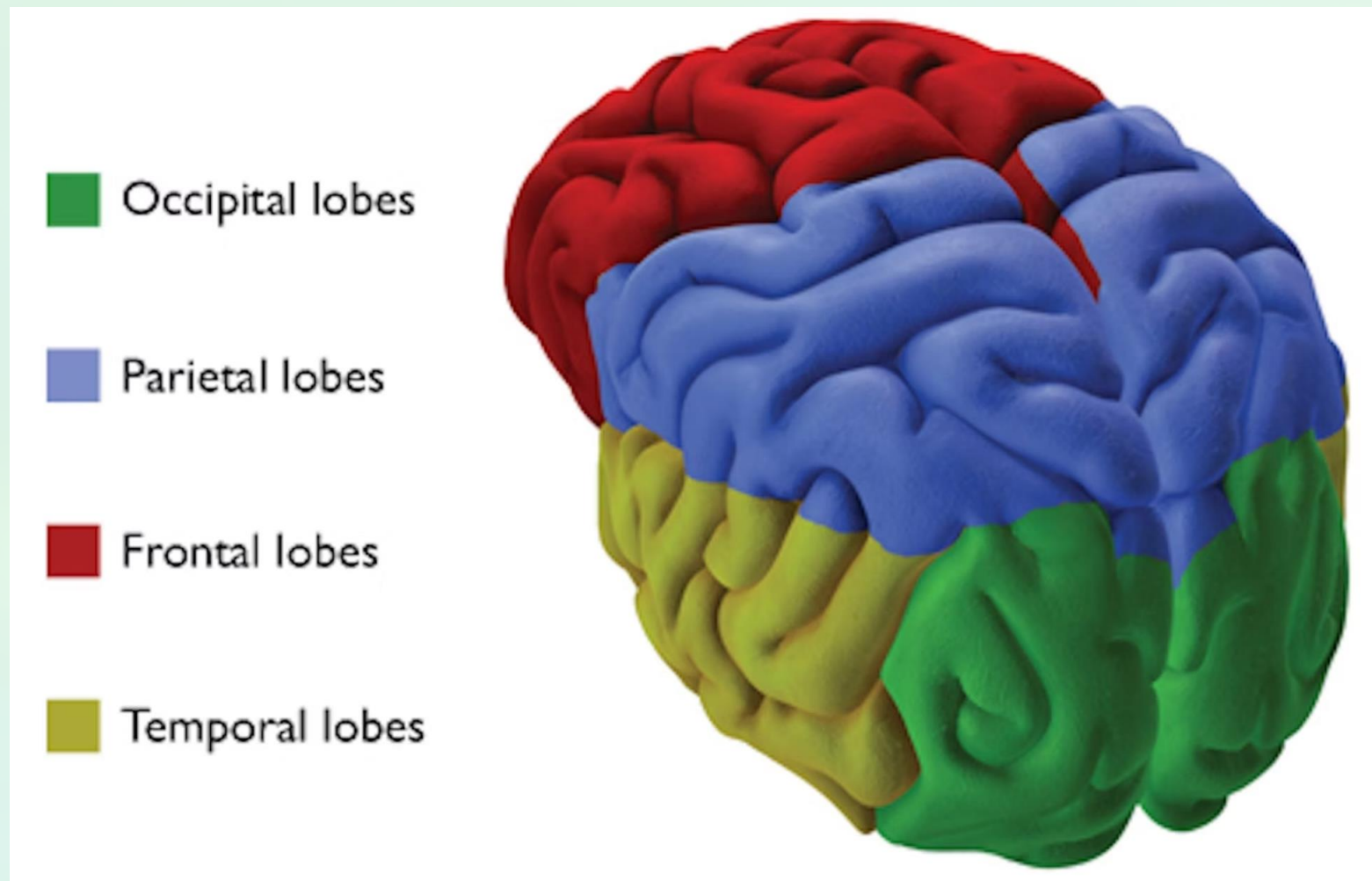
Spúšťacie faktory

- Deprivácia spánku, zaspávanie
- Fyzická aktivita, emočný stres
- Abúzus alkoholu
- Začiatok menštruácie
- Zápcha

Fotosenzitívne spúšťače

- Blikajúce obrazy, diskosvetlá
- Rytmická hudba
- Rytmické vizuálne stimuly

Topografická klasifikácia záchvatov



Parciálne (fokálne) záchvaty

Začínajú v ohraničenej oblasti kortexu:

- Jednoduché parciálne — bez poruchy vedomia
- Komplexné parciálne — s poruchou vedomia

Generalizované záchvaty

- Absencie (petit mal) — krátke výpadky vedomia
- Tonicko-klonické (grand mal) — generalizované kŕče
- Status epilepticus — život ohrozujúci stav



KLASIFIKÁCIA

Status epilepticus

- ❑ Status epilepticus je závažná komplikácia — stav prolongovaných záchvatov bez nadobudnutia vedomia. **Priamo ohrozuje život pacienta** a vyžaduje okamžitú medicínsku intervenciu.

Primárna vs. Sekundárna epilepsia

Primárna (idiopatická)

Žiadna identifikovateľná štrukturálna príčina. Predpokladá sa genetická predispozícia. EEG môže byť normálne v interiktálnom období.

Sekundárna (symptomatická)

Epilepsia ako prejav iného ochorenia alebo poškodenia CNS:

- Trauma, tumor, cievna príhoda
- Infekcia, metabolická porucha
- Vývojová anomália mozgu

NOVÁ KLASIFIKÁCIA

Aktuálna klasifikácia — Parciálne záchvaty

Parciálne záchvaty začínajú lokálne v jednej oblasti kortexu a delia sa do troch skupín:

1

Jednoduché parciálne

Bez ovplyvnenia vedomia. 4 typy:
motorické, senzorické, autonómne,
psychické

2

Komplexné parciálne

S poruchami vedomia —
automatizmy, zmätenosť, amnézia
na záchvat

3

Sekundárne generalizované generalizované

Parciálny záchvat sa šíri a
prechádza do generalizovaného
tonicko-klonického záchvatu

Aktuálna klasifikácia — Generalizované záchvaty

1

Absencie

Krátke výpadky vedomia (petit mal), typicky 3 Hz spike-wave na EEG

2

Myoklonické

Krátke, náhle svalové zášklby, bez straty vedomia

3

Klonické

Rytmické svalové kontrakcie bez predchádzajúcej tonicko

4

Tonické

Stuhnutie svalstva, bez klonickej fázy

5

Tonicko-klonické

Grand mal — tonická fáza + klonická fáza, strata vedomia

6

Atonické

Náhly pokles svalového tonusu — pád pacienta

Infantilné spazmy a neklasifikované záchvaty

Infantilné spazmy (West syndróm)

Závažná forma epileptickej encefalopatie raného detstva. Charakterizované krátkymi flexorovými spazmami, typicky v skupinách. EEG nález: **hypersaritmia** — chaotická vysokoamplitúdová aktivita.

Neklasifikované záchvaty

Záchvaty, ktoré nie je možné zaradiť do žiadnej z vyššie uvedených kategórií pre nedostatok informácií alebo atypický priebeh.



Kompletná klasifikácia záchvatov — prehľad



Klasifikácia záchvatov je klinicky dôležitá — ovplyvňuje výber antiepileptickej terapie aj prognózu pacienta.

ZÁVER

Kľúčové závery

→ Patofyziológia

Epilepsia vzniká hyperexcitabilitou neurónov a nerovnováhou excitačných (glutamát) a inhibičných (GABA) neurotransmiterov

→ Diagnostika

EEG je kľúčový diagnostický nástroj — hľadáme hroty, komplexy hrot–vlna a spomalenie základnej aktivity

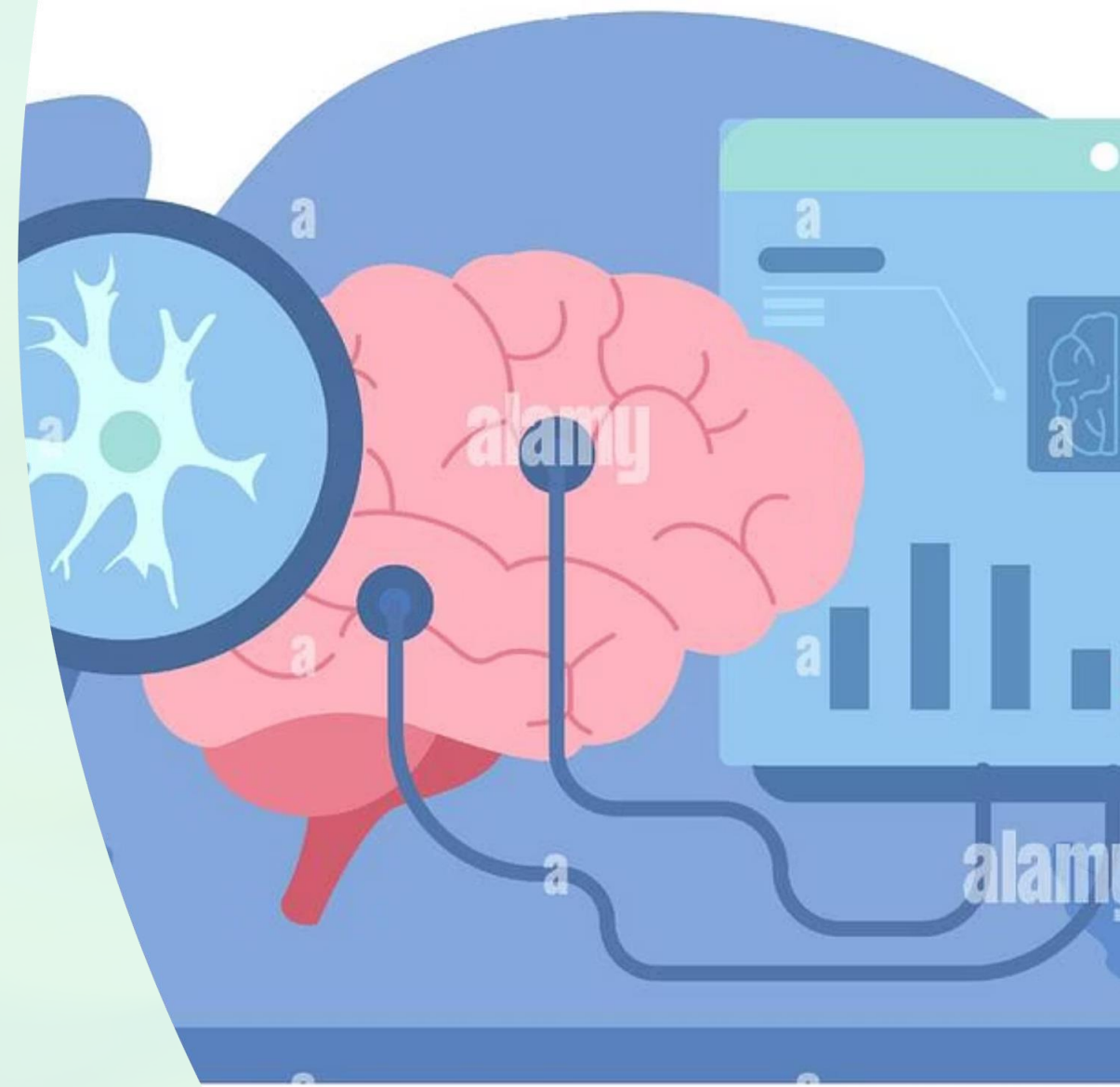
→ Klasifikácia

Záchvaty delíme na parciálne a generalizované; etiologicky na primárne a sekundárne

→ Klinická relevancia

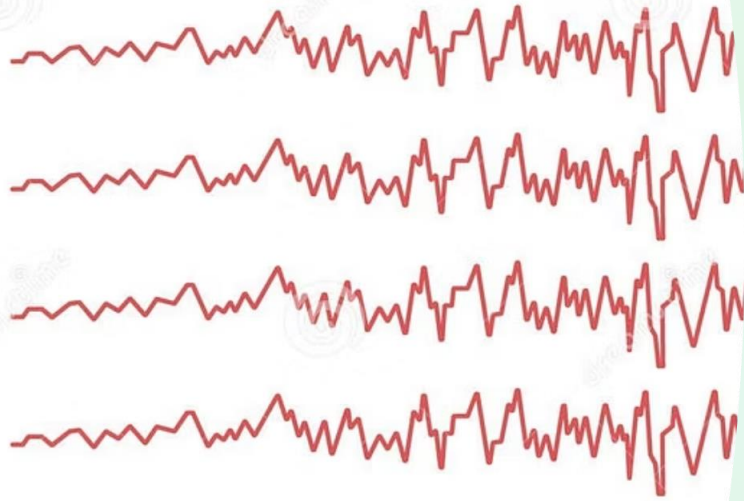
Správna klasifikácia určuje liečbu — prezentácia pokračuje terapeutickými možnosťami

Neurologist

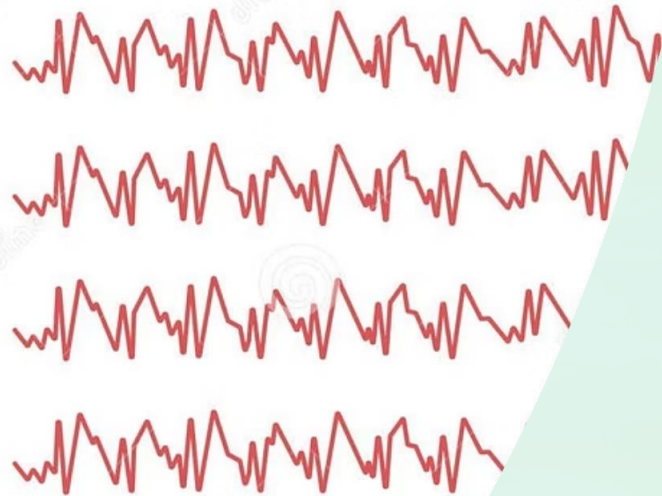


Types Of Epileptic Seizures

Focal Seizure



Generalized Seizure

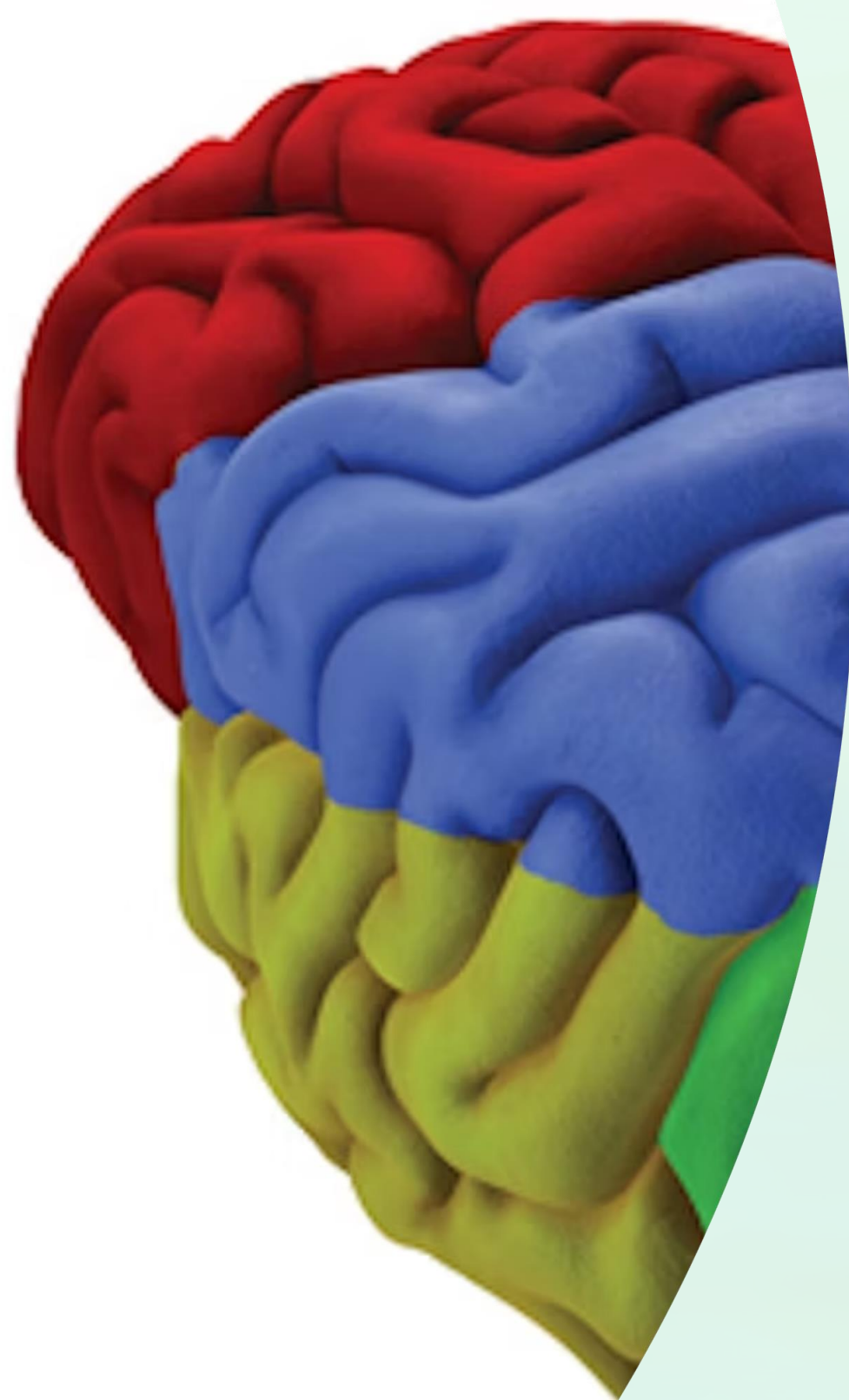


Epileptické záchvaty

Komplexný prehľad parciálnych a generalizovaných záchvatov, ich symptomatológie, EEG nálezov a klinického manažmentu pre lekárov a študentov medicíny.

NEUROLÓGIA

EPILEPTOLÓGIA



Parciálne záchvaty – prehľad

Parciálne záchvaty vznikajú z lokalizovaného epileptického ložiska v mozgovej kôre a môžu sa sekundárne generalizovať. Trvajú zvyčajne 30 sekúnd až 2 minúty, po záchvate môže nastúpiť amnézia.

Jednoduché parciálne záchvaty

Bez poruchy vedomia, jednoduchá symptomatológia viazaná na miesto ložiska

Komplexné parciálne záchvaty

S poruchou kognitívnych funkcií a vedomia, často automatizmy

Jednoduché parciálne záchvaty

Charakteristické **zachovaním vedomia** – pacient vníma záchvat, ale nedokáže ho ovplyvniť. Postihnutá je zvyčajne jedna hemisféra.

Motorické

Svalové zášklby na jednej strane tela; gyrus precentralis – fokálna motorická odpoveď. Jacksonova epilepsia – motorický „pochod“ po tele.

Senzorické

Gyrus postcentralis – šteklenie, mravčenie, necitlivosť. Vizuálne, sluchové, chuťové a čuchové fenomény.

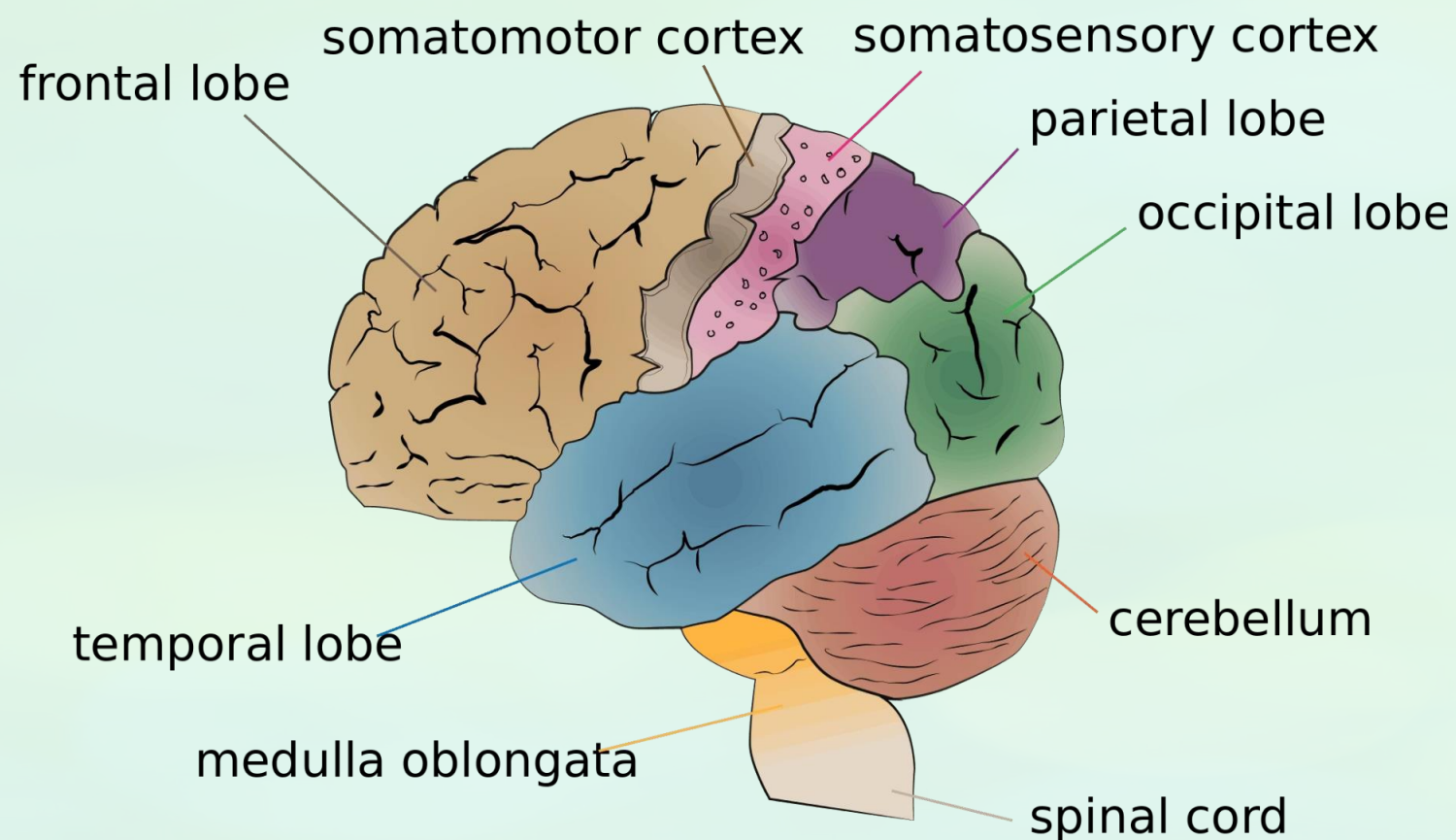
Autonómne

Začervenanie, tachykardia, diaforéza, hypotenzia, pupilárne zmeny – aktivácia autonómneho NS.

Aura

Stereotypický varovný príznak záchvatu – napr. vôňa vanilky. Predstavuje samotný parciálny záchvat pred generalizáciou.

Parciálne nemotorické záchvaty – rozšírenie



Senzorické a psychické prejavy

→ Vizuálne

Záblesky svetla, farebné škvrny, halucinácie – okcipitálny lalok

→ Sluchové

Zvuky, hučanie, tóny alebo komplexné hlasy – Heschlove závit

→ Čuchové / chuťové

Neprijemné pachy (kakosmia), kovová chuť – insulárny kortex

→ Psychické

Deja-vu, depersonalizácia, pocit nereálnosti – temporálny lalok

Komplexné parciálne záchvaty

Komplexná symptomatológia s **poruchou vedomia a kognitívnych schopností**. Najčastejší zdroj – temporálny a frontálny lalok. Niekedy označované ako *psychomotorické záchvaty*.

Automatizmy

Reflexná, nezmyselná, stereotypná aktivita – mľaskanie perami, žmolenie oblečenia, gestá rúk, chôdza v kruhu

Epileptický fokus

Temporálny lalok – hippocampus, nucleus amygdalae; aktivita sa šíri do centrencefalických štruktúr a limbického systému

Systémové prejavy

Zmeny autonómnych funkcií, afektov, inštinktov – vplyvom postihnutia limbického systému, mozgového kmeňa a kôry

Diferenciálna diagnóza

Môže pripomínať psychické poruchy – riziko misdiagnostikácie ako psychiatrická porucha

Komplexné parciálne záchvaty – postiktálny stav

Špeciálne formy a príčiny

U detí môže byť príčinou **glióm**, sprevádzaný **kakosmiou** – vnímaním nepríjemných pachov.

Postiktálny stav

- Zmätenosť a dezorientovanosť
- Psychický nepokoj
- Ohromný pocit strachu, záplava myšlienok
- Pocit „odpojenia“ alebo depersonalizácie
- Časté misdiagnostikácie ako psychiatrická porucha

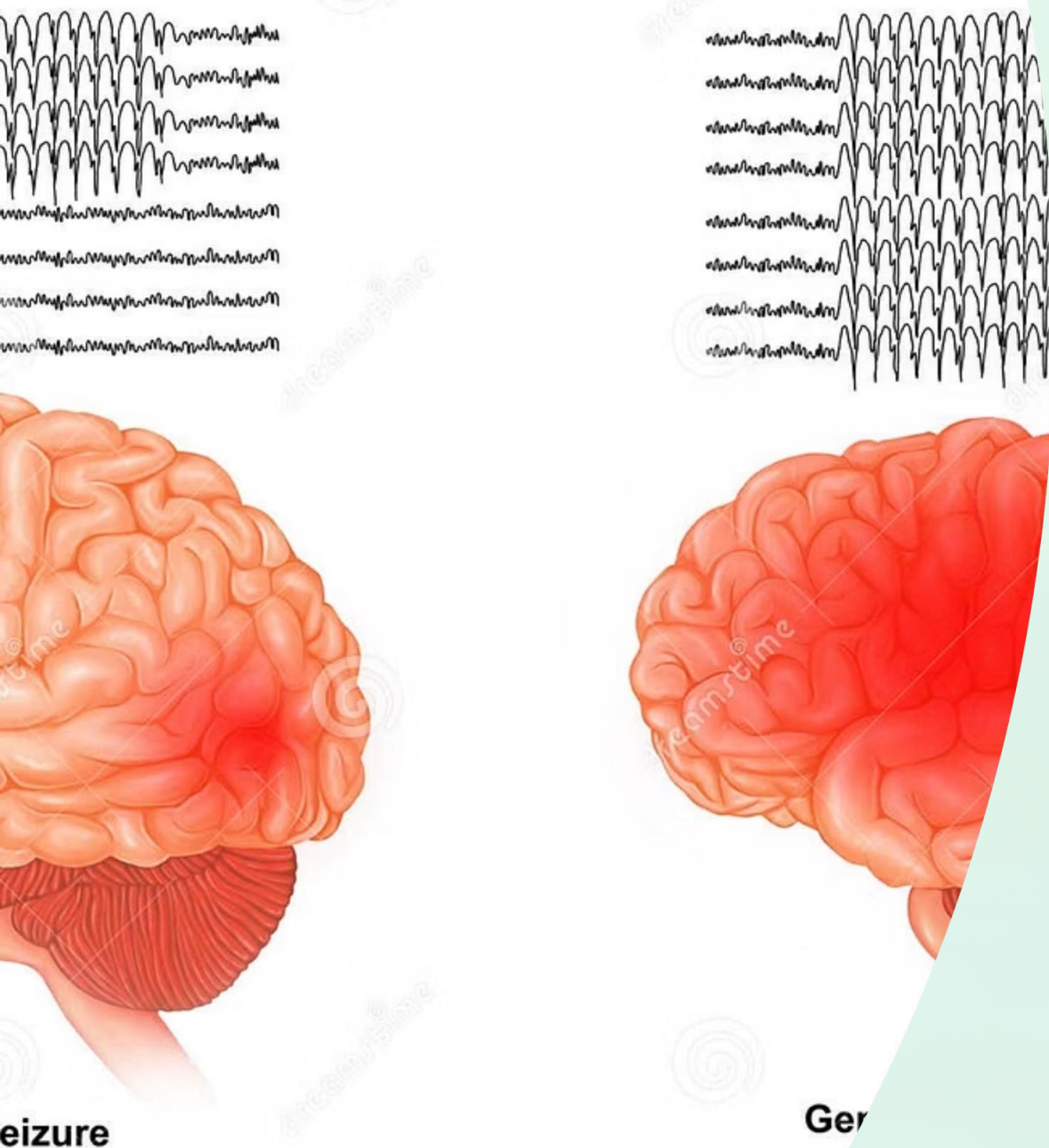
Déjà-vu

Nová situácia vnímaná ako dávno zažitá

Jamais-vu

Dobre známa situácia vnímaná ako úplne nová

Epilepsy and Seizures



Generalizované záchvaty

Abnormálna aktivita začína v **centrencefalických štruktúrach** (modulárna talamo-kortikálna oblasť) a šíri sa bilaterálne a symetricky do celej kôry. Nasledovaná amnéziou.

01

Absencie (petit mal)

Náhla krátka porucha vedomia 5–15 s, pohľad upretý dopredu, typická pre detský vek. EEG: symetrické bilaterálne hroty 3 Hz.

02

Tonicko-klonické záchvaty

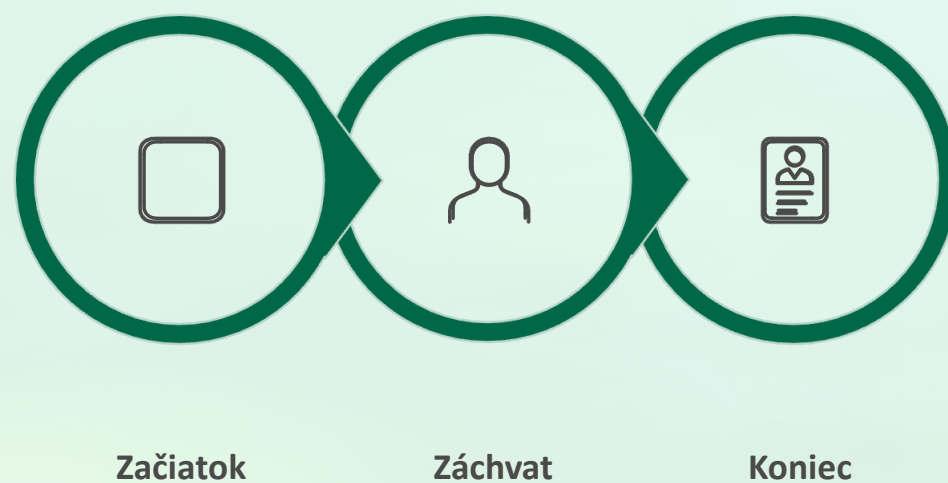
Grand mal – trvajú 1–5 min, s tonickou a klonickou fázou, stratou vedomia, inkontinenciou.

03

Status epilepticus

Závažná komplikácia – opakované záchvaty bez návratu vedomia, ohrozenie vitálnych funkcií.

Absencie – petit mal



Pacient pokračuje v prerušenej vete, pohybe, či melódii hlasu ihneď po záchvate – bez postiktálnej fázy.

Klinické charakteristiky

Trvanie

5–15 sekúnd, niekoľko až desiatky záchvatov denne

Vek

Typická pre detský vek, školský vek, dievčatá častejšie

EEG nález

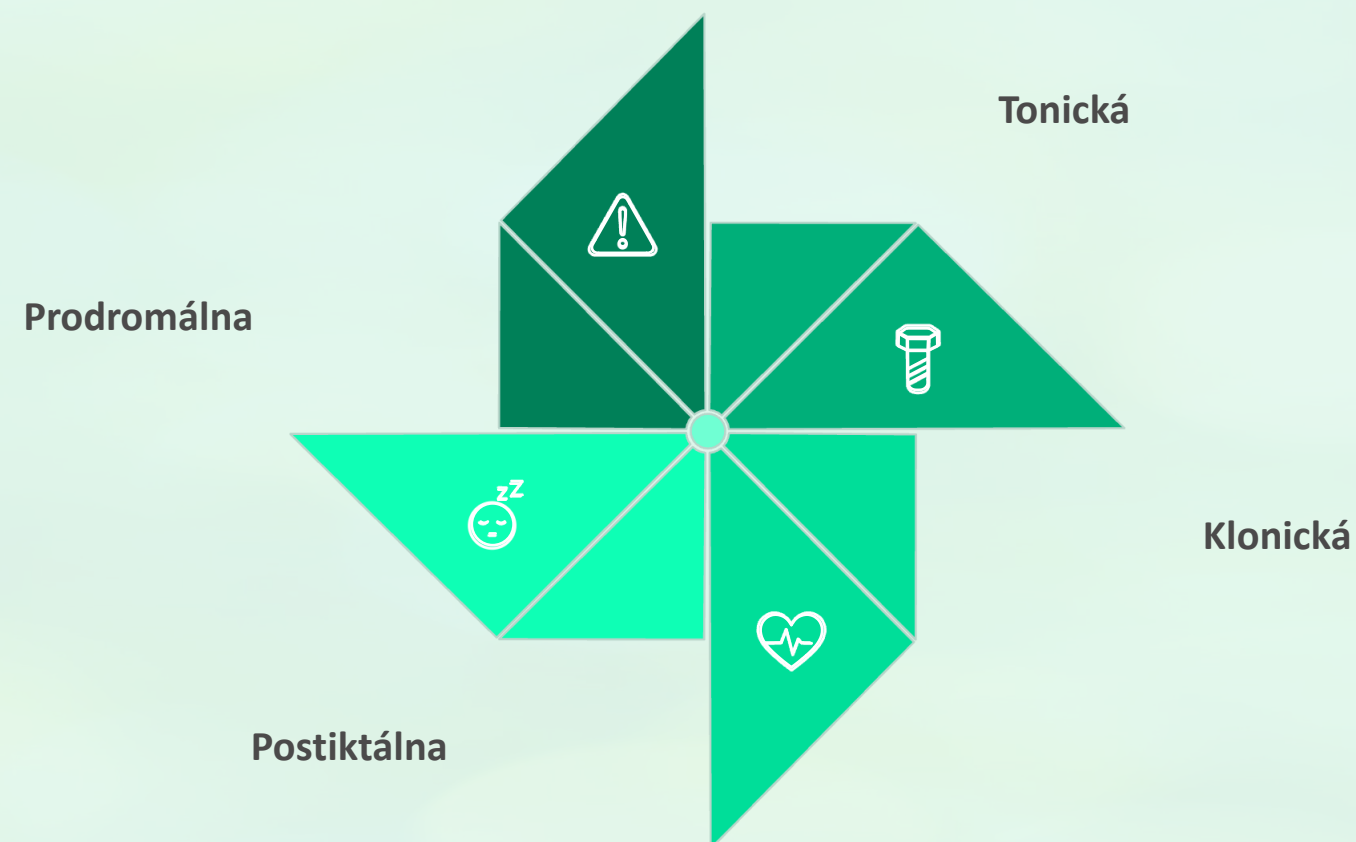
Symetrické bilaterálne hroty, frekvencia 3 Hz, generalizované

Amnézia

Pacient si záchvat neuvedomuje, okolie si ho môže všimnúť ako „zadumanie“

Tonicko-klonické záchvaty

Grand mal – najdramatickejšia forma generalizovaných záchvatov. Trvanie 1–5 minút, sprevádzané úplnou stratou vedomia.



1–5

Minúty trvanie

Priemerné trvanie záchvatu

100Hz

EEG frekvencia

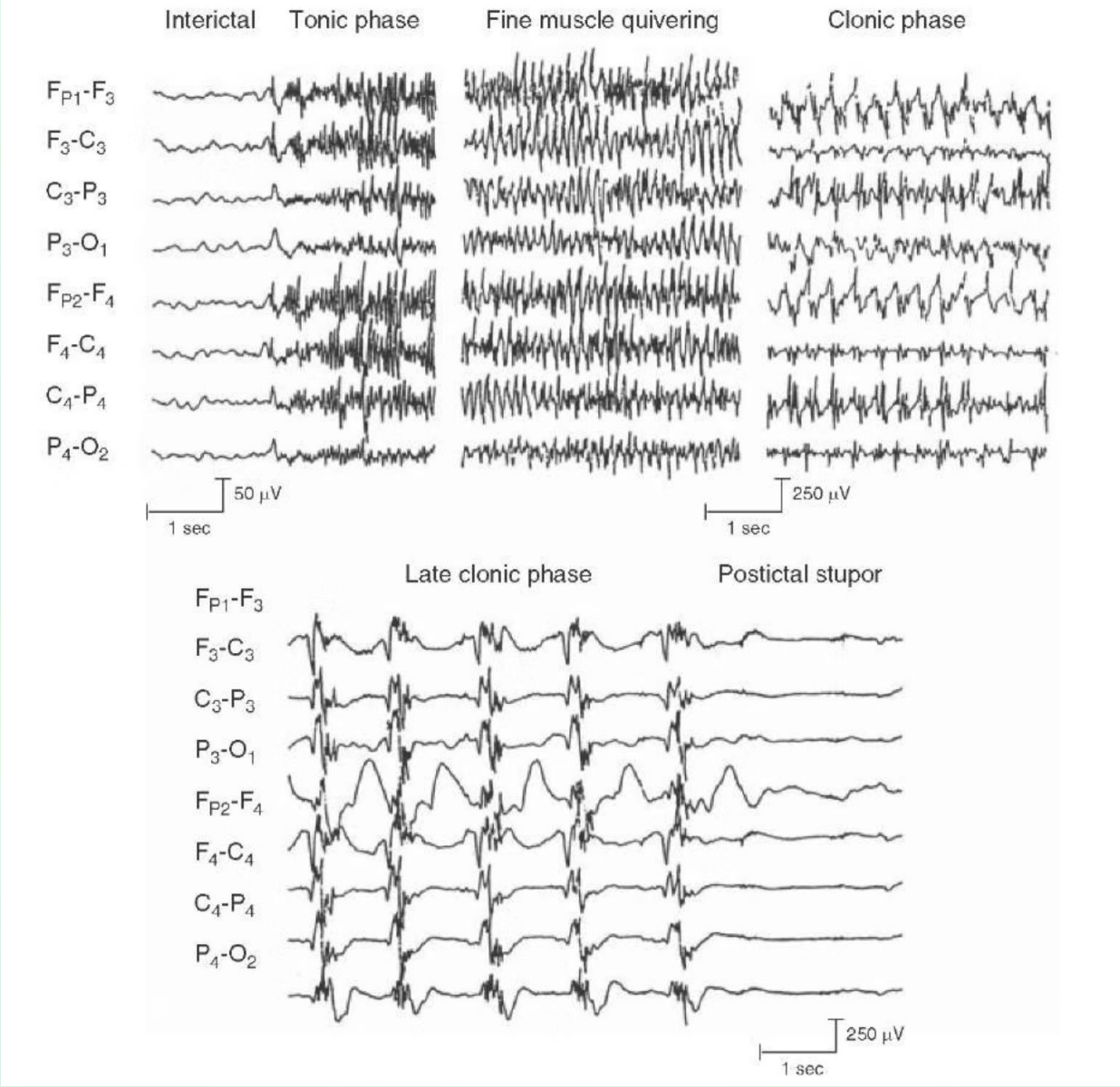
Ostré hroty s vysokou amplitúdou

~30%

Riziko statusu

Podiel prípadov so sekundárnym status epilepticus

EEG nález pri tonicko-klonickom záchvate



Popis EEG fáz

01

Interiktálna fáza

Nízka amplitúda, relatívne normálny záznam medzi záchvatmi

02

Tonická fáza

Rýchla nízkoamplitúdová aktivita, nárast frekvencie

03

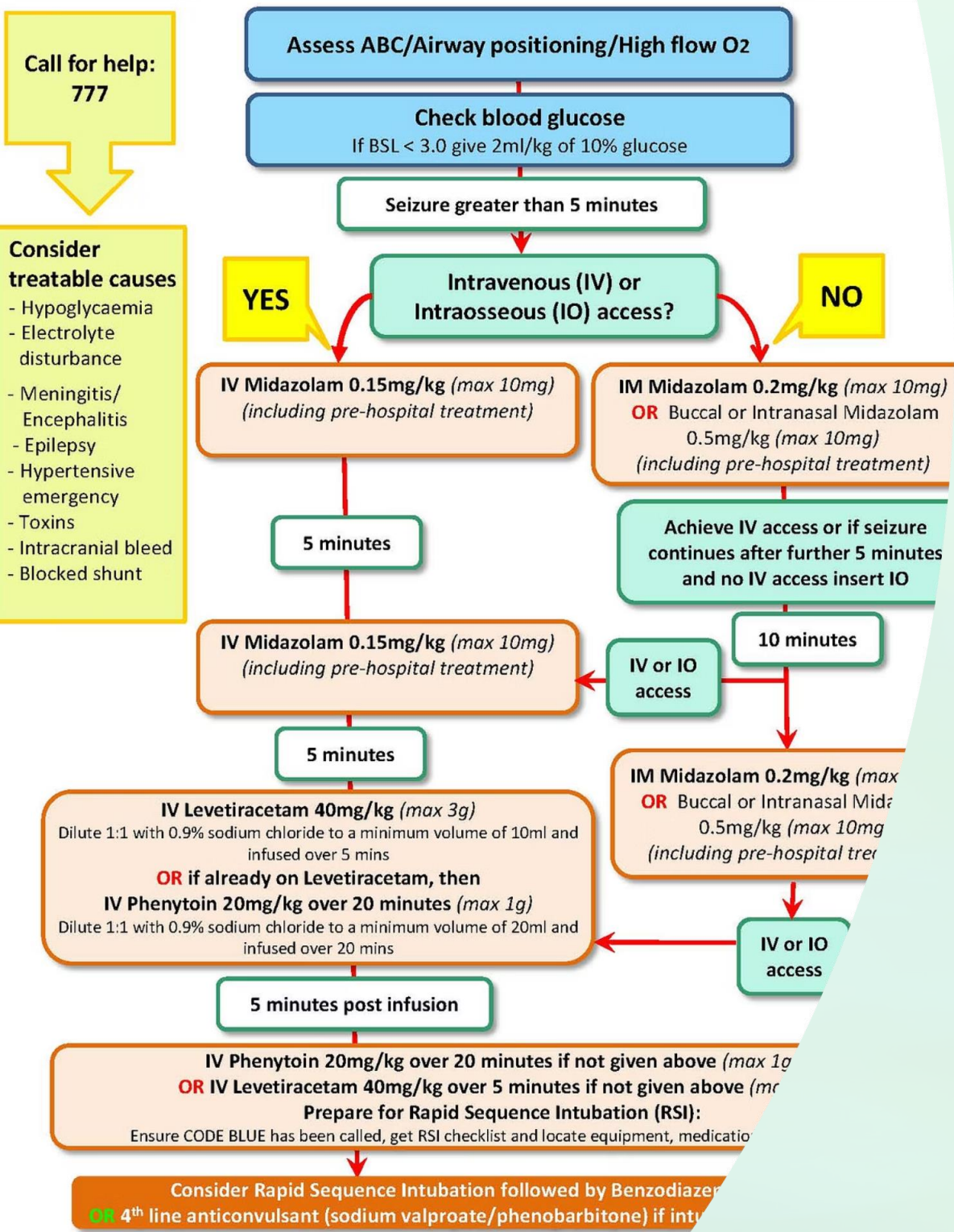
Klonická fáza

Rytmické hroty s vysokou amplitúdou, spomaľovanie frekvencie

04

Postiktálny stupor

Difúzna pomalá aktivita, útlm mozgovej kôry



Status epilepticus

Závažná, život ohrožujúca komplikácia generalizovaných záchvatov. Definovaný ako aspoň 2 záchvaty za 30 minút bez návratu vedomia medzi nimi.



Trvanie

Môže trvať niekoľko hodín bez spontánneho ukončenia



Ohrozenie vitálnych funkcií

Hypoxia, hemodynamická nestabilita, hypoglykémia, rabdomyolýza



Neurologické poškodenie

Trvalé poškodenie neurónov pri predĺženom záchvate – exitotoxicita



Terapia

Benzodiazepíny (diazepam, lorazepam), fenytoín, prípadne celková anestézia

Epilepsia v detskom veku – prehľad

Epilepsia patrí k najčastejším neurologickým ochoreniam detského veku. Genetické formy tvoria významnú časť prípadov s debutom v detstve.



Genetická príčina

Mutácie iónových kanálov, neurotransmitterových receptorov alebo membránových proteínov



Vekovo viazaný debut

Väčšina genetických epilepsií má charakteristický vek vzniku – od novorodeneckého obdobia po adolescenciu



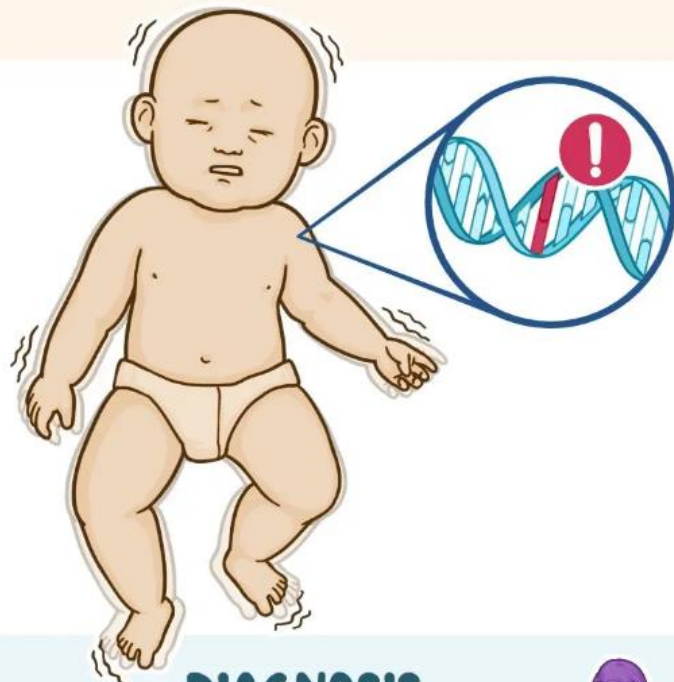
Terapeutická odpoveď

Niektoré formy veľmi dobre reagujú na špecifickú liečbu, iné sú farmakorezistentné

Dravetin syndróm (SMEI)

BACKGROUND

- * RECURRENT SEIZURES & REFRACTORY EPILEPTOGENIC ENCEPHALOPATHIES
- * EXPERIENCE NEURODEVELOPMENTAL DECLINE, LEADING to PREMATURE MORTALITY



DIAGNOSIS

- * HISTORY & REVIEW of SYMPTOMS
- * NEUROLOGIC EXAM
- * GENETIC TESTING for SCN1A MUTATION
 - ↳ NEGATIVE in up to 20% of INDIVIDUALS; DIAGNOSIS CAN NOT be EXCLUDED



SYMPTOMS

- * VARIOUS FORMS of EPILEPSY
 - ~ TONIC-CLONIC SEIZURE (GRAND MAL)
 - ~ ABSENCE SEIZURES (PETIT MAL)
- * NEURODEVELOPMENTAL DELAY
 - ~ HYPOTONIA
 - ~ ATAXIA
 - ~ DYSAUTONOMIA
- * COMORBID BEHAVIORAL DISTURBANCES & CONDITIONS
 - ~ ASD
 - ~ AGGRESSION
 - ~ IRRITABILITY
 - ~ MALADAPTIVE PSYCHOSOCIAL BEHAVIORS
- * NEUROLOGICAL DISABILITY



TREATMENT

- * VALPROATE (SODIUM CHANNEL BLOCKER)
- * OTHER ADJUNCTS:
 - ~ CLOBAZAM
 - ~ STIRIPENTOL
 - ~ FENFLURAMINE
 - ~ TOPIRAMATE
 - ~ CANNABIDIOL



Ťažká myoklonická epilepsia dojčiat

Mutácia génu SCN1A – strata funkcie sodíkového kanála Nav1.1 v inhibičných interneurónoch.

Zdroj: [Dravet Syndrome: What It Is, Causes, Treatment, and More | Osmosis](#)

Debut

Prvý rok života, typicky febrilné záchvaty u dovtedy zdravého dieťaťa

Priebeh

Progresívny – farmakorezistentné polymorfné záchvaty, kognitívny regres

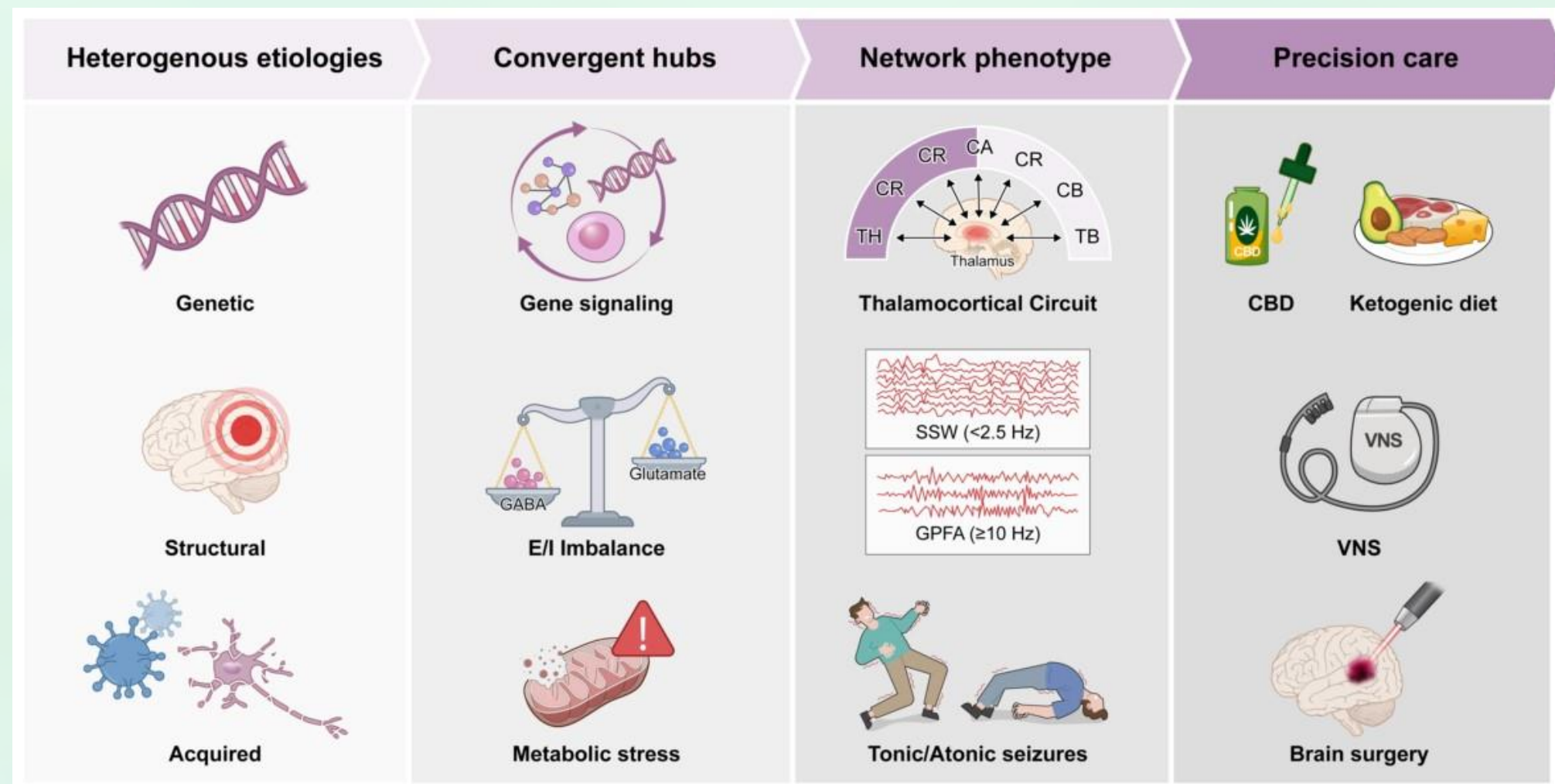
Dôležité

Kontraindikácia natrium-kanálových blokátorov (karbamazepín, lamotrigín)

Lennox-Gastautov syndróm

Charakteristika syndrómu

Ťažká epileptická encefalopatia s genetickými, štrukturálnymi aj metabolickými príčinami. Debut medzi 1.–8. rokom života.



Zdroj : [Unraveling Lennox–Gastaut Syndrome: From Molecular Pathogenesis to Precision Diagnosis and Targeted Therapy Evolving Therapeutic Strategies](#)

Tonicko-atonické záchvaty

„Drop attacks“ – náhly pád, vysoké riziko úrazu

Absencie a tonické záchvaty

Polymorfné záchvaty, farmakorezistencia

EEG

Pomalé hroty 1,5–2,5 Hz, pomalá pozad'ová aktivita

Juvenilná myoklonická epilepsia (JME)

Najčastejšia genetická generalizovaná epilepsia. Debut v adolescencii (12–18 rokov). Súvisí s mutáciami génov *GABRA1*, *CACNB4*, *CLCN2* – autozomálna dedičnosť.



Myoklonické záchvaty

Ráno krátko po prebudení – rytmické zášklby ramien, rúk; pacient „hádže“ predmety



Tonicko-klonické záchvaty

Generalizované, často provokované spánkovou depriváciou a fotikstimuláciou



Liečba

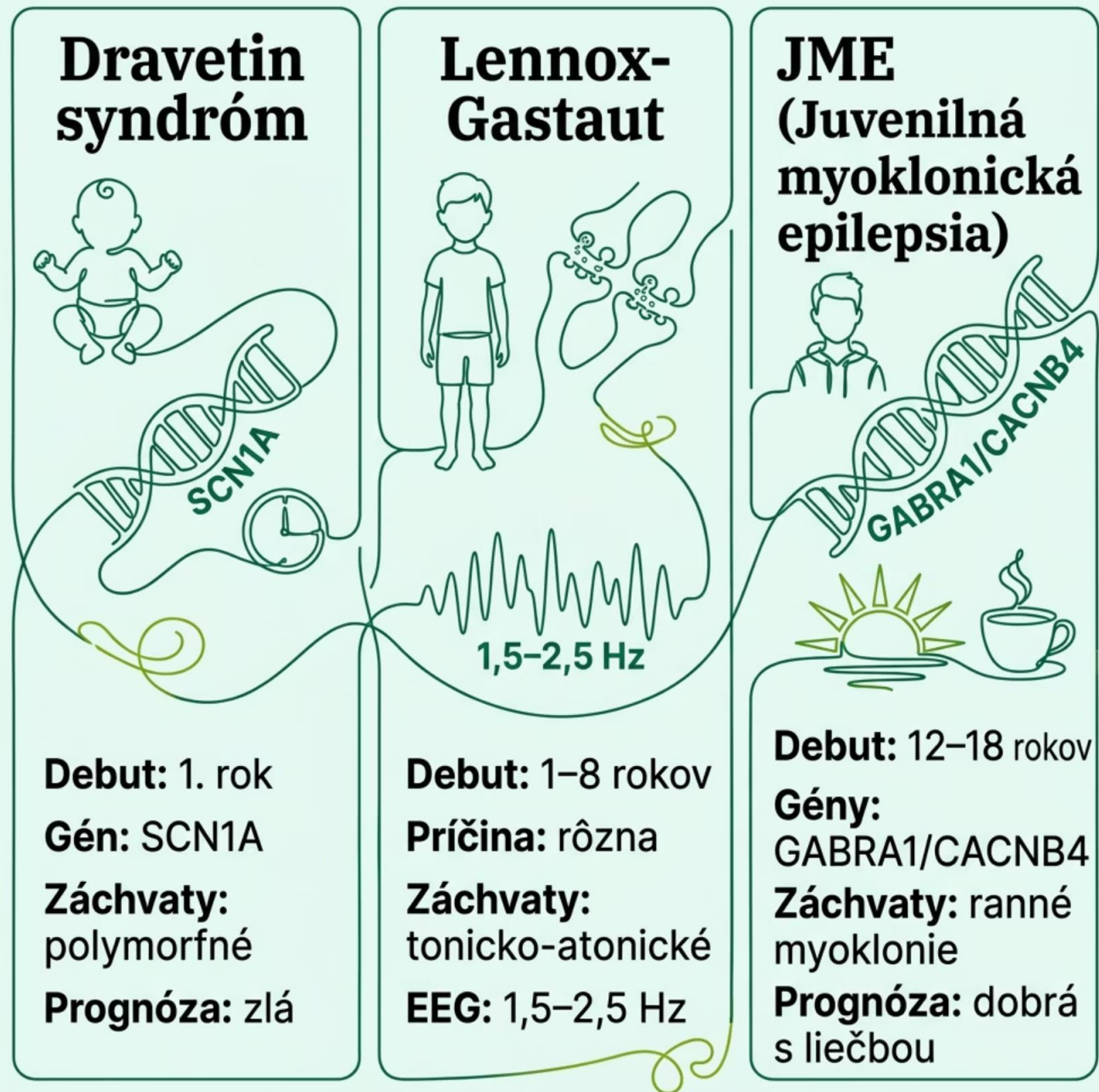
Valproát ako liek prvej voľby; dobrá odpoveď, ale celoživotná liečba zvyčajne nutná



EEG

Generalizované polyhroty a hroty – pomalé komplexy, 4–6 Hz, fotosenzitivita

Detské epileptické encefalopatie – porovnanie

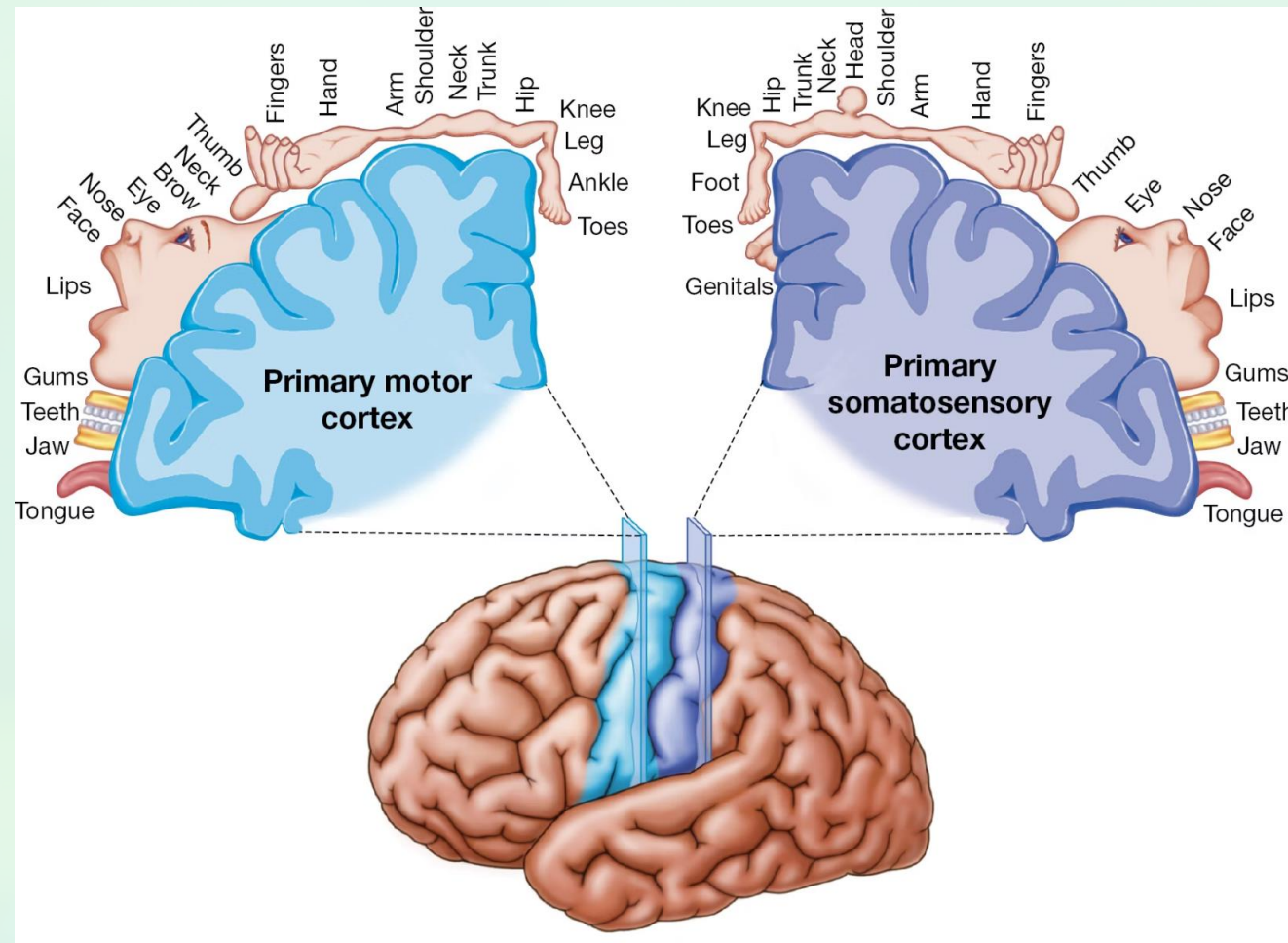


Kľúčové rozdiely

Genetické epilepsie sa líšia vekom vzniku, klinickým obrazom aj prognózou. Správna identifikácia syndrómu je kľúčová pre voľbu terapie a poradenskú činnosť s rodinou.

- Genetické testovanie (NGS panely) zásadne mení diagnostiku detskej epilepsie a umožňuje precíznu medicínu.

Jacksonova epilepsia a fokálne motorické záchvaty

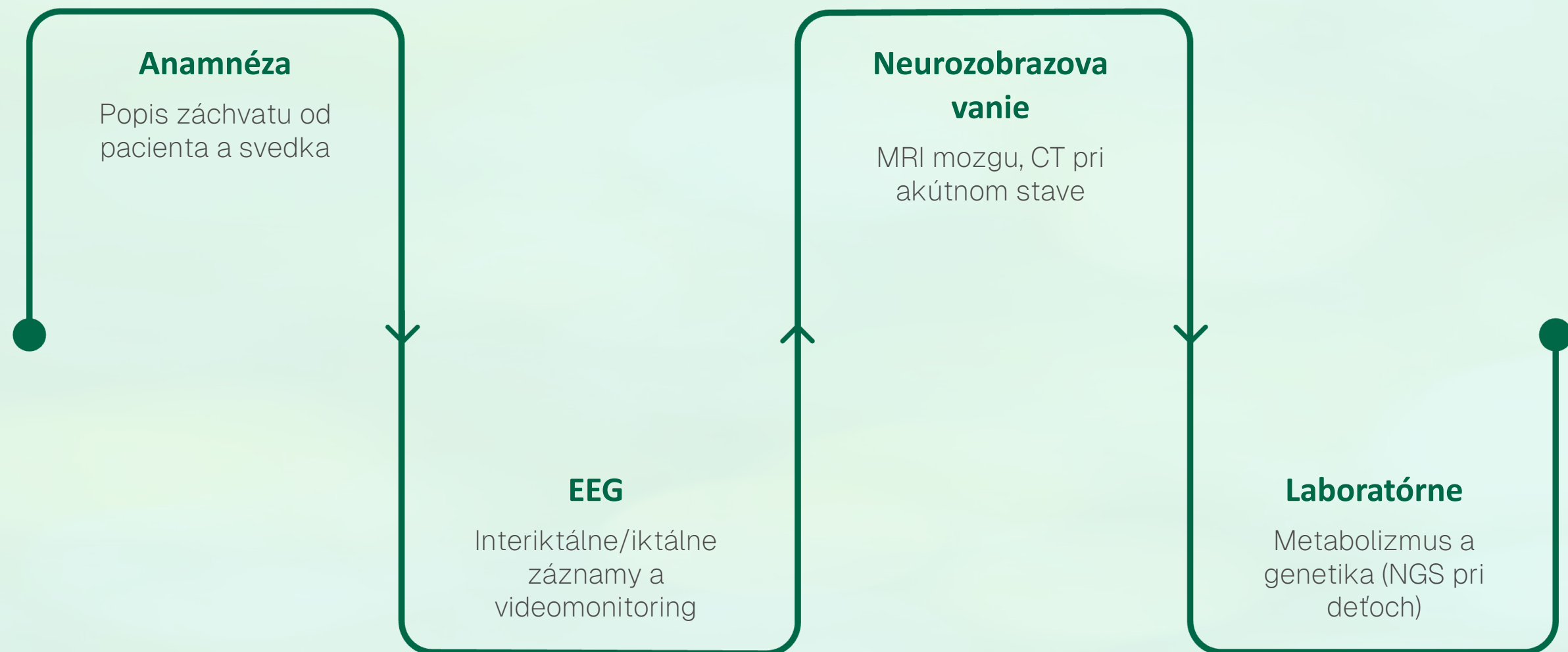


Jacksonov motorický pochod

Fokálna epilepsia gyrus precentralis – záchvat sa somatotopicky šíri pozdĺž motorického homuncula: palec → ruka → rameno → tvár.

- Začiatok: kontralaterálne svalové záškľby v distálnej časti končatiny
- Postup: proximálnym smerom podľa somatotopickej mapy
- Môže sa sekundárne generalizovať
- Toddova paréza – prechodná slabosť po záchvate

Diagnostika epileptických záchvatov



Klinická anamnéza od pacienta a očitého svedka je nenahraditeľná. EEG potvrdí epileptiformnú aktivitu, MRI odhalí štrukturálnu príčinu.

Video – EEG monitorovanie záchvatov

Video-EEG monitorovanie je zlatý štandard v diagnostike epileptických záchvatov – umožňuje korelovať klinické prejavy s elektrickými výbojmi a presne lokalizovať epileptické ložisko.



Video záznam

Súčasná synchronizovaná videodokumentácia klinického obrazu záchvatu s možnosťou analýzy semiológie



EEG záznam

Dlhodobý EEG monitoring zachytí interiktálne výboje aj iktálne vzorce pre presnejšiu lokalizáciu ložiska



Predoperačné hodnotenie hodnotenie

Nevyhnutné pri úvahe o chirurgickej liečbe farmakorezistentnej epilepsie – identifikácia resekčnej zóny

Zhrnutie – klinické perličky

Parciálne jednoduché

Zachované vedomie,
symptomatológia podľa ložiska, aura
= parciálny záchvat

Parciálne komplexné

Porucha vedomia, automatizmy,
temporálny lalok, riziko
misdiagnostikácie

Generalizované

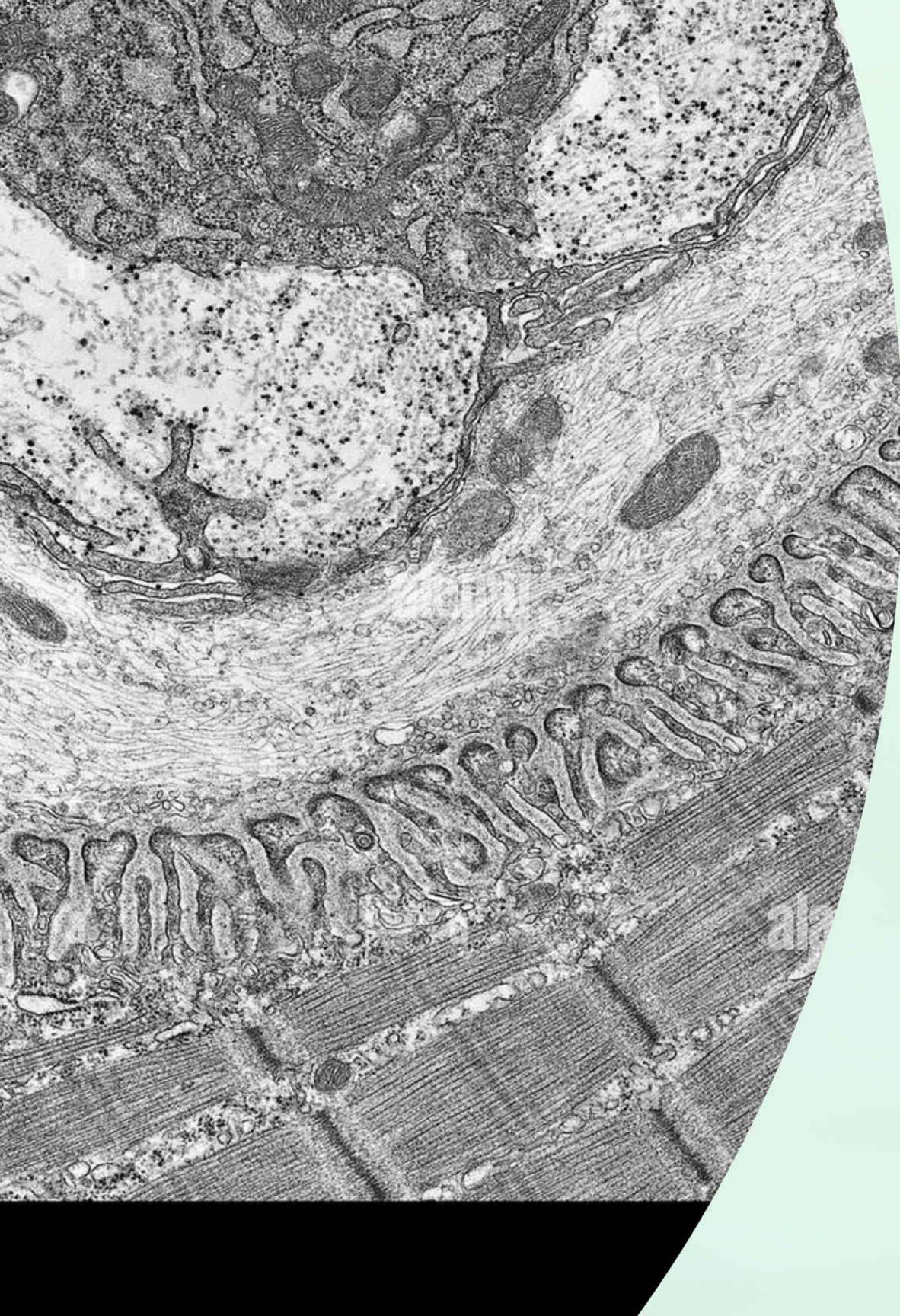
Absencie u detí (3 Hz), grand mal s 4
fázami, EEG 100 Hz ostré hroty

Detská epilepsia

Dravet (SCN1A), Lennox-Gastaut, JME – každá vyžaduje iný
terapeutický prístup

Status epilepticus

Neodkladný stav – benzodiazepíny, monitorovanie
vitálnych funkcií, JIS



Neuromuskulárne poruchy

Neuropatie, myopatie a ochorenia nervosvalovej platničky — komplexný prehľad patofyziológie, klinického obrazu a klasifikácie.

NEUROLÓGIA

MEDICÍNSKA EDUKÁCIA

Prehľad tém

01

Ochorenia nervosvalovej platničky

Botulizmus, blokády — kompetitívna a depolarizačná

03

Lambert-Eatonov syndróm

Presynaptická blokáda vápnikových kanálov, paraneoplastický kontext

02

Myasthenia gravis

Autoimunitná destrukcia AChR, klinický obraz, klasifikácia

04

Klinické príklady

Kazuistiky, obrazová dokumentácia, EMG nálezy

Ochorenia nervosvalovej platničky

Inhibícia tvorby alebo uvoľňovania acetylcholínu

Botulizmus (*Clostridium botulinum*)

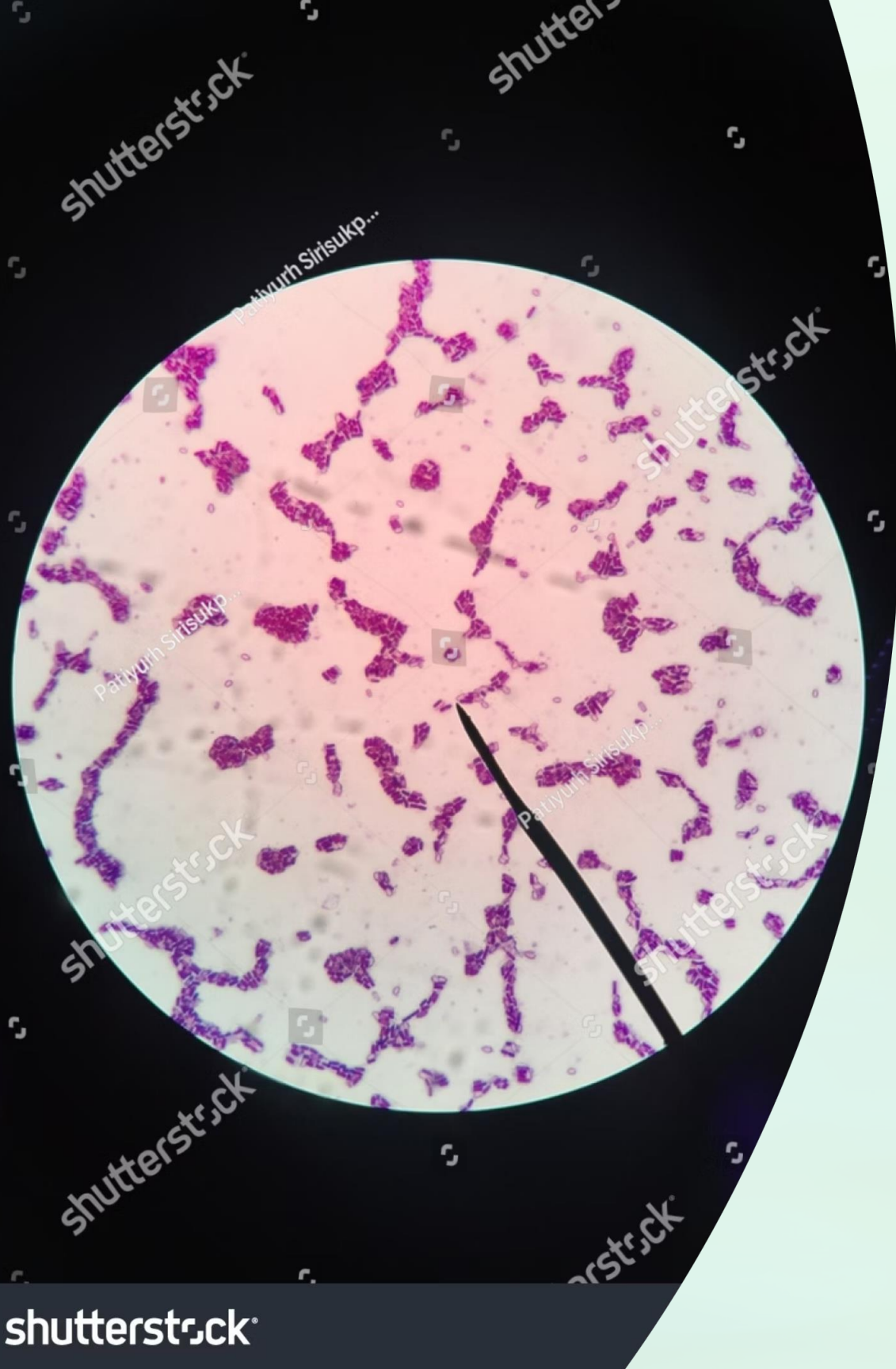
Toxín blokuje uvoľňovanie Ach z nervových zakončení. Klinicky: **diplopia, dysartria, dysfágia, paralýza dýchacích svalov** → respiračné zlyhanie pri plnom vedomí. Zotavenie je možné až po vytvorení nových nervosvalových platničiek.

Kompetitívna blokáda

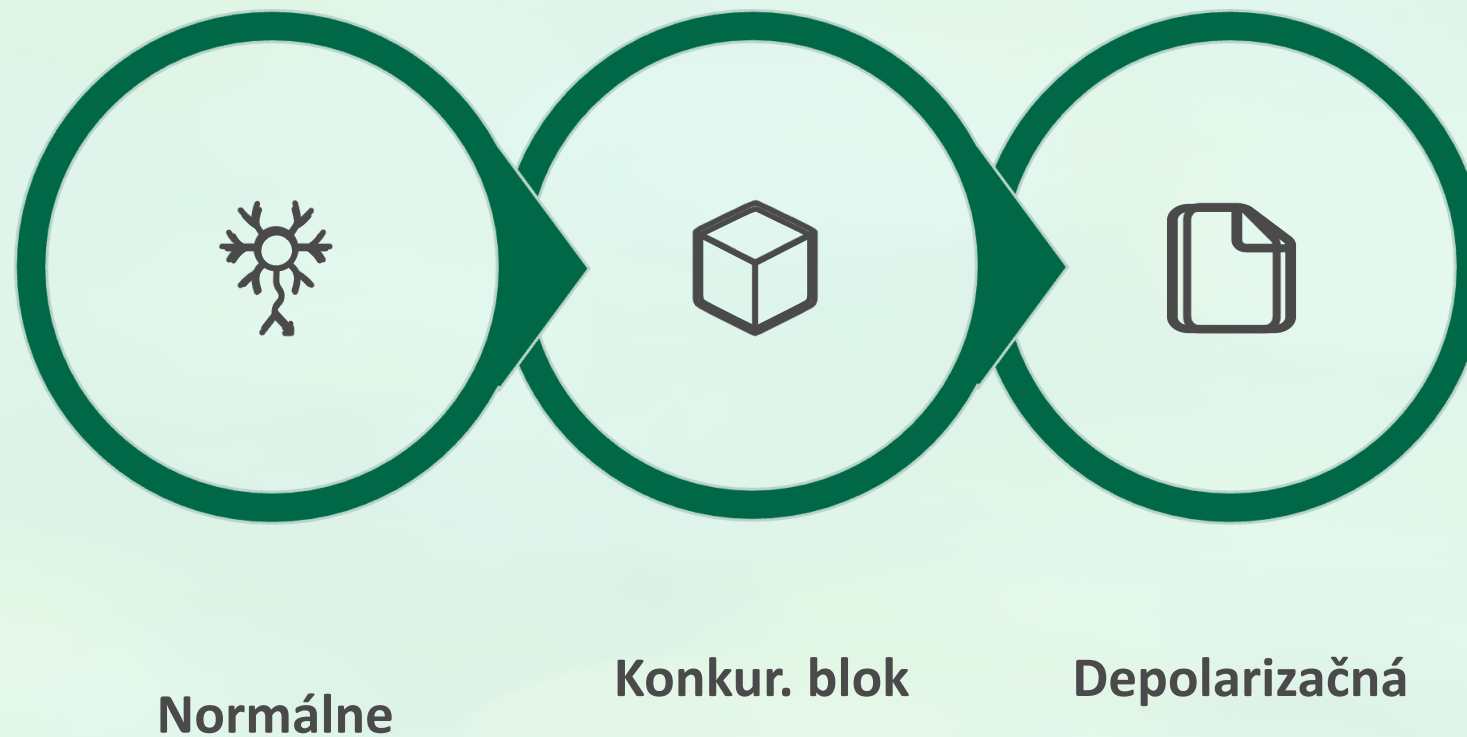
Ach kompetitívne súperí o väzbové miesto s inými substanciami (napr. tubokurarin). Uvoľňovanie Ach je zachované, ale receptor je obsadený.

Depolarizačná blokáda

Dlhodobá depolarizácia s iniciačnou fascikuláciou. Príklady: **dekametónium, succinylcholínn**.



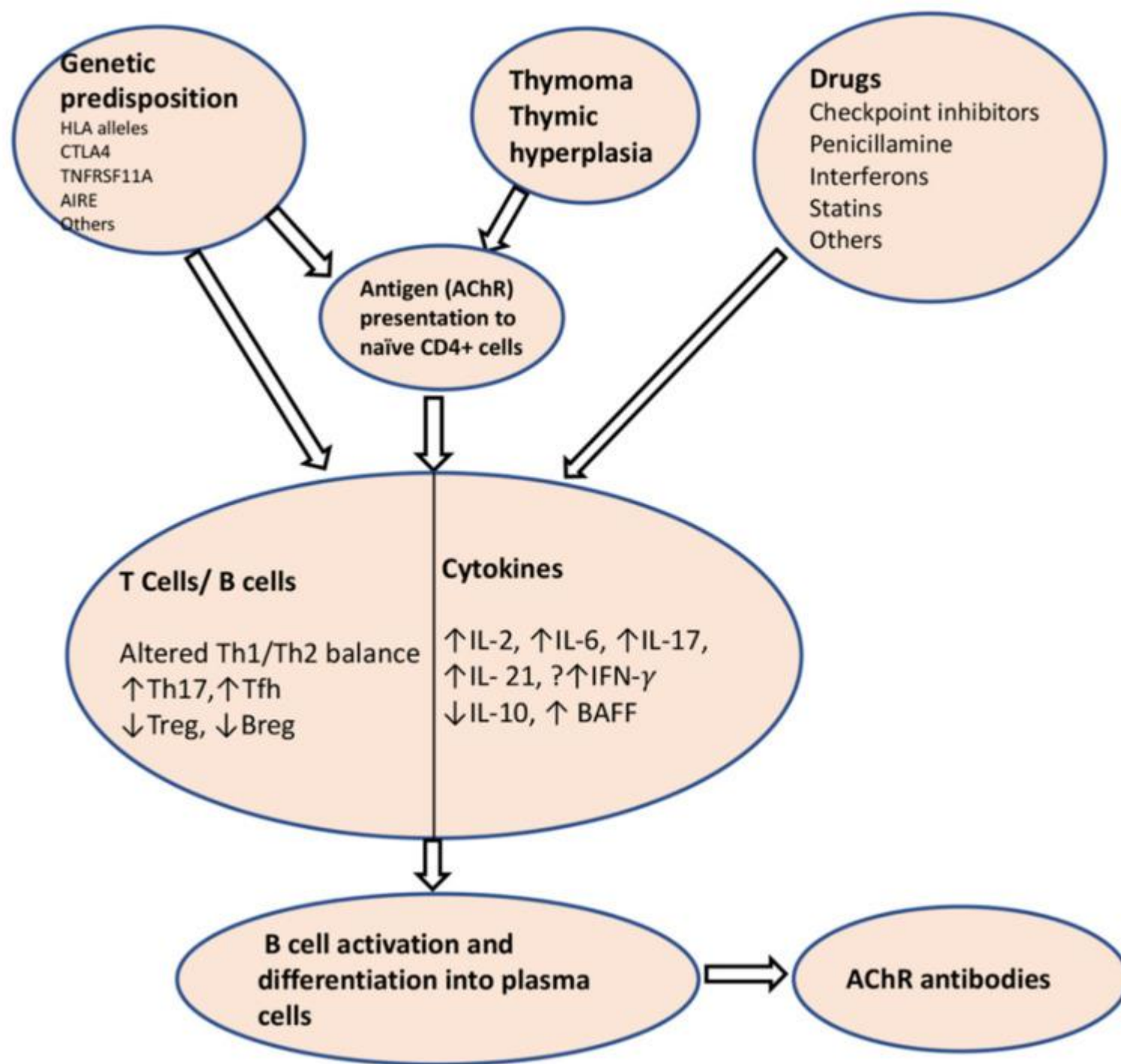
Mechanizmus blokády nervosvalovej platničky



Porozumenie týmto mechanizmom je kľúčové pre pochopenie farmakológie neuromuskulárnych relaxancií aj patogenézy otráv.

Myasthenia gravis — patogenéza

Pathogenesis of Myasthenia Gravis



Autoimunitné ochorenie

Protilátky proti nikotínovým AChR receptorom v nervosvalovej platničke vedú k:

- Zníženiu reaktivity receptorov na Ach
- Deštrukcii a internalizácii AChR
- Aktivácii komplementu → poškodenie postsynaptickej membrány

Prevalencia: **3–30/100 000** obyvateľov.
Primárna príčina neznáma — predpokladá sa narušenie imunologickej tolerancie.

Zdroj: [Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations - PMC](#)

Genetické a tymické faktory MG

HLA asociácie

Haplotyp A1-B8-DR3-DQ2 —
najsilnejšia genetická predispozícia.
Tiež HLA B8, DR3, DR1.

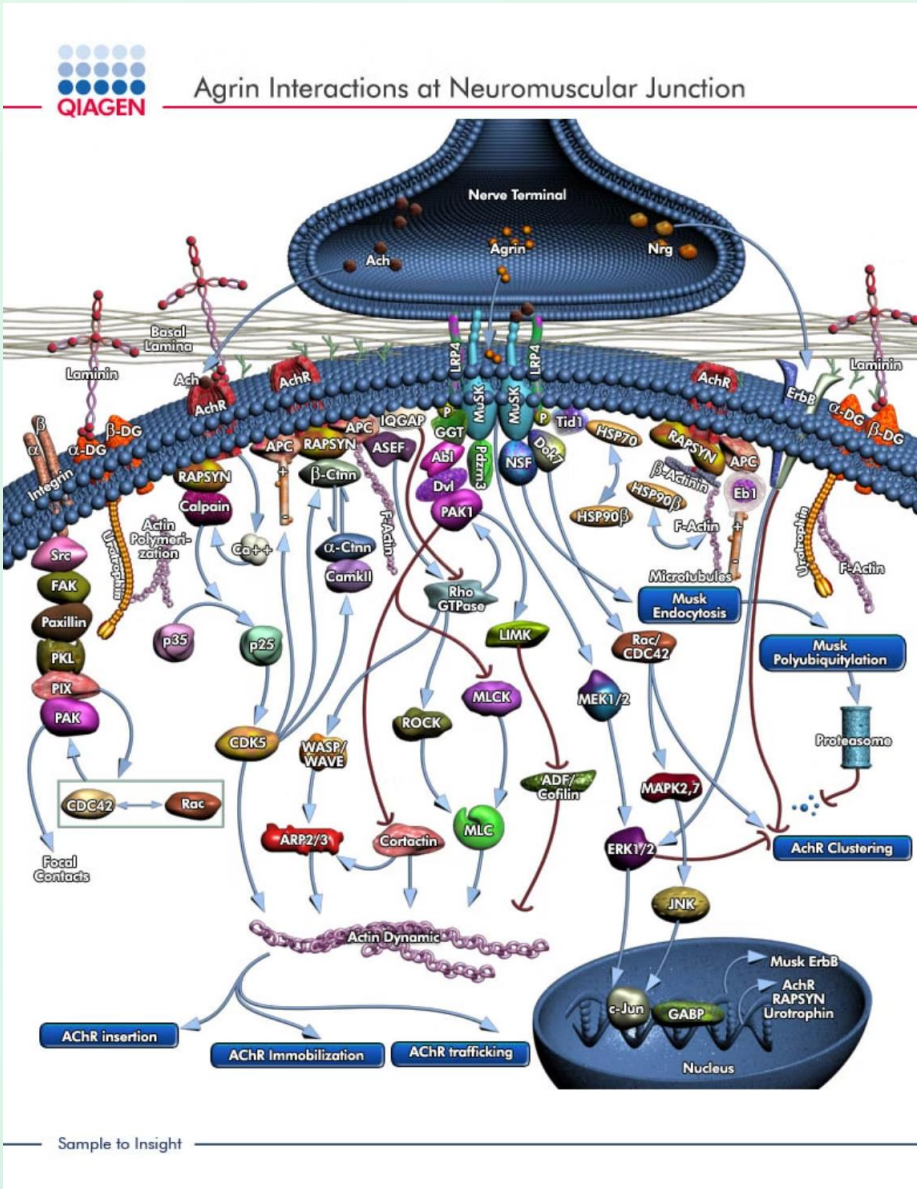
Proteínové faktory

Dysfunkcia génu ENOX1 (ecto-NADH
oxidáza 1), proteín TNIP-1 —
modulátory imunitnej odpovede.

Tymické abnormality

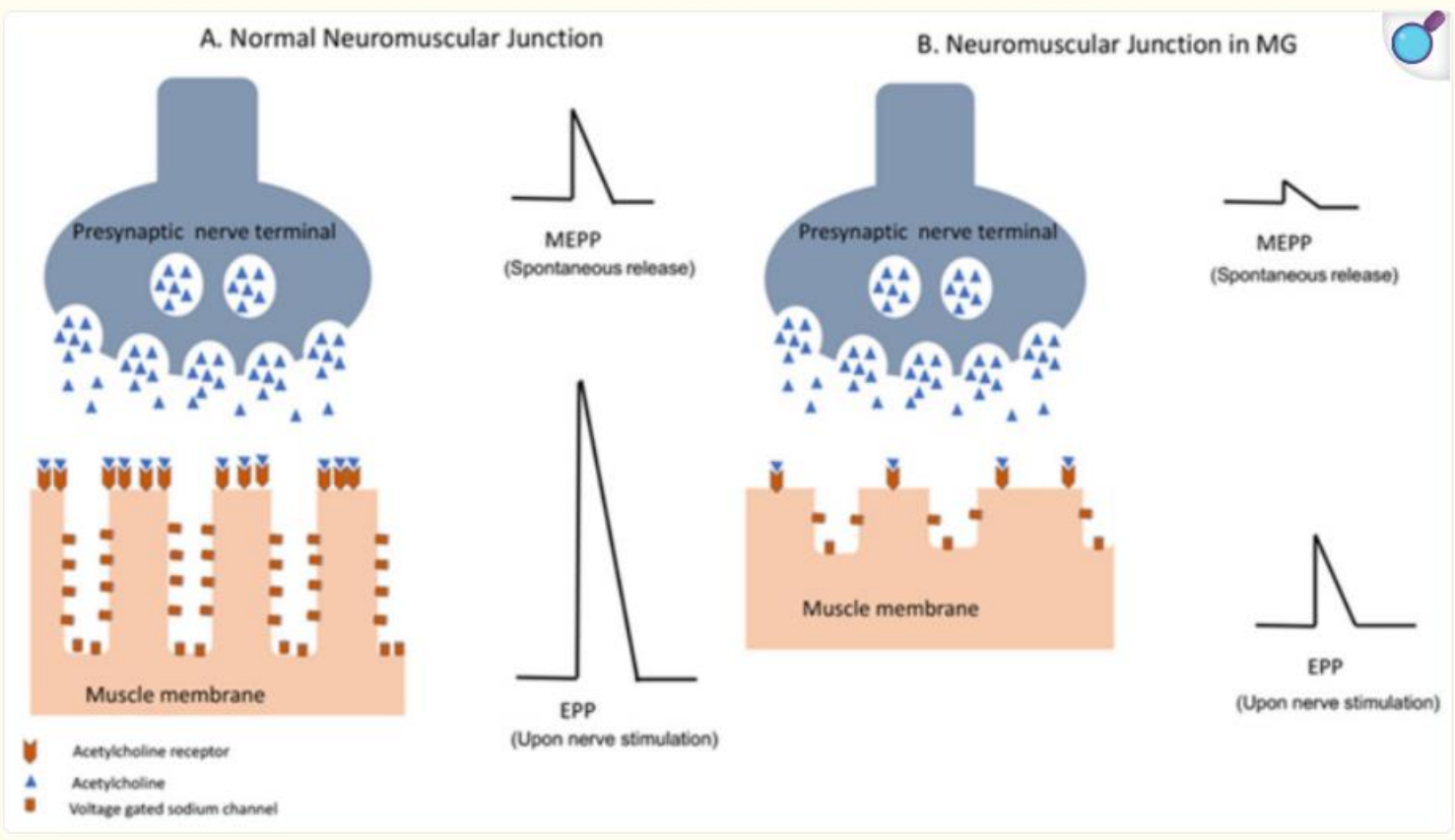
75 % pacientov má patológiu týmusu
— tymóm alebo tymická hyperplázia.
Týmus je kľúčovým miestom
senzitivizácie T-lymfocytov.

Normálna nervosvalová platnička



Vľavo: schéma signalizácie agrinu a klastrovania AChR. Vpravo: fluorescenčná mikroskopia nervosvalovej platničky — zelená: nervové vlákna, červená: AChR receptory.

Figure 2.



MG vs. normálna platnička — porovnanie

Vľavo: normálna platnička — Ach sa váže na AChR → akčný potenciál. Vpravo: MG — protilátky blokujú väzbu Ach, aktivujú komplement, znižujú počet receptorov → subprahový potenciál → žiadna kontrakcia.

Zdroj: [Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations - PMC](#)

Myasthenia gravis — klinický obraz

Charakteristický vzor slabosti

Myastenická únava — svaly sa pri aktivite progresívne oslabujú, po odpočinku sa zotavujú. Príznaky sú výraznejšie večer.

Facies myasthenica:

- Ptóza (pokles viečok)
- Diplopia (dvojité videnie)
- Dysfágia (ťažkosti s prehĺtaním)
- Dysartria (porucha reči)

Systémové prejavy

Okrem hlavových nervov sú postihnuté aj:

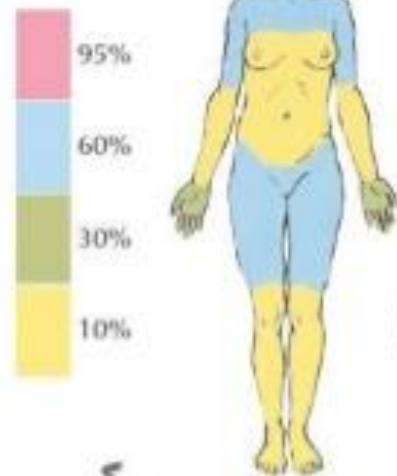
- Dýchacie svaly → dýchavičnosť, myastenická kríza
- Krčné svaly → hlavový drop
- Proximálne končatiny → kolísavá chôdza, slabosť rúk

☐ Ostatné neurologické vyšetrenie (reflexy, senzitivita) je zvyčajne v norme.

Myasthenia gravis — symptómy

Symptoms. Generalized presentation

Regional distribution of muscle weakness



F. Netter M.D.



Ptosis and weakness of smile are common early signs.



Improvement after edrophonium chloride

In early stages, patient may feel fine in the morning but develops diplopia and speech slurs later in the day.

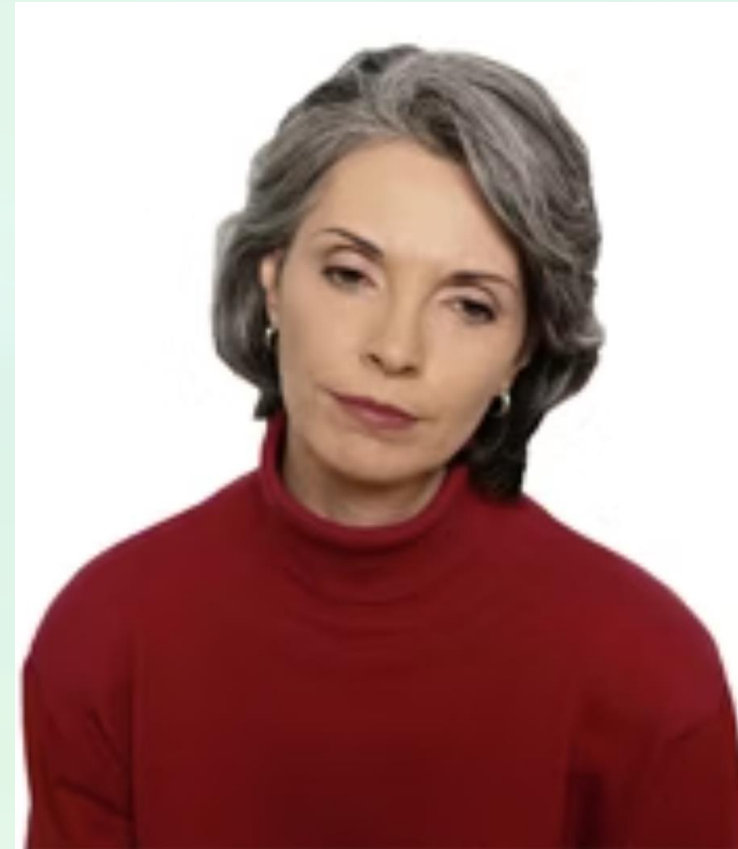
Patient with chin on chest cannot resist when physician pushes head back.



Typická regionálna distribúcia svalovej slabosti: bulbárne svaly (95 %), trupu (60 %), končatín (30–10 %). Zlepšenie po podaní edrofónia potvrdzuje diagnózu (Tensilónový test).

Zdroj: <https://image.slidesharecdn.com/disordersoftheneuromuscularjunction-131017054259-phpapp02/95/disorders-of-the-neuromuscular-junction-11-638.jpg?cb=1381988919>

Blepharoptóza a slabosť krku pri MG



Blepharoptóza (pokles viečka) je jedným z najčastejších počiatočných príznakov MG. **Slabosť krčných svalov** sa prejavuje neschopnosťou udržať hlavu — head drop sign. Oba príznaky reflektujú preferenčné postihnutie proximálnych a bulbárnych svalových skupín.

Klasifikácia Myasthenia gravis

Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), 2009

Trieda	Popis
I	Iba slabosť okohybných svalov, možná ptóza; žiadna iná svalová slabosť
II	Slabosť okohybných svalov ľubovoľnej závažnosti + mierna slabosť iných svalov
IIa	Prevažne svaly končatín alebo axiálne svaly
IIb	Prevažne bulbárne a/alebo dýchacie svaly
III	Stredne ťažká slabosť iných svalov + okohybné postihnutie
IIIa / IIIb	Podľa prevažujúcej lokalizácie (končatiny vs. bulbárne/respiračné)
IV	Ťažká slabosť iných svalov + okohybné postihnutie
IVa / IVb	Podľa prevažujúcej lokalizácie
V	Nutná intubácia na udržanie priechodnosti dýchacích ciest

Diagnostika Myasthenia gravis



Klinický obraz

Farmakologický

Sérologické

Elektrofyziológia

Kombinácia klinického obrazu, sérologických markerov a elektrofyziológie umožňuje spoľahlivú diagnostiku MG aj bez biopsie.

Liečba Myasthenia gravis



Inhibítory AChE

Pyridostigmín — predlžuje pôsobenie Ach v synaptickej štrbine.
Symptomatická liečba prvej línie.



Imunosupresíva

Kortikosteroidy, azatioprín, mykofenolát mofetil — dlhodobá kontrola autoimunitnej odpovede.



Tymektómia

Indikovaná pri tymóme, odporúčaná u pacientov do 60 r. s generalizovanou MG. Zlepšenie u 70 %.



Plazmaferéza / IVIG

Rýchla, ale krátkodobá úľava v krízových stavoch — myastenická kríza, príprava na operáciu.

Lambert-Eatonov myastenický syndróm

Presynaptická autoimunitná porucha

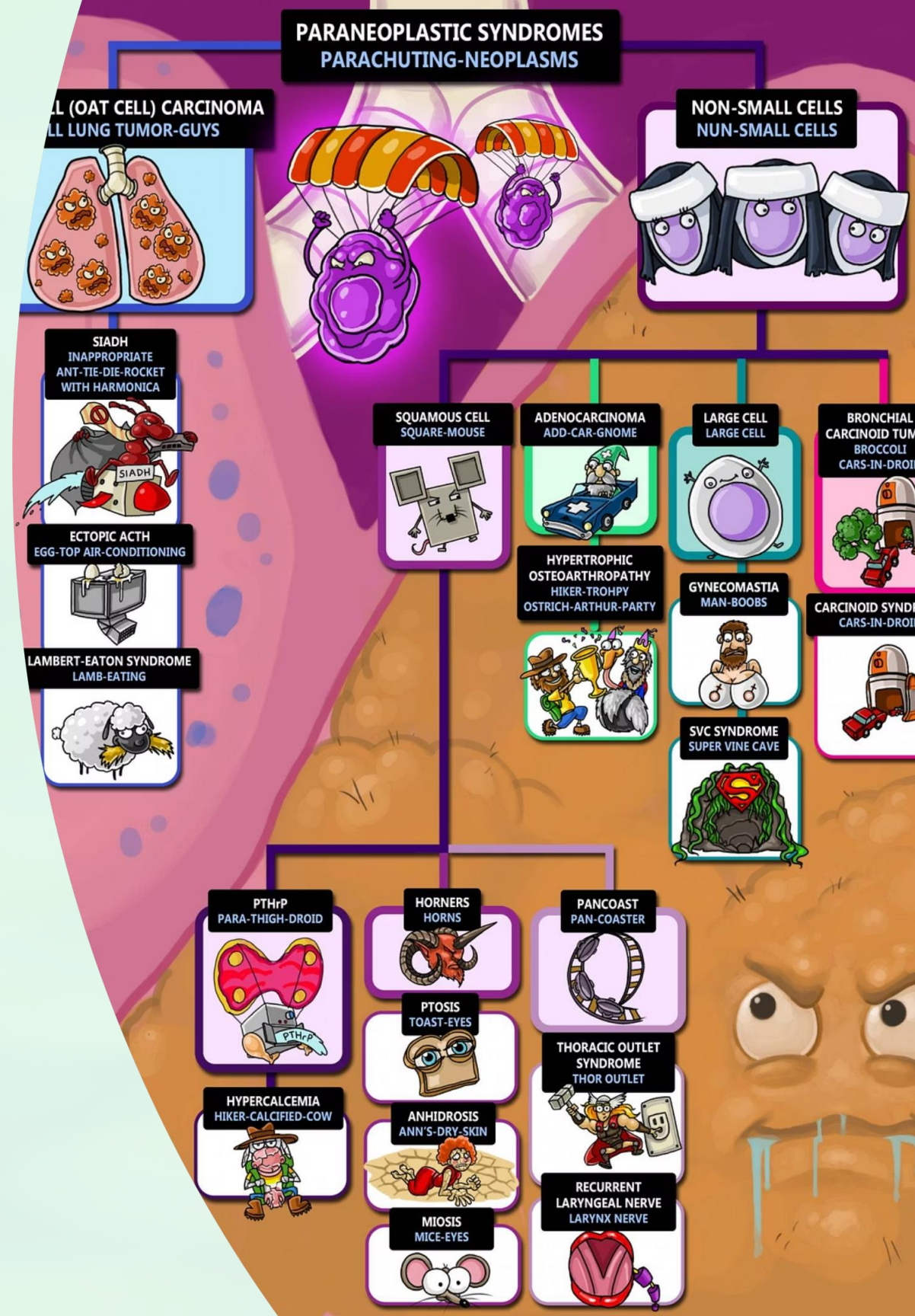
Protilátky proti napäťovo riadeným vápnikovým kanálom (VGCC) na presynaptickej membráne blokujú vstup Ca^{2+} → znížené uvoľňovanie Ach z presynaptického terminálu.

Paraneoplastický (50 %)

Asociácia s malobuněčným karcinómom pľúc (SCLC)

Idiopatický (50 %)

Genetická predispozícia — duplikácia Xp11.22–p11.23



Mechanizmus Lambert-Eatonovho syndrómu



Normálny stav

VGCC dovoľujú Ca^{2+} vstup a uvoľnenie ACh



LEMS

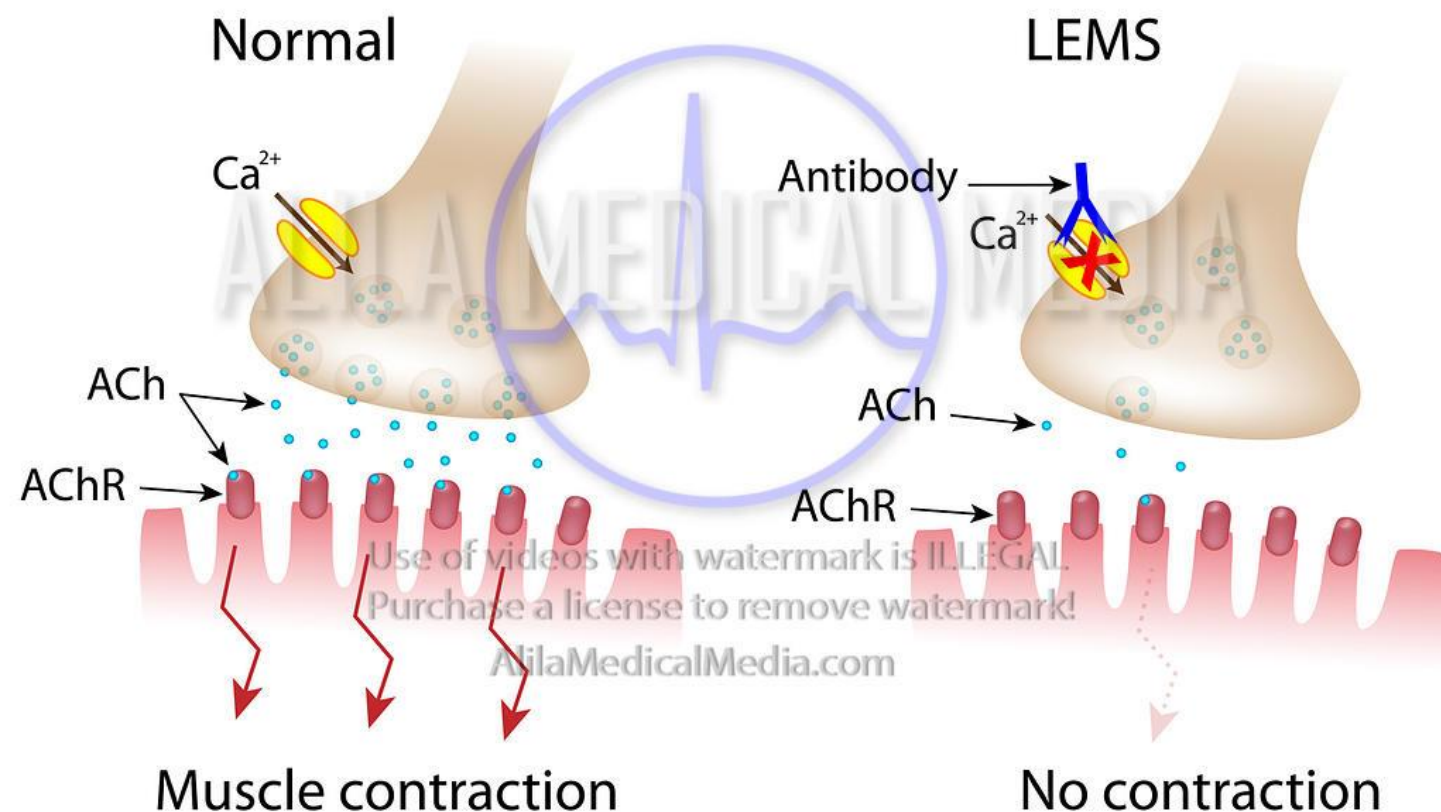
Protilátky blokujú VGCC, ACh sa neuvoľní



Po cvičení

Opakovaná stimulácia zvyšuje Ca^{2+} a zlepšuje silu

Lambert Eaton Myasthenic Syndrome



© Alila Medical Media - www.AlilaMedicalMedia.com

Opačný vzor oproti MG: sila sa ráno zhoršuje a po cvičení sa krátkodobo zlepšuje — dôsledok akumulácie Ca^{2+} pri opakovanej stimulácii.

Lambert-Eatonov syndróm — klinický obraz

Príznaky a symptómy

- Progresívna proximálna slabosť nôh a rúk
- Horšie ráno, zlepšenie po cvičení (opak MG)
- Autonomné príznaky: sucho v ústach, impotencia
- Znížené alebo chýbajúce reflexy
- Tvárové a dýchacie svaly postihnuté zriedkavo

📌 Kľúčový rozdiel od MG: chôdza sa zlepší po rozcvičení, reflexy sú oslabené.

MG vs. LEMS — porovnanie

Lokalizácia

MG: bulbárne svaly
LEMS: proximálne
končatiny

Denný rytmus

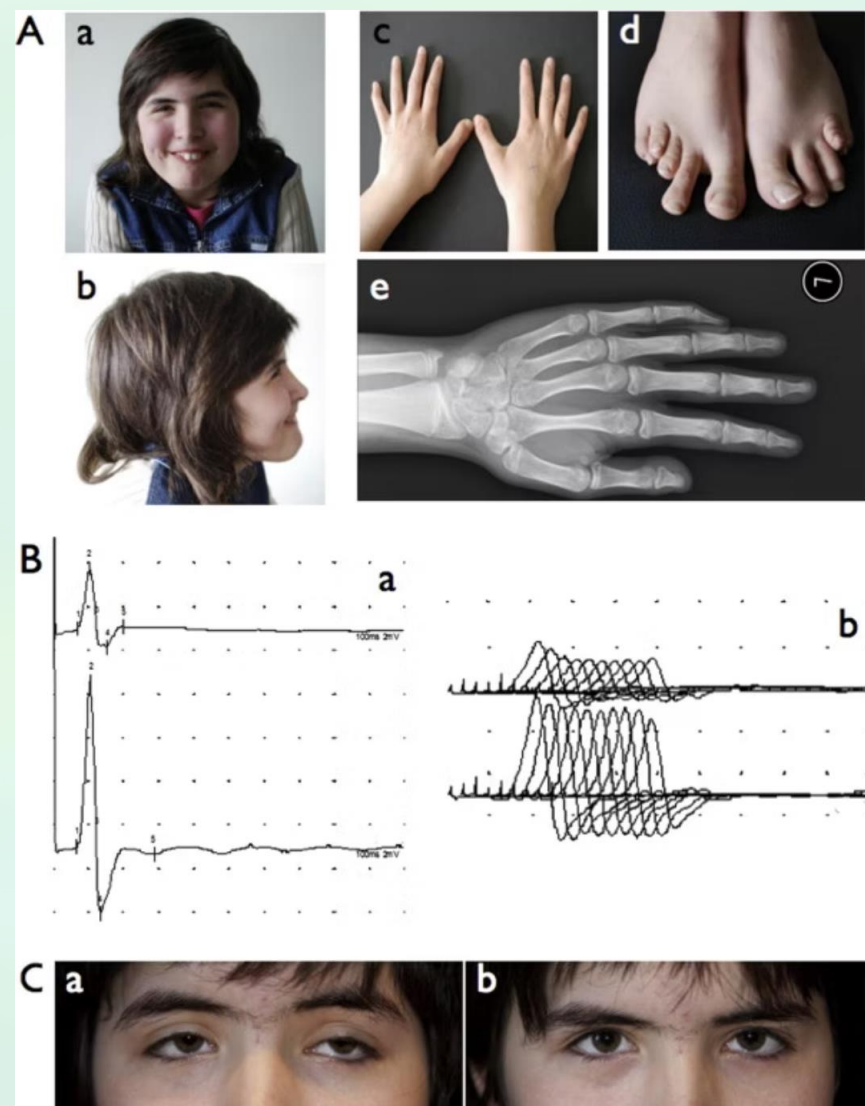
MG: horšie večer
LEMS: horšie ráno

Reflexy

MG: normálne
LEMS: znížené/chýbajúce

Lambert-Eatonov syndróm — kazuistika

13-ročné dievča s duplikáciou Xp11.22–p11.23



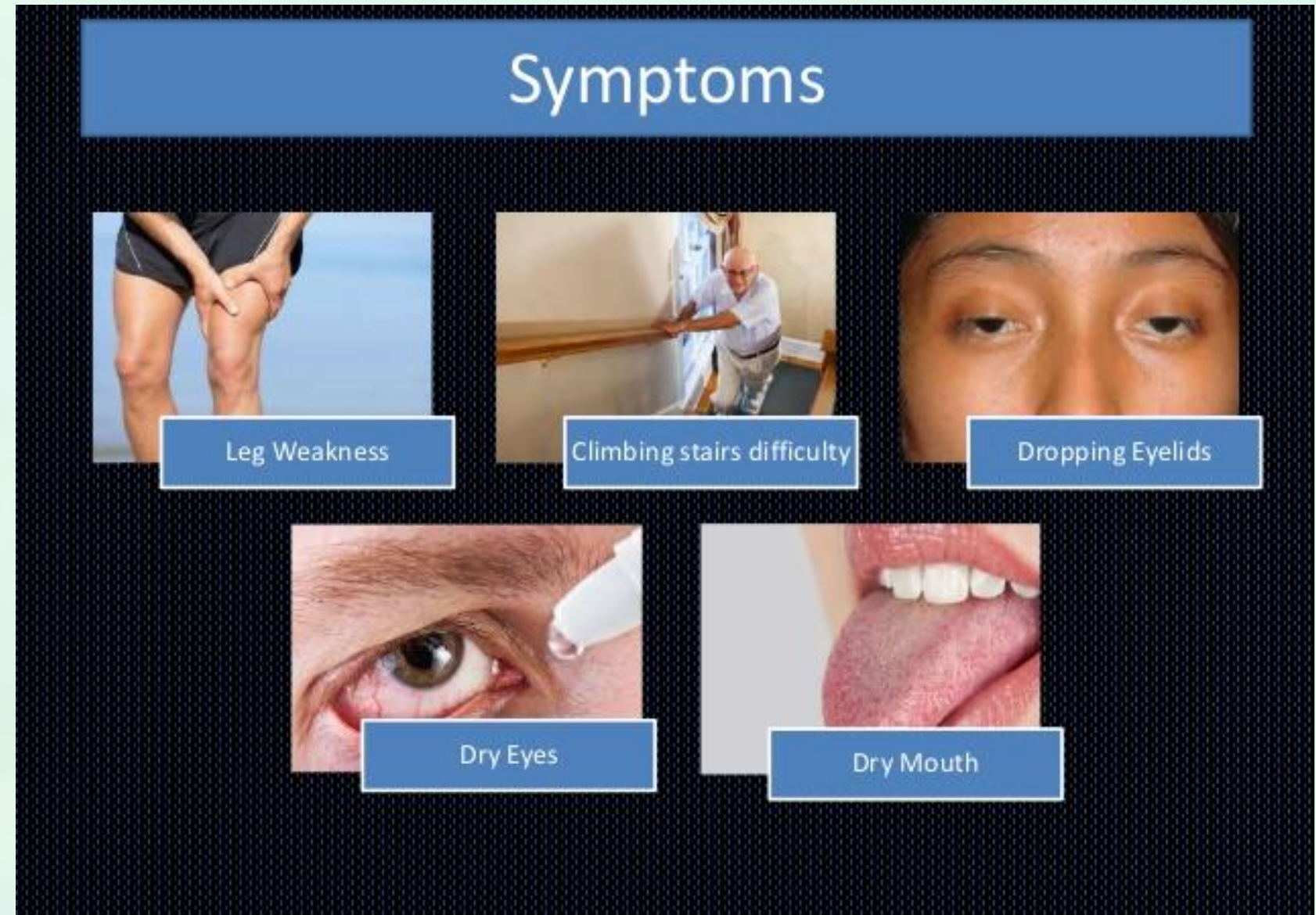
Kazuistika dokumentuje vzácny pediatrický prípad LEMS s genetickou príčinou — duplikácia chromozomálnej oblasti Xp11.22–p11.23.

Panel A: klinický obraz — hypotónia rúk a nôh, skrútené falangy. Panel B: EMG — (a) znížená amplitúda pri 1. stimule, (b) inkrementálna odpoveď pri rýchlej repetitívnej stimulácii — typický LEMS nález. Panel C: ptóza pred a po liečbe.

Zdroj: Verbeek et al., European Journal of Paediatric Neurology, 2014.

Lambert-Eatonov syndróm — symptómy symptómy

Charakteristické príznaky: slabosť nôh, ťažkosti pri zdolávaní schodov, ptóza viečok, suché oči a sucho v ústach (autonómna dysfunkcia). Dýchacie zlyhanie je zriedkavé, ale možné.



<https://image.slidesharecdn.com/finalrudrasyndromelems-161102172130/95/lamberteaton-myasthenic-syndrome-lems-3-638.jpg?cb=1478107414>

Zhrnutie — kľúčové rozdiely

Botulizmus

Presynaptická blokáda uvoľňovania Ach → paralýza dýchacích svalov pri zachovanom vedomí. Zotavenie až po remodelácii platničky.

Myasthenia gravis

Postsynaptická — protilátky proti AChR. Slabosť sa zhoršuje večer, postihuje bulbárne svaly. Liečba: inhibítory AChE, imunosupresíva, tymektómia.

Lambert-Eatonov syndróm

Presynaptická — protilátky proti VGCC. Slabosť sa zlepšuje po cvičení, dominuje proximálna slabosť + autonómne príznaky. 50 % paraneoplastický pôvod.

NEUROLOGY

VAINN DDD - any neuro problem

- Vascular
- Alcohol
- Infarction: Ischaemia/ Inflammation/ Infection (esp RPR)
- Nutritional - B12 and B1 * thiamine
- Neoplasia

- Degenerative
- Demyelination
- Drugs

NEUROLOGY HISTORY

History-:

Time course

- Acute - (min- hrs) vascular
- Subacute - inflammatory - meningitis/abscess/GB
- Chronic - tumour/degenerative

Localised or diffuse (what level)

- PNS / SC/ Cb / cortex

Summary of neuro history

SHOVE

Syncope/ speech /swallowing

Headache

Ocular disturbance diplopia or V/field

Vertigo

Epilepsy/seizures

NEURO EXAMINATION

Neck stiffness, SAH or meningitis

*spasm of extensor muscles

Kernig's sign: Flex hip & attempt to straighten the knee -: if meningism → hamstring spasm : due to inflammation around lumbar spinal roots

HIGHER CENTRES

Assess consciousness / GCS

ORIENTATION (ask yr- dementia)

T, P, P - abn in delirium & dementia

Attention & concentration: - especially impaired by delirium & anxiety : WORLD/ 100's backwards, serial 7s

...ion; lack of sustained attention

MENTAL:

Dementia : A change from the pre-existing mental state of the patient - (Imp to get family collateral)

< 25 / 30 suggests dementia

DDs: delirium & depression

- Problem with the MM = no frontal lobe test; esp (behaviour & insight)

Abbreviated minimental

1. Age + DOB
2. Time to nearest hr
3. Remember an address
4. Yr
- 5 President
6. Address asked to remember
7. Count backwards from 20 - attention
8. What work do 2 people do - insight
9. When is the soccer world cup
10. Name of hospital

A better approach to the MM

1. General observations - describe

LOC-ex responds to voice & pain Vs GCS

Appearance & Behaviour:

Mood: labile/ disinhibited/ depressed

Thinking and perception : pressure or poverty of thought

- Delusion: Fixed false belief; JC
- Illusion: abn interpretation of a sensory stimuli- ex. Wallpaper pattern = ants
- Hallucination: Perceive a stimulus when there is no outside stimulus

SPEECH

DYSARTHRIA - articulation problem :

Peter Piper picked a pepper

Causes of dysarthria

- CN - VII, IX, X, XI, XII
- Cb - staccato/ slurred
- PD - monotonous/ slurred
- Pseudobulbar - CN ** hot potatoes
- Bulbar - Nasal
- Ethanol

Lips - Me, me, me

Tongue - La, La, La

Pharynx - as in GET

Palate - Ah

DYSPHONIA- VC problem / MG

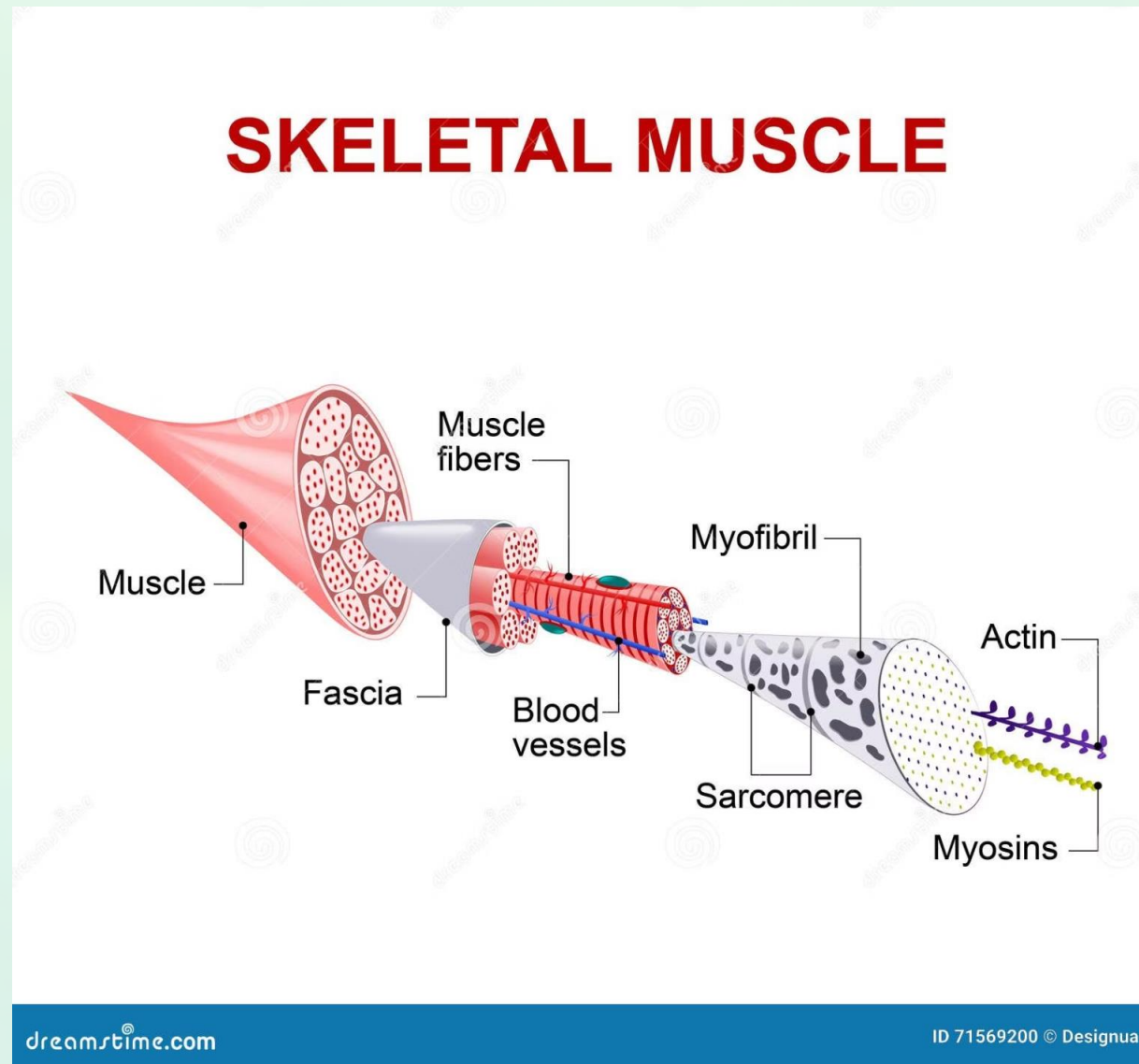


Myopatie a muskulárne dystrofie

Komplexný prehľad dedičných svalových ochorení pre študentov medicíny a zubného lekárstva

NEUROLOGIA & MYOLOGIA

Muskulárne dystrofie – Prehľad



Definícia

Skupina **dedičných** svalových ochorení charakterizovaná progresívnou slabosťou kostrového svalstva, jeho degeneráciou a nahradzaním tukových a spojivového tkaniva.

Príčiny

- Dedičné mutácie (najčastejšie X-viazaná recesívna dedičnosť)
- Postihujú predovšetkým mužov, ženy sú prenášačky

Klinické prejavy – Všeobecné príznaky

Pohybové ťažkosti

- Progresívna svalová slabosť
- Ťažkosti pri chôdzi, časté pády
- Neschopnosť chôdze v pokročilých štádiách

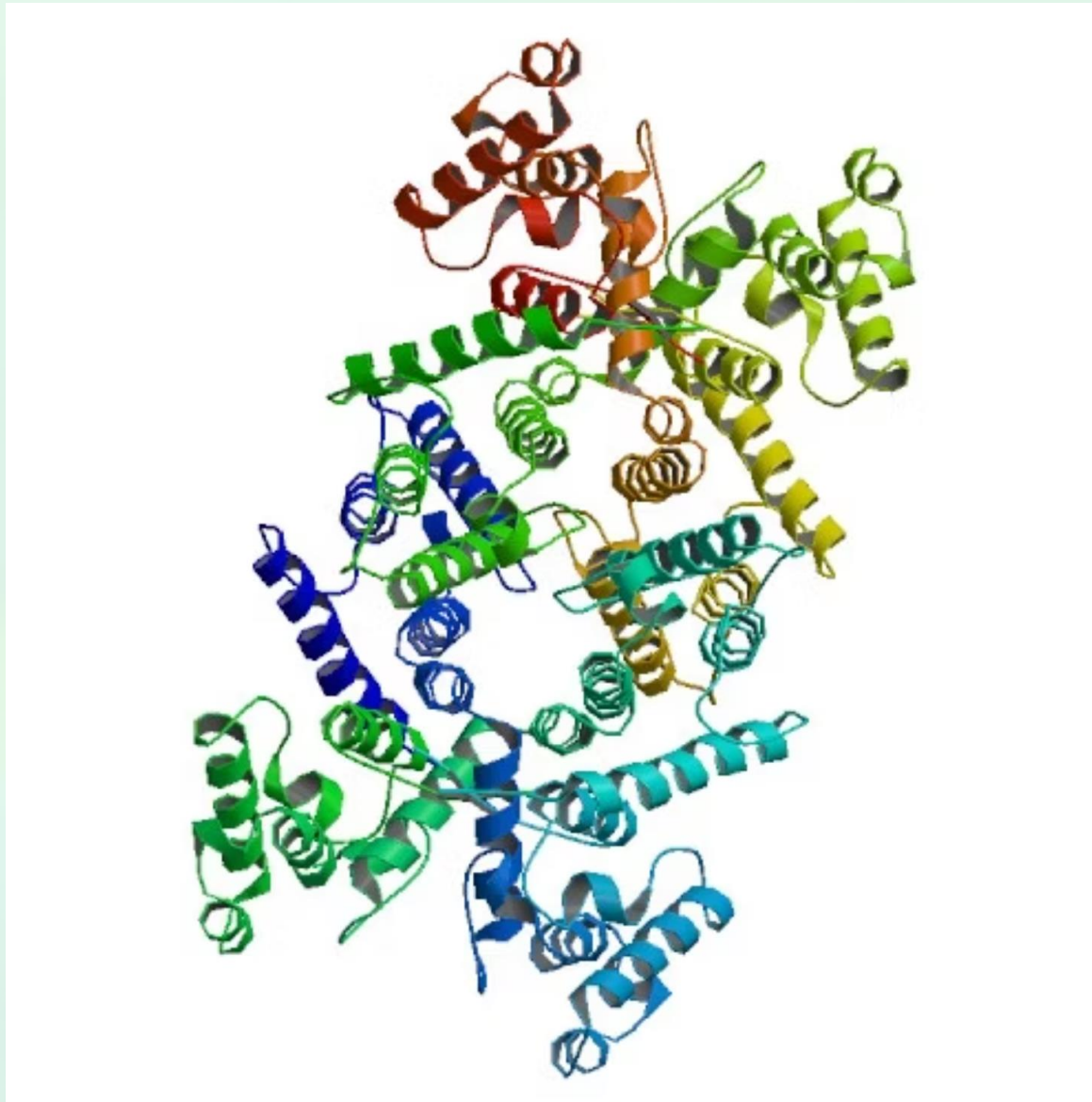
Ortopedické zmeny

- Zlá rovnováha a koordinácia
- Obmedzený rozsah pohybu
- Skolióza chrbtice

Ďalšie príznaky

- Bolesť lýtkových svalov
- Ptóza (poklesnuté viečka)
- Respiračné komplikácie

Dystrofín – Kľúčový proteín



Štruktúra a funkcia dystrofínu

Dystrofín je veľký cytoskeletálny proteín (427 kDa), ktorý mechanicky prepája aktínové vlákna s extracelulárnou matricou cez dystrofín-asociovaný proteínový komplex (DAPC).

- Kódovaný génom DMD na chromozóme Xp21
- Chráni sarkolemy pred mechanickým poškodením
- Stabilizuje kontrakciu svalového vlákna

📄 Zdroj: lookformedical.com – PBB
Protein DMD image

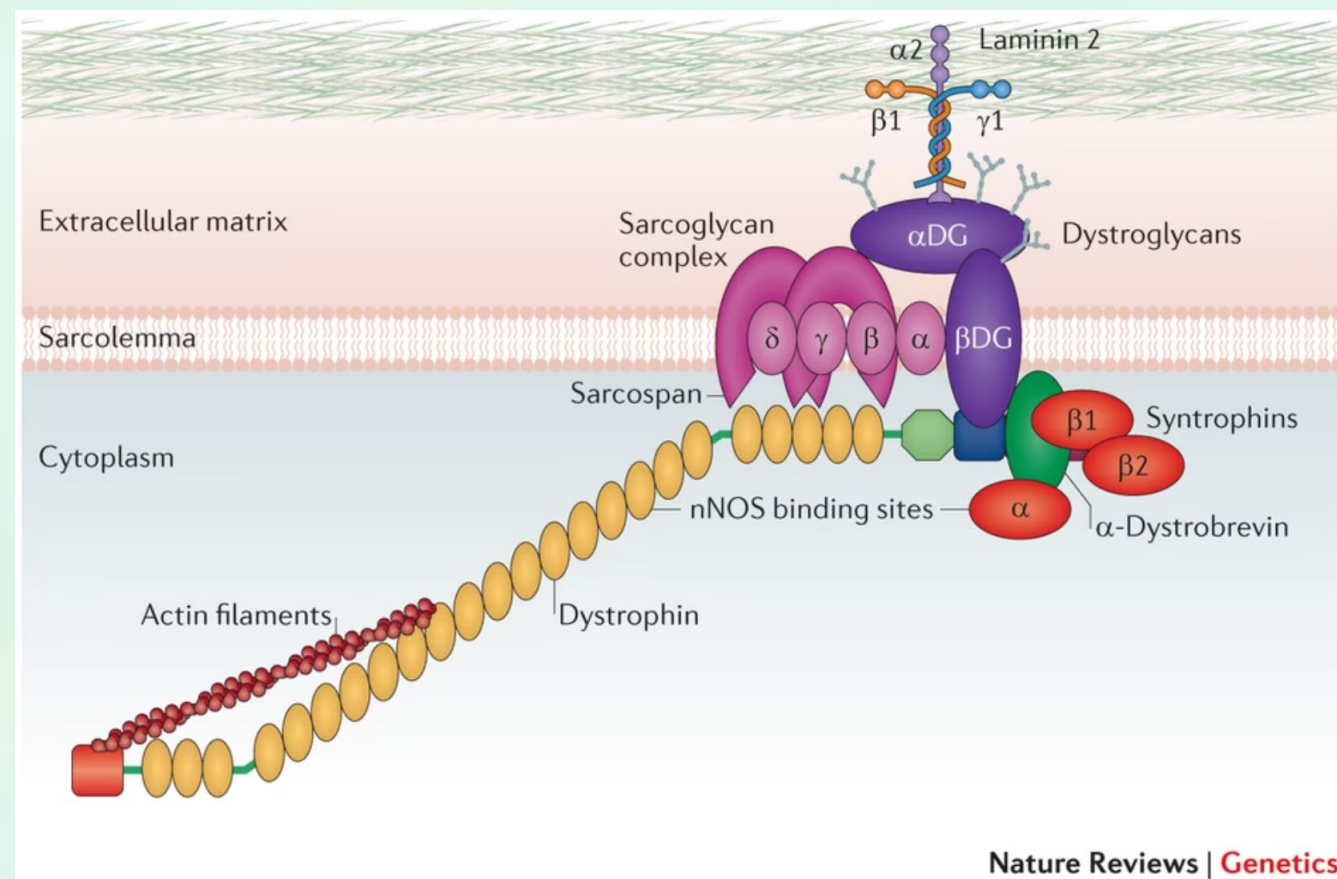
Dystrofín-asociovaný proteínový komplex

Patogenéza – Molekulárna úroveň

Absencia alebo znížená hladina dystrofínu vedie k destabilizácii sarkolemy, opakovanému mechanickému poškodeniu počas kontrakcie a nekróze svalových vlákien.

- Dystrofín spája aktín s β -dystroglykánom
- Sarkoglykánový komplex (α , β , γ , δ) stabilizuje membránu
- Bez dystrofínu dochádza k influxu Ca^{2+} a apoptóze

📄 Zdroj: beyondthedish.wordpress.com – Dystrophin complex diagram



KAPITOLA 2

Duchennova muskulárna dystrofia (DMD)

Najzávažnejšia a najčastejšia forma muskulárnej dystrofie – rýchlo progresívne ochorenie s nástupom v ranom detstve.



DMD – Etiológia a patogenéza

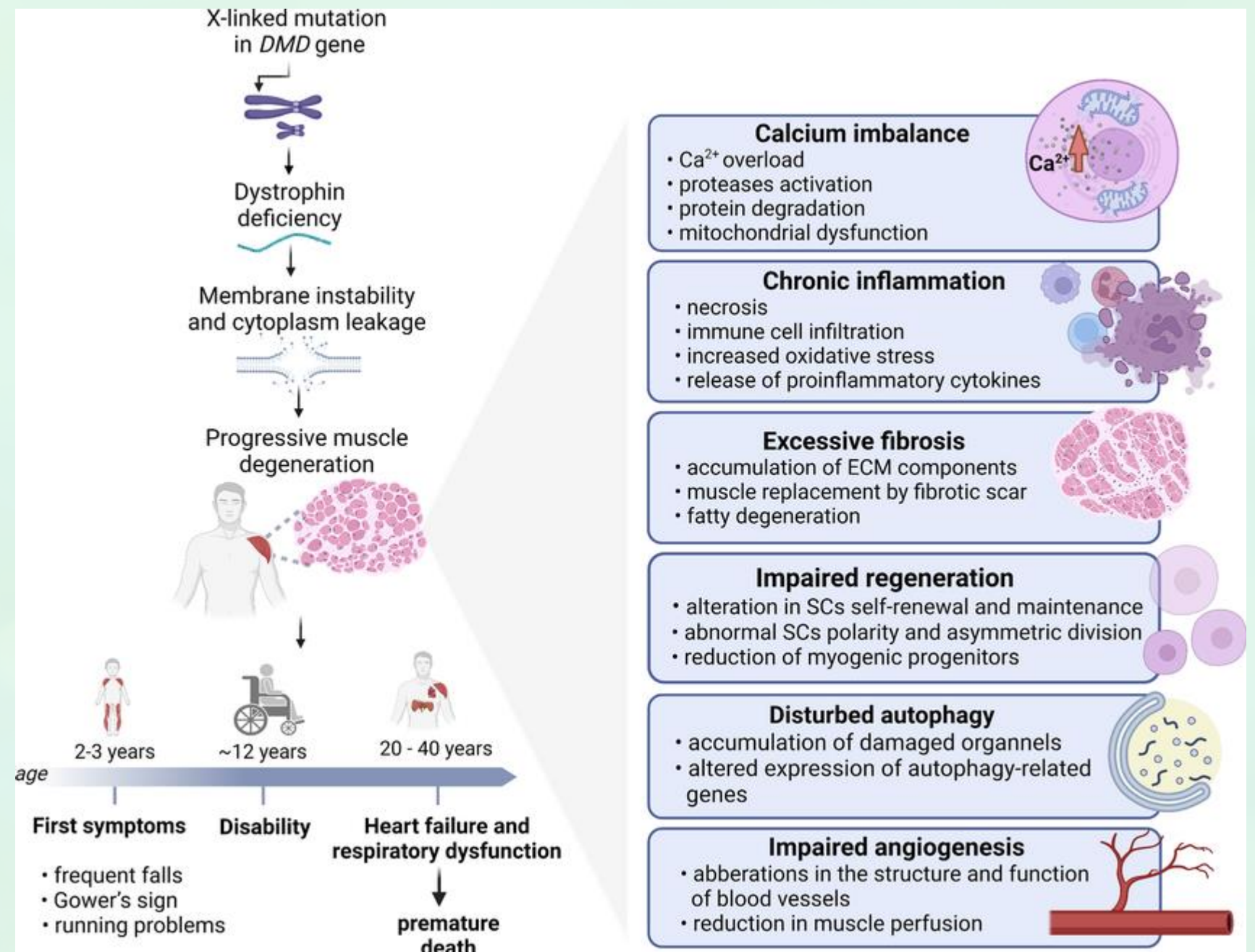
Etiológia

X-viazaná recesívna mutácia génu DMD (Xp21)
– najčastejšie delécie exónov (65 %),
duplikácie (10 %) alebo bodové mutácie.
Výsledkom je úplná absencia funkčného dystrofínu.

Patogenéza

- Bez dystrofínu: sarkolema mechanicky nestabilná
- Influx Ca^{2+} → aktivácia proteáz → nekróza
- Regenerácia svalových vlákien zlyháva
- Nahradenie tukovo-fibrotickým tkanivom
- Progresívna strata svalovej hmoty a funkcie

Zdroj: [Duchenne Muscular Dystrophy Diagram](#)



DMD – Symptomatológia a progresia

2–5 rokov

Oneskorený motorický vývin, časté pády,
chôdza na špičkách, Gowersov manéver

8–12 rokov

Strata schopnosti samostatnej chôdze,
skolióza, kontraktúry kĺbov

1

2

3

4

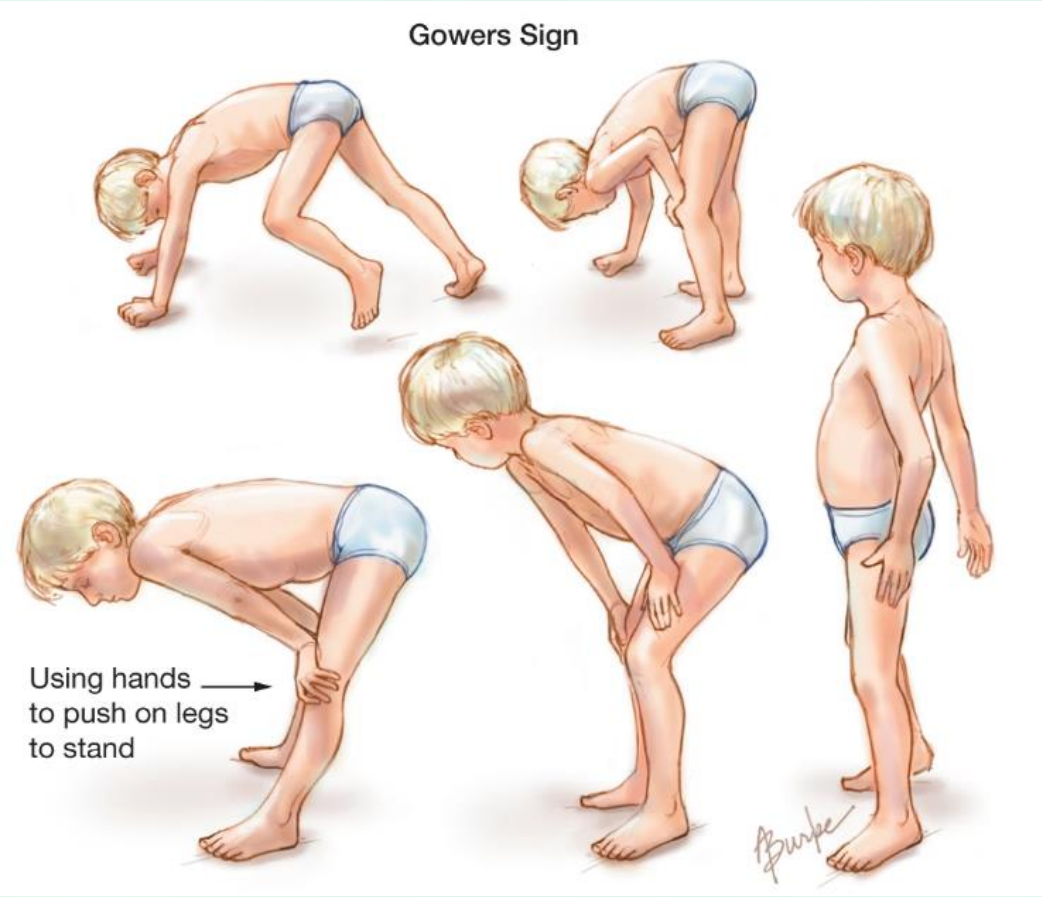
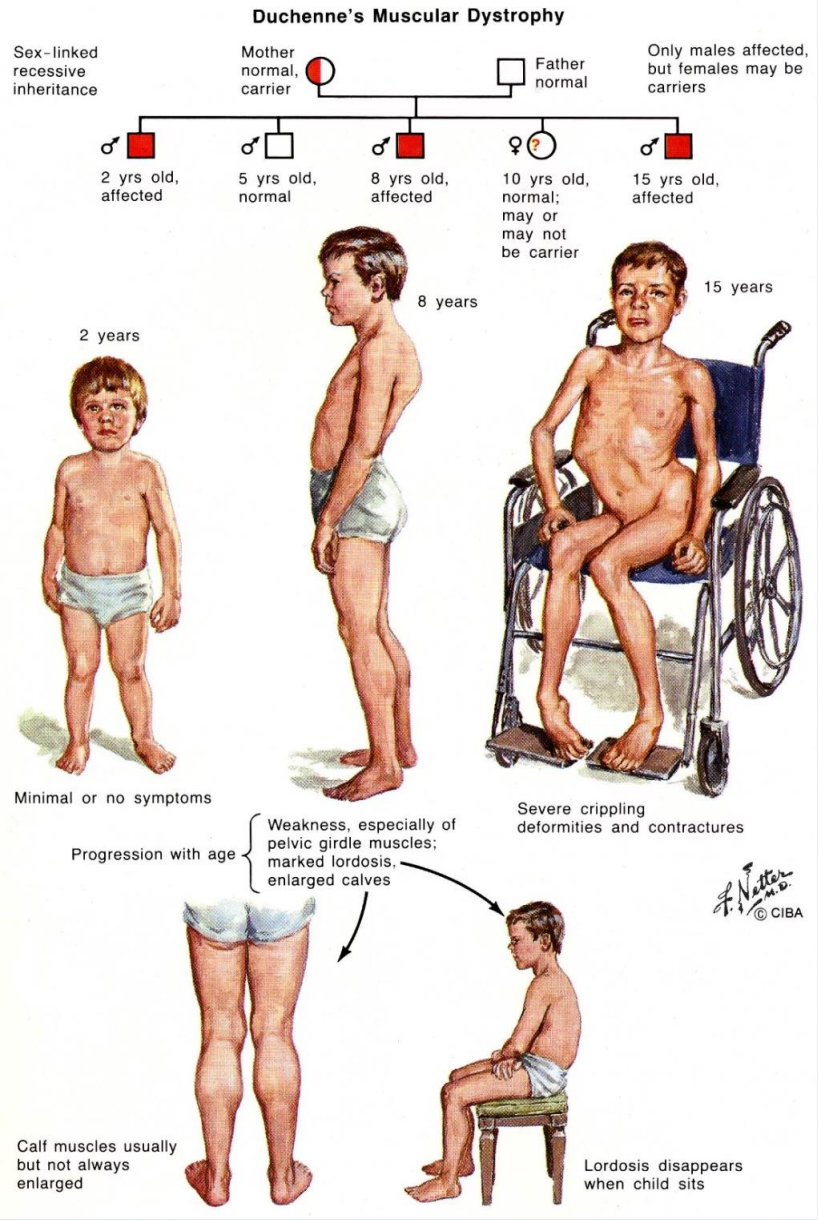
5–8 rokov

Progresívna slabosť panvového pletenca,
pseudohypertrofia lýtok, lumbálna lordóza

12+ roku

Respiračná insuficiencia, kardiomyopatia,
závislosť od ventilátora

DMD – Klinické obrazy a Gowersov znak



Gowersov manéver – charakteristické vstávanie zo zeme pomocou rúk opretých o kolená, znak proximálnej slabosti. Zdroj: emaze.com / venngage.com

DMD – Diagnostika

Laboratórium

Výrazne zvýšená CK (kreatínkináza) – až 10–100× norma; zvýšené AST, ALT, LDH

EMG

Myopatický vzorec – krátke, nízkoamplitúdové polyfázické potenciály

Svalová biopsia

Imunohistochemia: absencia dystrofínu v svalových vláknach (Western blot)

Genetika

Molekulárno-genetická analýza – PCR, MLPA, sekvenácia génu DMD





CRISPR/CAS9: A D
FOR DUCHENNE
musculardystroph

DMD – Liečba

Kortikosteroidy

Prednizón/deflazakort –
spomaľujú progresiu, predlžujú
schopnosť chôdze o 2–3 roky

Génová terapia

Exón-skipping (eteplirsen),
mikrodystrofín (AAV vektory) –
cielené na korekciu mutácie

Podporná starostlivosť

Fyzioterapia, ortopedické pomôcky, ventilácia, kardiologické
sledovanie

Beckerova muskulárna dystrofia (BMD)

Etiológia a patogenéza

X-viazaná recesívna mutácia génu DMD (Xp21) – delécie/duplikácie zachovávajú čítací rámec, čo vedie k produkcii skráteného, čiastočne funkčného dystrofínu (10–40 % normálnej hladiny).

Patogenéza je podobná DMD, ale pomalšia – membrána je nestabilná, ale regeneračná kapacita dlhšie kompenzuje straty.

Nástup

Neskorší – väčšinou 5–15 rok života, niekedy až v dospelosti

Progresia

Pomalá – mnohí pacienti chodia do 16. roku a neskôr

Prognóza

Prežívanie do 40–50 rokov; kardiomyopatia je hlavnou príčinou smrti

BMD – Symptomatólógia

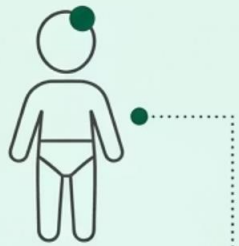


Klinické príznaky BMD

- Pomaly progresívna slabosť svalov dolných končatín a panvového pletenca
- Chôdza na špičkách (toe-walking)
- Časté pády, nestabilita
- Ťažkosti s dýchaním (respiračné svaly)
- Kostrové deformity a skolióza
- Dilatačná kardiomyopatia – aj u asymptomatických pacientov

📄 Zdroj: stemcellindia.org – prípad Beckerovej muskulárnej dystrofie pred transplantáciou kmeňových buniek

DMD vs. BMD – Porovnanie

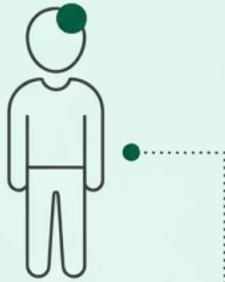


DMD .

Nástup: 2-5 r.
Chôdza: <12 r.
Smrť: 20-30 r.



absencia
dystrofínu



BMD .

Nástup: 5-15 r.
Chôdza: Dlhšie
Smrť: 40-50 r.

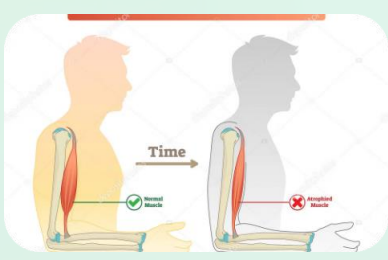


znížená hladina
dystrofínu

Kľúčový rozdiel

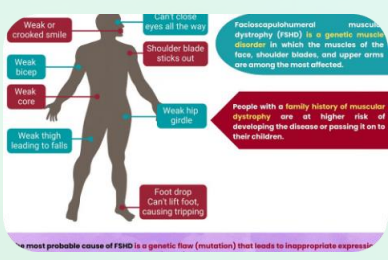
Obe ochorenia sú spôsobené mutáciou toho istého génu DMD na Xp21. Rozdiel spočíva v zachovaní čítacieho rámca – pri BMD je produkováný skrátený, čiastočne funkčný dystrofín, čo vysvetľuje miernejší priebeh.

Ďalšie typy muskulárnych dystrofií



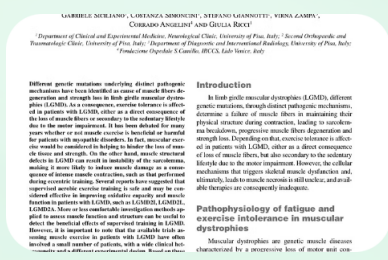
Myotonická dystrofia (DM1/DM2)

AD dedičnosť, CTG tripletová expanzia génu DMPK; myotónia, katarakt, kardiomyopatia, hypersomnia



Facio-skapulo-humerálna (FSHD) (FSHD)

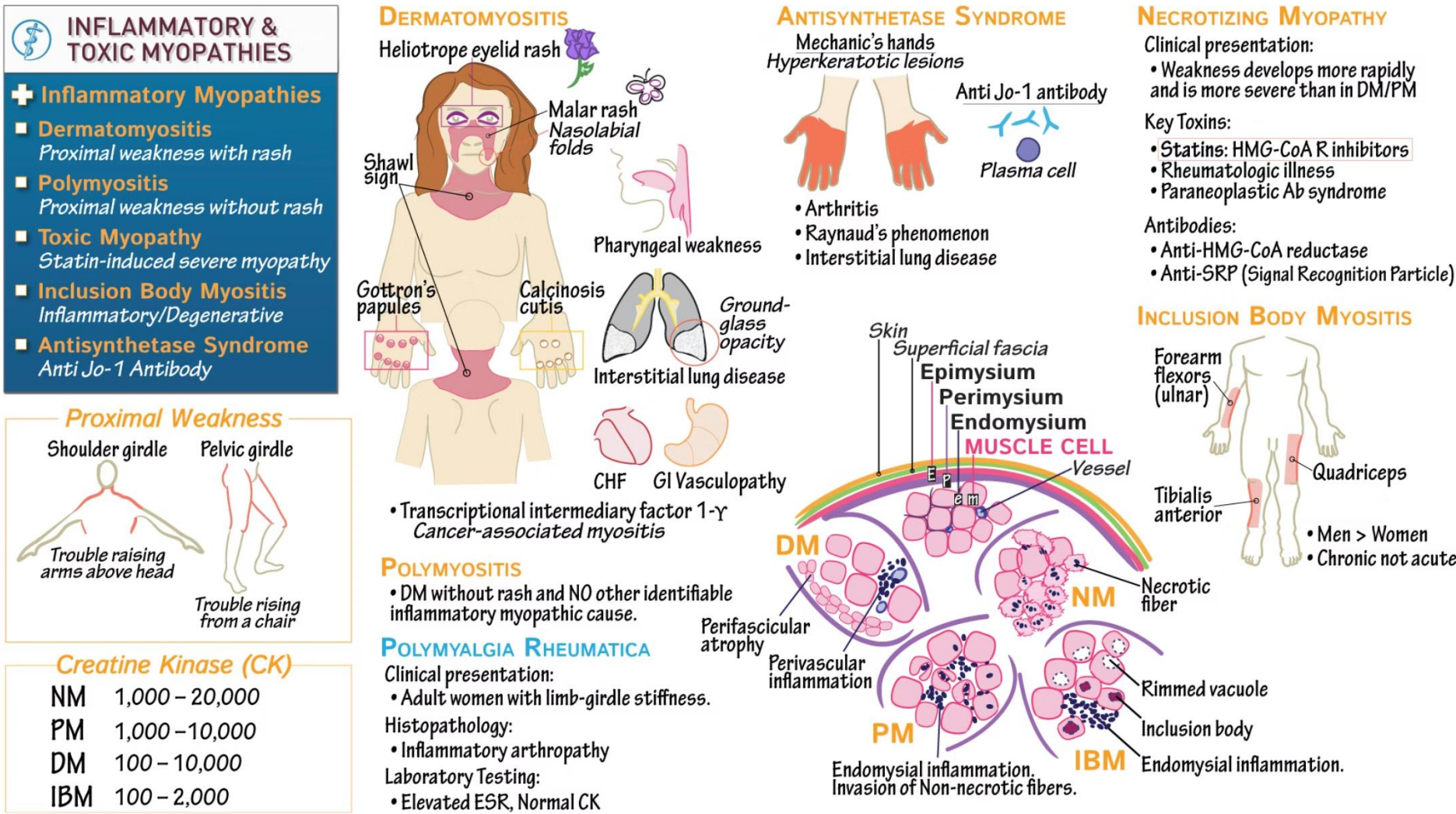
AD dedičnosť, delécia D4Z4 na chr. 4q35; slabosť tváre, ramenného pletenca, horných končatín



Muskulárne dystrofie pletenca (LGMD)

Heterogénna skupina, AD/AR dedičnosť; slabosť ramenného a panvového pletenca, variabilná progresia

Myopatie – Prehľad a klasifikácia



Čo sú myopatie?

Myopatie sú ochorenia, pri ktorých dochádza k primárnej dysfunkcii svalového vlákna, bez primárneho postihnutia nervového systému.

Hlavné skupiny

- Zápalové: polymyozitída, dermatomyozitída, inklúzne telieska
- Metabolické: glykogenózy, lipidové myopatie, mitochondriálne
- Endokrinné: tyreoidálne, kortikosteroidné, Cushingov syndróm
- Toxické: statíny, alkohol, lieky

Diagnostický algoritmus myopatií a dystrofií



Systematický diagnostický prístup umožňuje presné určenie typu ochorenia, čo je kľúčové pre vhodný manažment pacienta a genetické poradenstvo rodine.



KAPITOLA 5 – ZUBNÉ LEKÁRSTVO

Význam pre zubné lekárstvo I.

Pacienti s muskulárnymi dystrofiami predstavujú osobitú výzvu pre stomatológiu – kombinácia svalových, respiračných a kooperačných obmedzení vyžaduje individualizovaný prístup.

Orofaciálne prejavy a stomatologické manažment

Orofaciálne prejavy

- Slabosť žuvacích a mimických svalov
- Makroglossia (DMD) – pseudohypertrofia jazyka
- Obmedzené otvorenie úst, TMD
- Malocklúzia, otvorený skus, protrúzia
- Dysfágia – riziko aspirácie

Perioperačné riziká

- Malígna hypertermia pri celkovej anestézii (sukcynylcholín – kontraindikovaný!)
- Respiračná insuficiencia – nutná spolupráca s anesteziológom
- Kardiomyopatia – predoperačné EKG, echokardiografia

Odporúčania pre prax

- Uprednostniť lokálnu anestéziu pred celkovou
- Pravidelná preventívna starostlivosť, fluoridácia
- Polohovacie pomôcky, krátke sedenia
- Multidisciplinárna spolupráca

Záver a kľúčové posolstvá

→ Genetický základ

DMD aj BMD sú spôsobené mutáciami génu DMD (Xp21)
– lišia sa zachovaním čítacieho rámca a množstvom funkčného dystrofínu.

→ Stomatologická relevancia

Dentista musí poznať orofaciálne prejavy, perioperačné riziká (malígna hypertermia!) a potrebu individualizovaného prístupu k pacientom s dystrofiou.

→ Progresívny priebeh

Obe ochorenia vedú k progresívnej strate svalovej funkcie, respiračným a kardiálnym komplikáciám vyžadujúcim multidisciplinárnu starostlivosť.

→ Terapeutická perspektíva

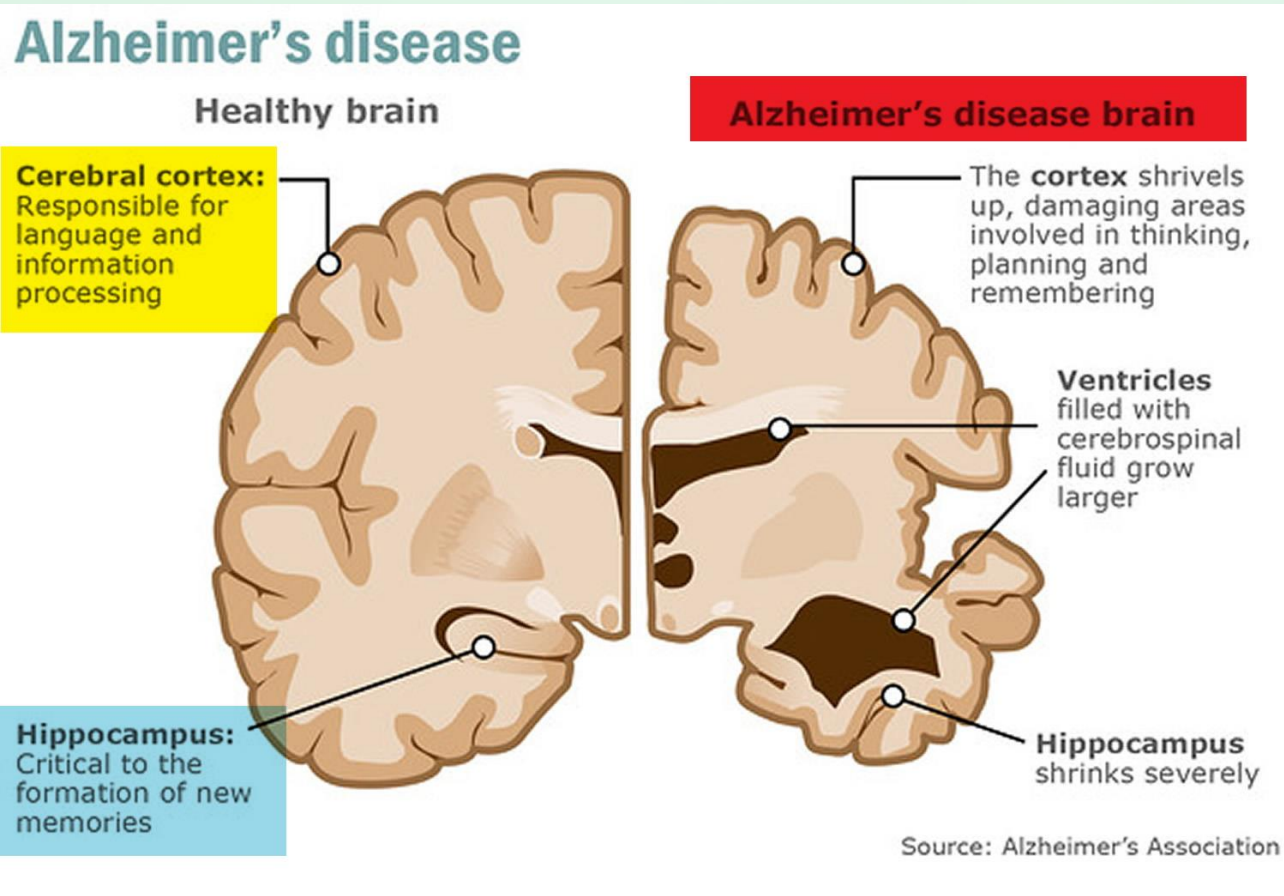
Génová terapia (exón-skipping, AAV mikrodystrofín) predstavuje nádejný smer kauzálnej liečby DMD v blízkej budúcnosti.



Alzheimerova choroba

Patologická fyziológia | Medicína | Alzheimerova choroba – etiológia, patogenéza, symptomatológia

Úvod: Najčastejšia forma demencie



50–60 %

všetkých demencií tvorí Alzheimerova choroba (ACH)

~10 %

tvoria zmiešané formy – ACH + vaskulárne zmeny

Progresia

Progresívne neurodegeneratívne ochorenie s jasne definovanými patologickými nálezmi

Variabilita

Značná interindividuálna variabilita vo veku nástupu, rýchlosti progresie a klinických prejavoch

Zdroj: [ALZHEIMERS_DISEASE.jpg \(1500×1049\)](#)

Etiológia: Multifaktoriálny pôvod

Genetická predispozícia

Sporadické formy (bez jasnej dedičnosti) sú častejšie.

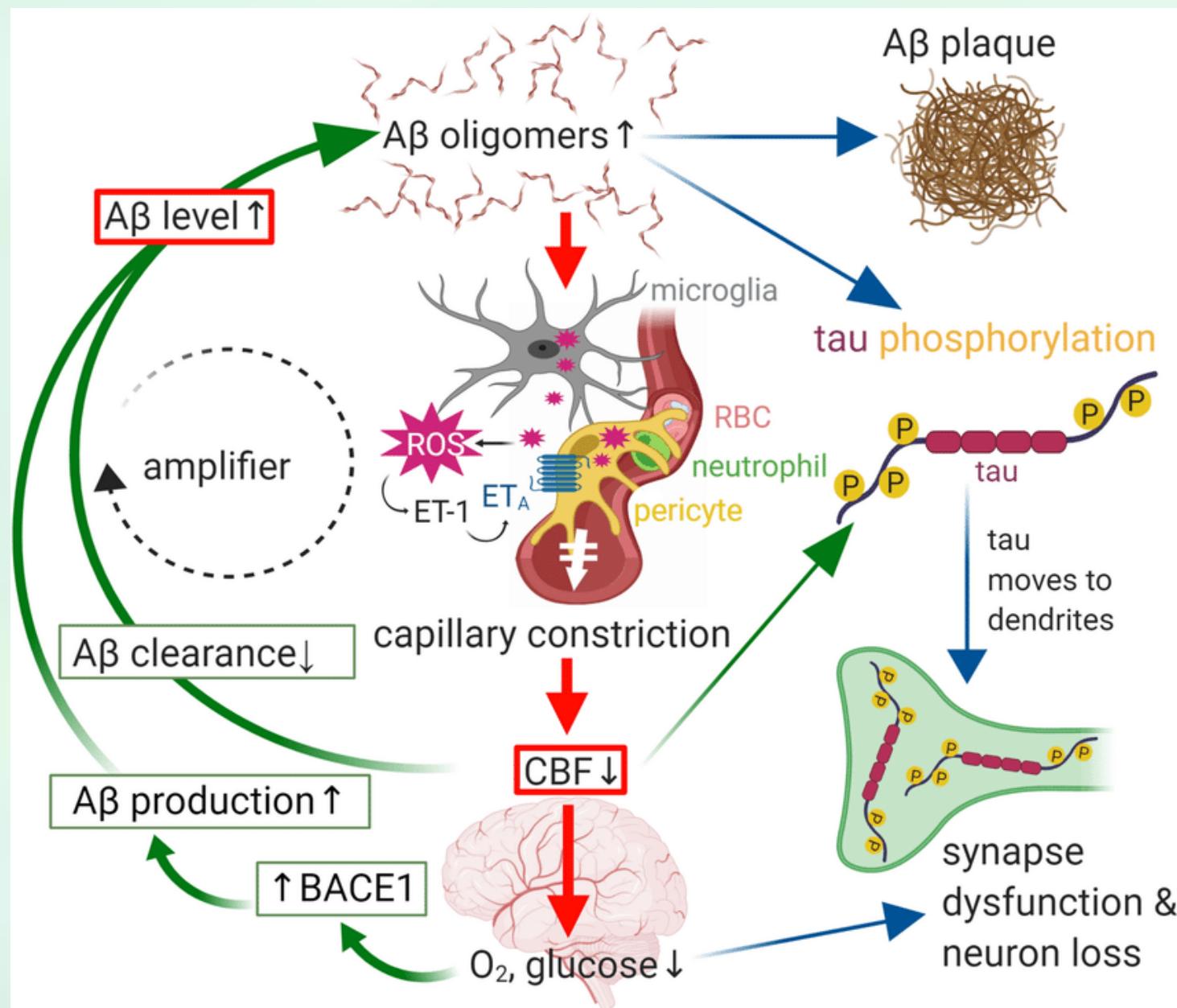
Familiárne formy (autozomálne dominantné) sú spojené s mutáciami génov **APP**, **PSEN1**, **PSEN2** – vedú k nadprodukcii beta-amyloidu.

- ❏ Nosičstvo alely **APOE ε4** je najvýznamnejší genetický rizikový faktor pre sporadickú formu ACH.

Rizikové faktory

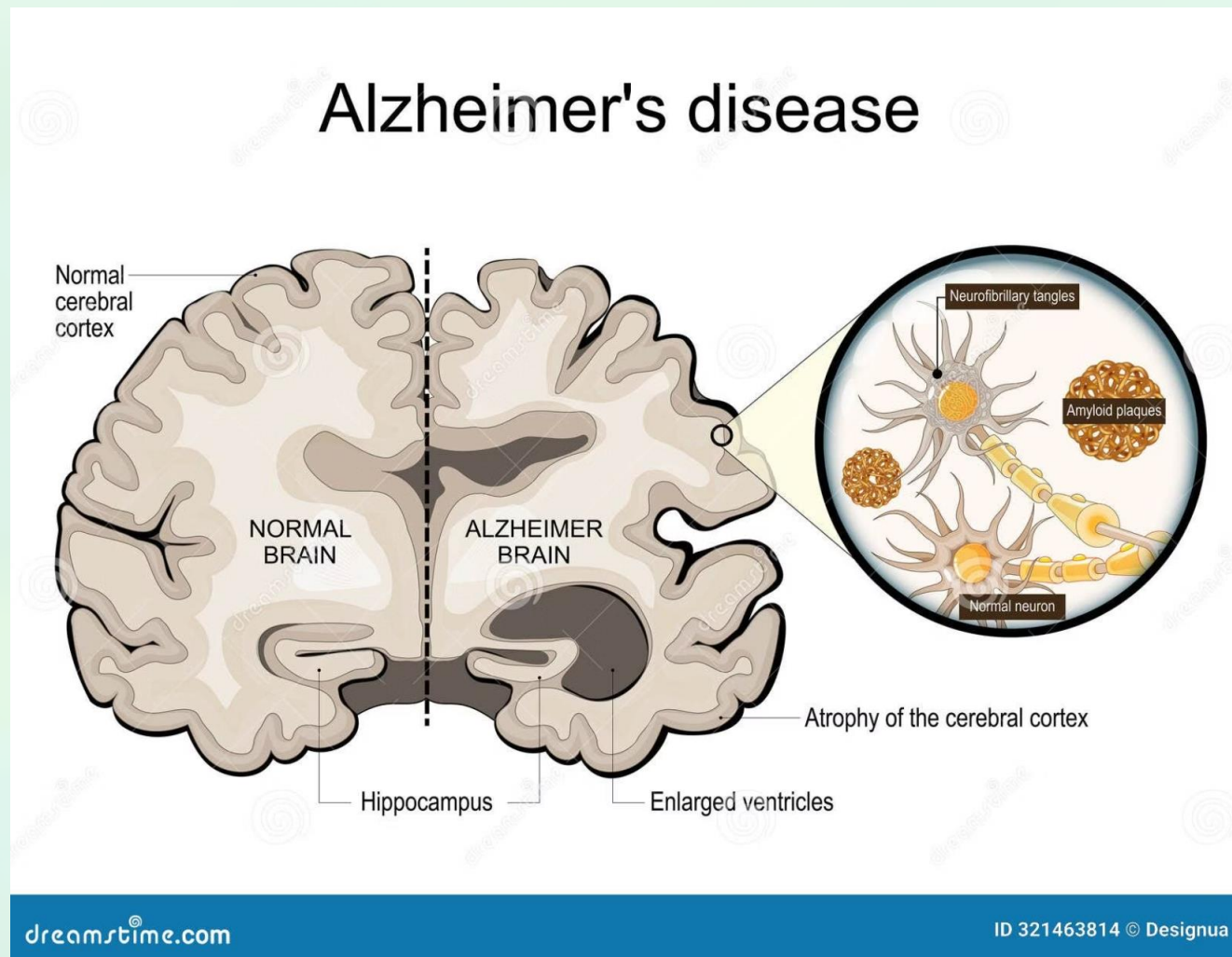
- Vyšší vek – výskyt sa zdvojnásobuje každých 5 rokov po 65. roku
- Ženské pohlavie, pozitívna rodinná anamnéza
- Kardiovaskulárne rizikové faktory: hypertenzia, diabetes mellitus, obezita, fajčenie
- Úrazy hlavy, nízke vzdelanie, stres, environmentálne vplyvy

Patogenéza: Molekulárne mechanizmy



Patogenéza ACH je multifaktoriálna: kľúčovú úlohu hrá extracelulárna akumulácia beta-amyloidu, intracelulárna hyperfosforylovaná tau patológia a selektívny úbytok cholinergných neurónov z Nucleus Basalis Meynerti, čo vedie k deficitu acetylcholínu.

Patologické nálezy: Mikroskopický pohľad



Atrofia mozgu

Makroskopicky viditeľná, najmä v kortikálnych a subkortikálnych oblastiach. Stupeň koreluje s kognitívnym postihnutím.

Senilné plaky

Okrúhle útvary rozpadnutých nervových vlákien s centrálnou amyloidnou zložkou v extracelulárnom priestore.

Neurofibrilárne spleti

Vnútro bunkové agregáty hyperfosforylovaného tau proteínu – tangles.

Amyloidná angiopatia

Depozity amyloidu v cievach mozgových obalov a kortexu. Synaptický úbytok.

Mozgová kôra: Senilné plaky a neurofibrilárne spleti

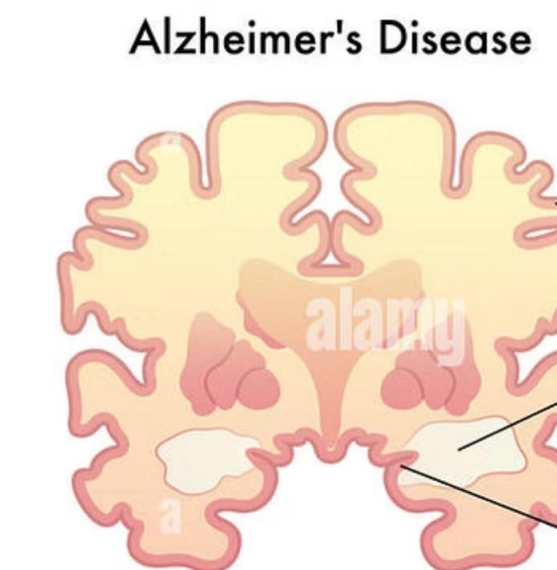
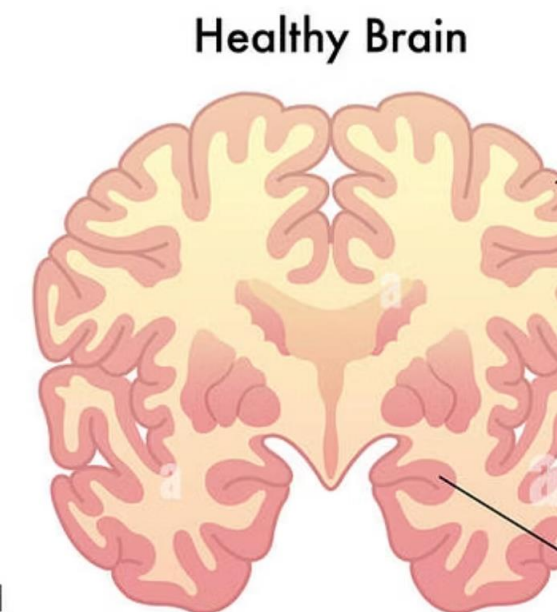
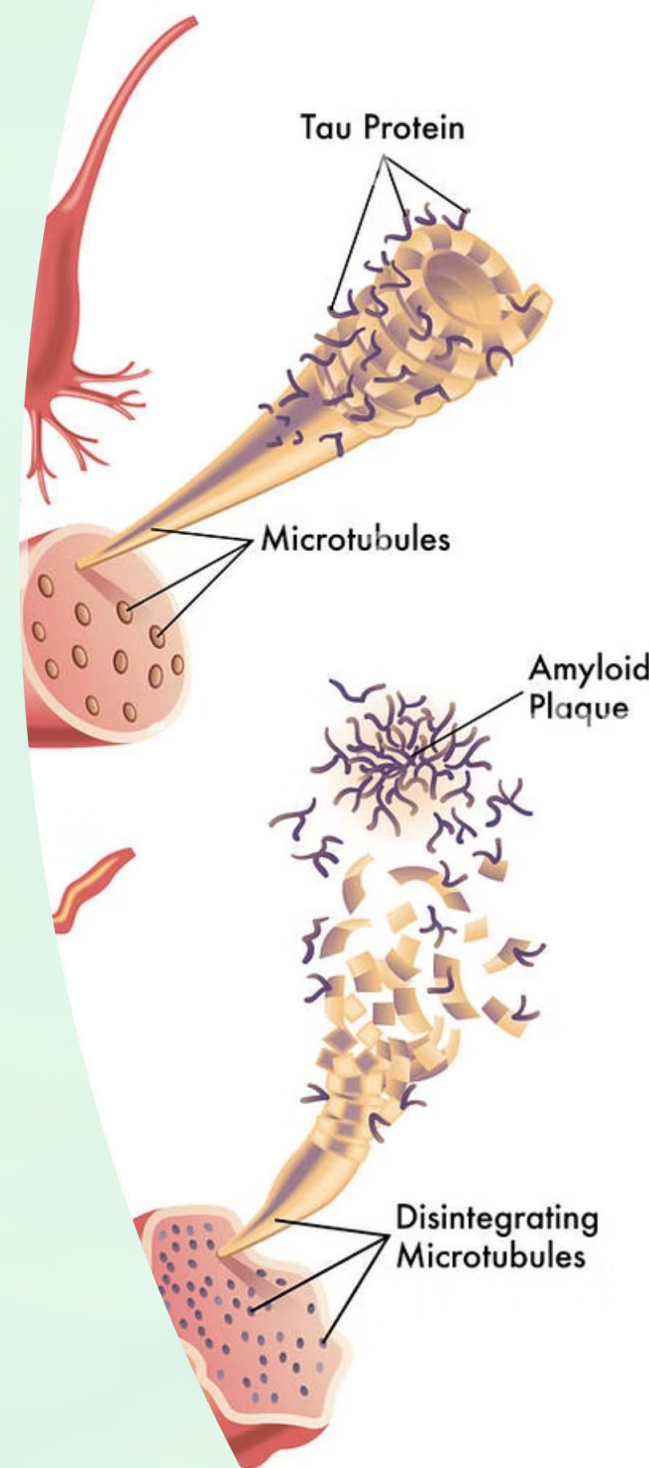
Senilné plaky (SP)

Extracelulárne depozity beta-amyloidu obklopené dystrofickými axónmi a aktivovanou mikrogliou. Prítomné predovšetkým v neokortexe, hippokampe a amygdale.

Neurofibrilárne spleti (NFT) (NFT)

Intraneuronálne vlákna tvorené hyperfosforylovaným tau proteínom. Ich topografická distribúcia (Braakove štádiá I–VI) koreluje s klinickou progresiou demencie.

Zdroj: Ilustrácia z medicínskej učebnice / databázy (napr. Robbins Pathology, Neuropathology)



Klinický obraz: Postupné zhoršovanie



Včasné štádium

Zabúdanie nedávnych udalostí, problémy s vybavovaním slov, dezorientácia v čase a priestore, zmeny nálady a osobnosti



Stredné štádium

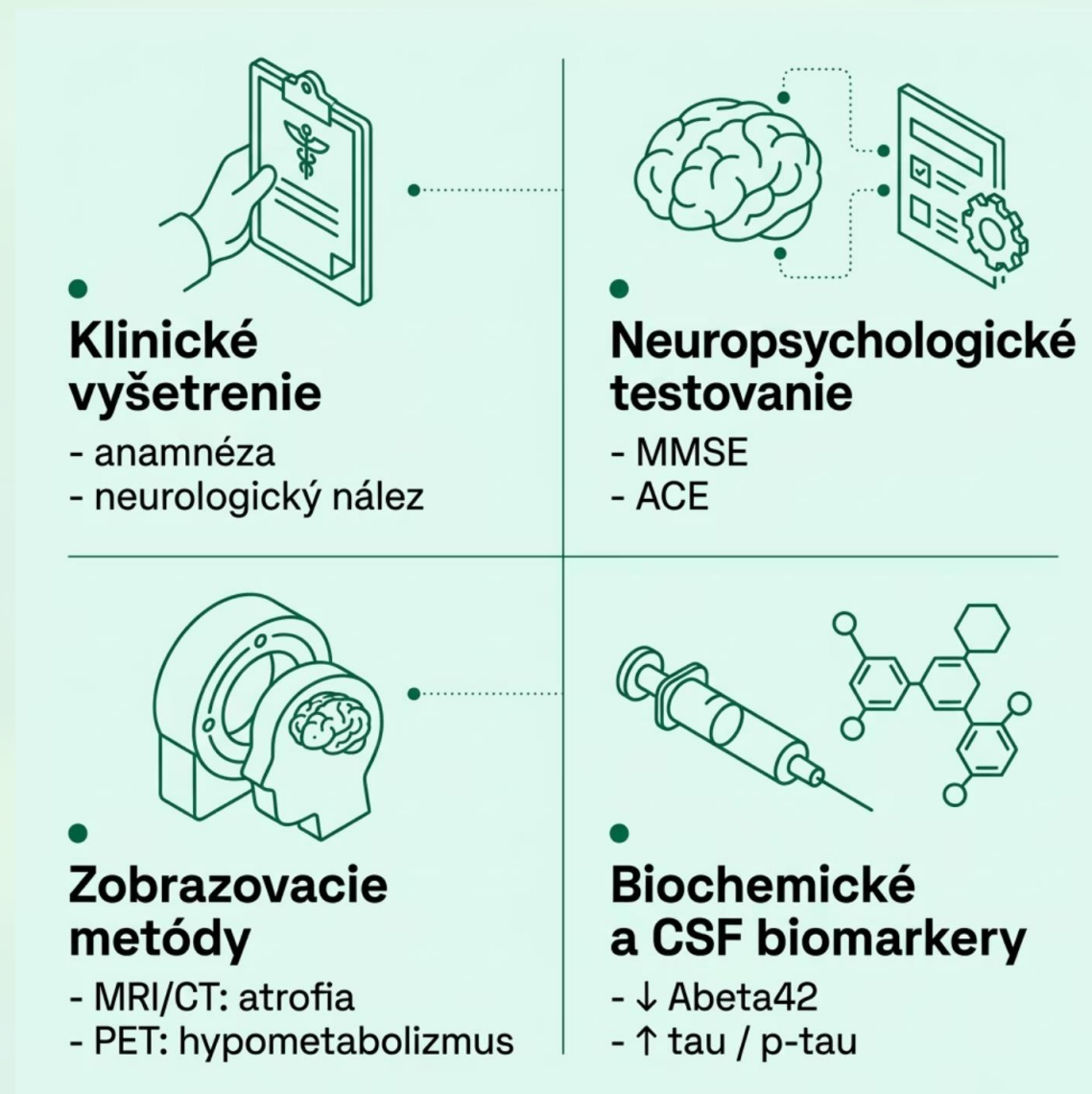
Výrazné problémy s pamäťou a myslením, neschopnosť vykonávať bežné denné činnosti, kolísanie pozornosti a kognície



Pokročilé štádium

Strata reči, problémy s chôdzou a prehĺtaním, inkontinencia, halucinácie, parkinsonovský syndróm (pri zmiešaných formách)

Diagnostika: Komplexný prístup



Kľúčové diagnostické kritériá

Diagnóza ACH je klinická, podporená zobrazovacími metódami a biomarkermi. Zlatým štandardom zostáva post-mortem histológia.

MMSE / ACE testy

Štandardizované neuropsychologické skórovanie kognitívnych funkcií

MR mozgu

Atrofia hippocampu a temporoparietálnych lalokov, vylúčenie iných príčin

CSF biomarkery

↓ Aβ42, ↑ tau, ↑ fosfo-tau – vysoko špecifické pre ACH

Schéma patogenézy Alzheimerovej choroby



Tri hlavné patogenetické osi ACH: amyloidná kaskáda, tau patológia a cholinergný deficit sa vzájomne potencujú a vedú k progresívnej neurodegenerácii a kognitívnemu poklesu.

Zdroj: Upravené podľa Hardy J & Selkoe DJ, Science 2002; Braak & Braak neuropathological staging

Liečba: Symptomatická a podporná

Farmakologická liečba

Inhibítory AChE

Donepezil, rivastigmín, galantamín – zlepšujú cholinergný prenos, indikované v miernom až strednom štádiu

Antagonisti NMDA

Memantín – blokuje excitotoxicitu, indikovaný v stredne pokročilom a pokročilom štádiu

Nefarmakologická liečba a prevencia

- Kognitívna rehabilitácia, čítanie, intelektuálne hry
- Fyzická aktivita a stredomorská strava
- Sociálna podpora a starostlivosť
- Kontrola kardiovaskulárnych rizikových faktorov
- Zdravý životný štýl ako primárna prevencia





KAPITOLA 1

Alzheimerova choroba a zubné lekárstvo

Prepojenie neurodegeneratívneho ochorenia s orálnym zdravím a klinickou
praxou zubného lekára

Vplyv ACH na ústne zdravie



Zhoršená ústna hygiena

Pacienti zabúdajú čistiť zuby, majú motorické problémy – akumulácia plaku a zvýšené riziko kazu aj parodontitídy



Xerostómia

Sucho v ústach spôsobené liekmi (IChE, psychofarmaká) zvyšuje riziko kazu, plesňových infekcií a dysfágie



Výživa a dysfágia

Ťažkosti s prehĺtaním a zmeny chuti vedú k zmenám stravovacích návykov a zhoršeniu stavu ústnej dutiny

Klinický prístup zubného lekára



1 Trpezlivosť a empatia

Jednoduchý jazyk, pomalšia komunikácia, kratšie a časté návštevy

2 Edukácia opatrovateľov

Rodina a opatrovatelia sú kľúčoví partneri v zabezpečení pravidelnej ústnej hygieny

3 Včasná detekcia zmien

Zubný lekár môže byť medzi prvými, kto zaznamená kognitívne zmeny u pacienta

4 Farmakologické interakcie

Pozornosť interakciám IChE a memantínu s anestetikami, analgetikami a antibiotikami

Pokročilé témy a výskum

Včasná diagnostika

Biomarkery v krvi a likvore, PET zobrazovanie amyloidu a tau proteínu pre preklickú detekciu ACH

Génová terapia

Modifikácia génov APP, PSEN1, PSEN2 a APOE ϵ 4 – potenciálna kauzálna liečba

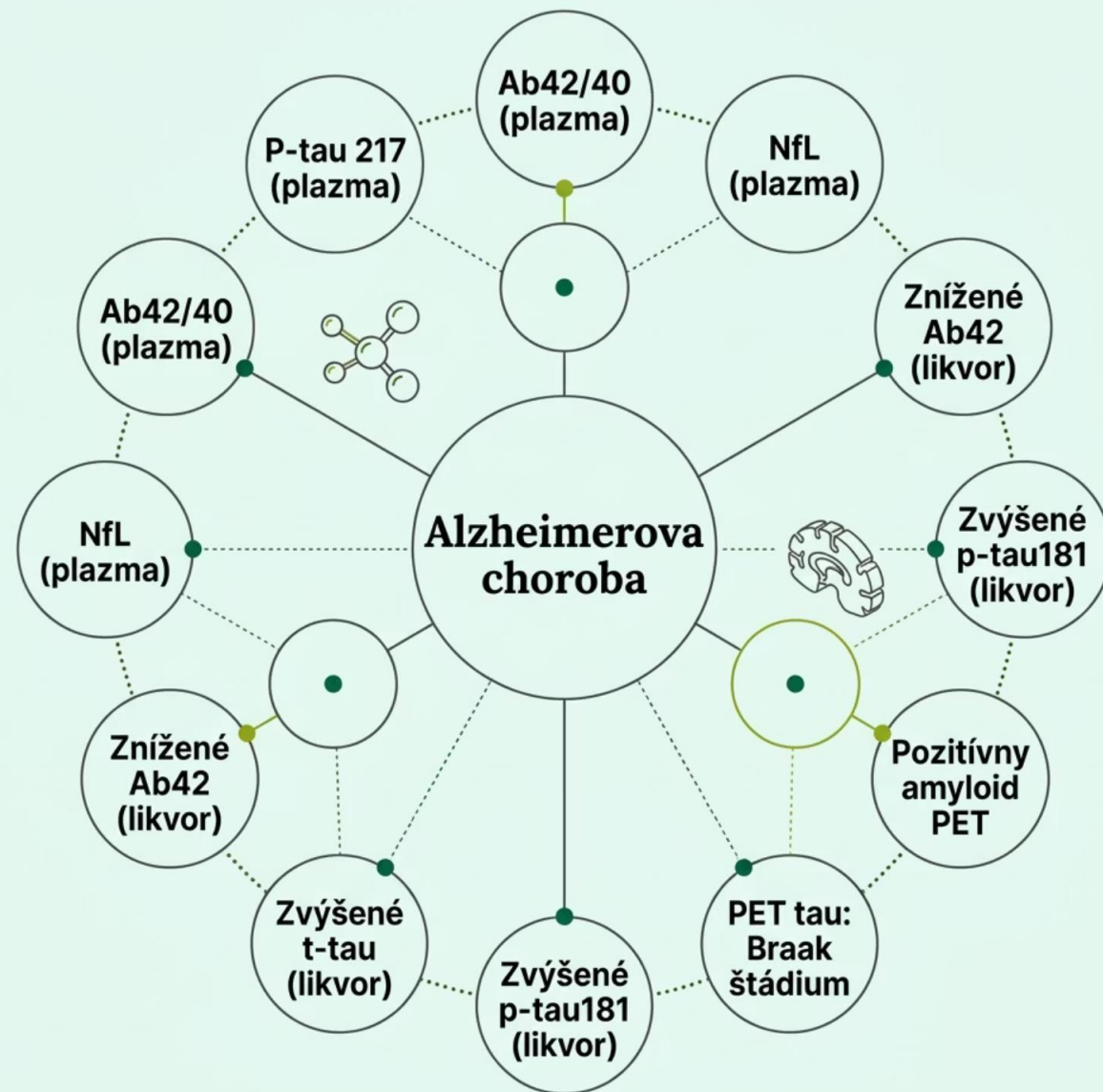
Imunoterapia

Monoklonálne protilátky (lecanemab, donanemab) cielené na odstránenie amyloidných plakov a tau spletí

Neuroprotektia

Stratégie ochrany neurónov pred excitotoxicitou, oxidačným stresom a mitochondriálnou dysfunkciou

Včasná diagnostika a prediktívne markery



Prekliká fáza ACH

Patologické zmeny v mozgu začínajú 15–20 rokov pred objavením sa prvých klinických symptómov. Identifikácia biomarkerov v tejto fáze umožňuje včasnú intervenciu.

- ☐ Cieľom súčasného výskumu je zavedenie lacného a dostupného krvného testu na skríning ACH v bežnej klinickej praxi.

Nové terapeutické prístupy



Imunoterapia

Lecanemab, donanemab – anti-amyloidové monoklonálne protilátky. FDA schválila lecanemab (2023). Znižujú amyloidnú záťaž a spomaľujú kognitívny pokles v včasných štádiách.



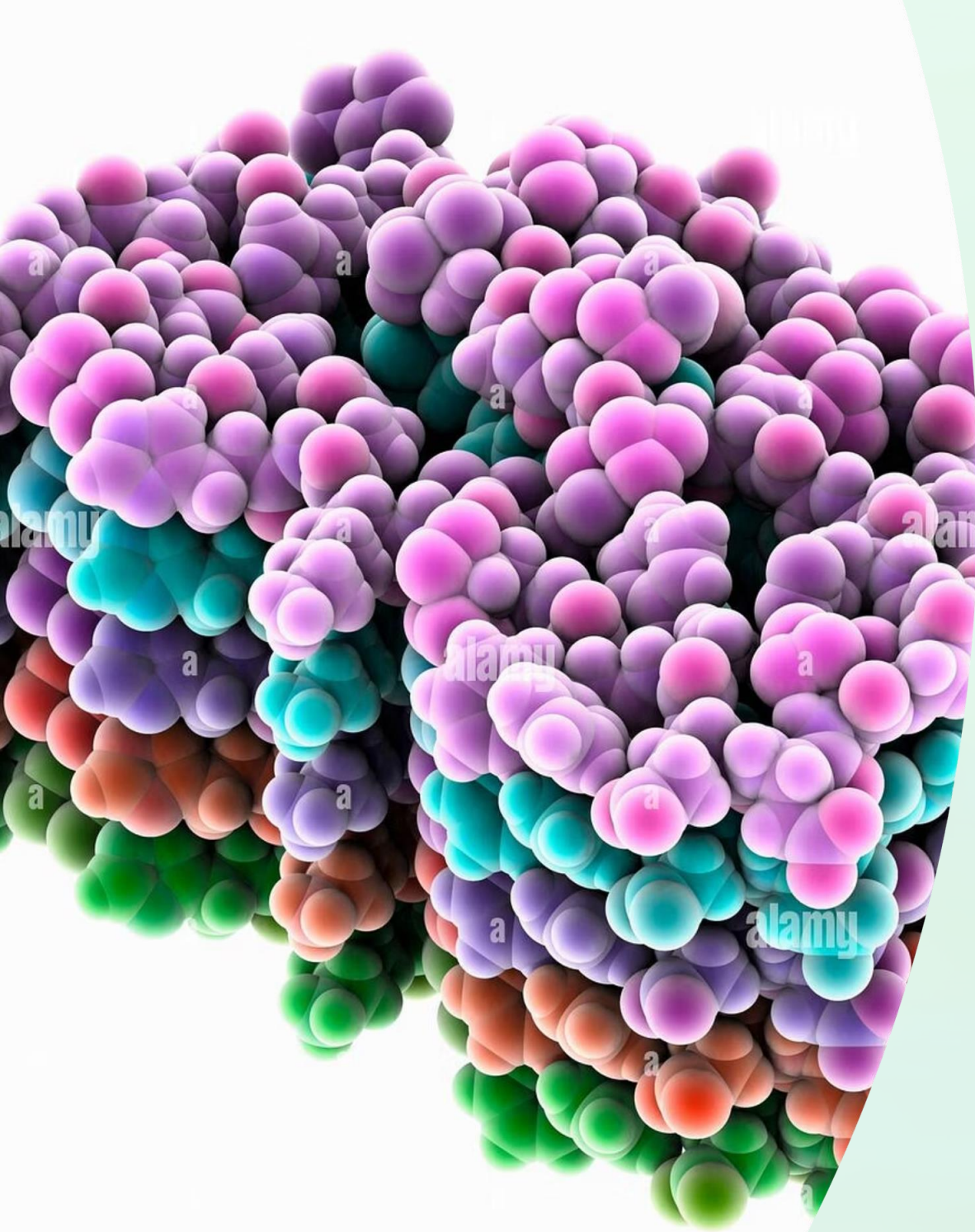
Génová terapia

Výskum CRISPR-Cas9 editácie génov APOE, APP a PSEN. Cielená modulácia genómových rizikových faktorov v predklinickom štádiu.



Neuroprotektívne stratégie

Lieky cielené na mitochondriálnu dysfunkciu, oxidačný stres a excitotoxicitu glutamátu. Kombinovaná terapia ako perspektívny prístup.



Molekulárny model: Beta-amyloid a tau proteín

Beta-amyloid ($A\beta$)

Vzniká proteolytickým štiepením amyloidného prekursorového proteínu (APP) enzýmami β - a γ -sekretázou. Fragment $A\beta_{42}$ je náchylnejší na agregáciu a tvorbu oligomérov a plakov.

Tau proteín

Za fyziologických podmienok stabilizuje mikrotubuly. Hyperfosforylácia tau vedie k jeho oddeleniu od mikrotubúl, agregácii do párených helikálnych vlákien a neurofibrilárnych spleť (NFT).

Zdroj: Ilustrácia z vedeckého článku / databázy (PDB, Nature Neuroscience, Cell)

PATOLOGICKÁ FYZIOLOGIA

Parkinsonova choroba

Neurodegeneratívne ochorenie s progresívnym úbytkom dopaminergných neurónov — druhé najčastejšie neurodegeneratívne ochorenie na svete.





Epidemiológia a všeobecná charakteristika

1–2

Prevalencia

Populácia nad 65 rokov

60+

Vek nástupu

Priemerný vek pri diagnóze

10M

Postihnutých

Pacientov celosvetovo

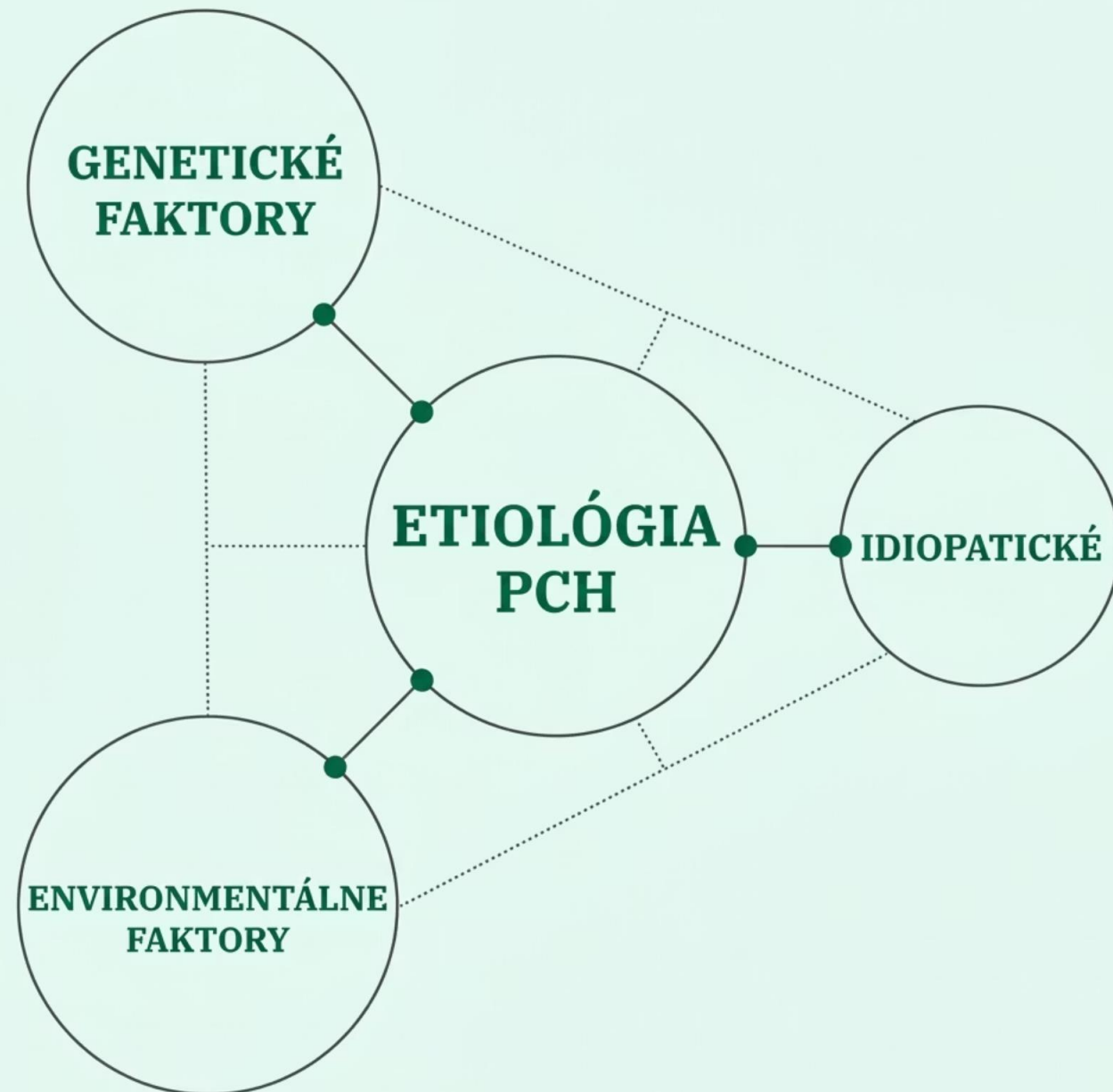
2:1

Pomer M:Ž

Muži sú postihnutí
častejšie

Parkinsonova choroba (PCh) je chronické progresívne neurodegeneratívne ochorenie charakterizované selektívnym zánikom dopaminergných neurónov v **substantia nigra pars compacta** a prítomnosťou **Lewyho teliesok**.

Etiológia — prehľad príčin



Multifaktoriálny pôvod

Väčšina prípadov PCh (~85 %) je **idiopatická** — vzniká súhrou genetickej predispozície a environmentálnych vplyvov. Familiárne formy tvoria 10–15 % a sú podmienené monogénovými mutáciami.

- ❏ Kľúčový koncept: ani genetická záťaž, ani samotná expozícia toxínom zvyčajne nestačia samy osebe — ochorenie vzniká interakciou oboch faktorov.

Genetické faktory

Gén	Proteín	Funkcia / mechanizmus	Dedičnosť
SNCA (PARK1/4)	α -synukleín	Agregácia → Lewyho telieska	AD
LRRK2 (PARK8)	Dardarin (kináza)	Aberantná fosforylácia substrátov	AD
PINK1 (PARK6)	Kináza PINK1	Dysfunkcia mitofágie	AR
Parkin (PARK2)	E3 ubikvitin-ligáza	Porucha UPS, akumulácia proteínov	AR
DJ-1 (PARK7)	Proteín DJ-1	Antioxidačná dysfunkcia	AR
GBA	β -glukocerebrozidáza	Lysozomálna dysfunkcia	Rizikový gén

AD = autozomálne dominantná, AR = autozomálne recesívna dedičnosť

Environmentálne rizikové faktory



Pesticídy a herbicídy

Rotenón, parakváty — inhibujú mitochondriálny komplex I, zvyšujú oxidačný stres.

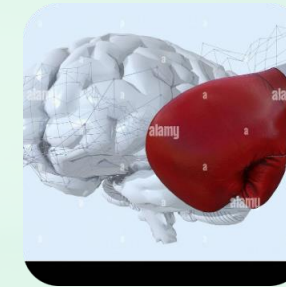
MPTP

Syntetický opioid — model PCh. MPP⁺ selektívne ničí dopaminergné neuróny v SN.



Ťažké kovy

Mangán, olovo, meď — akumulácia urýchľuje neurodegeneráciu cez oxidačné poškodenie.



Trauma hlavy

Opakované poranenia mozgu (napr. boxing) sú asociované so zvýšeným rizikom PCh.

Patogenéza — klíčové mechanizmy

Mitochondriální dysfunkcia

Deficit ATP a zvýšený oxidačný stres.

Zlyhanie degradačných systémov

Proteázomálne a lysozomálne akumulácie.

Agregácia α -synukleínu

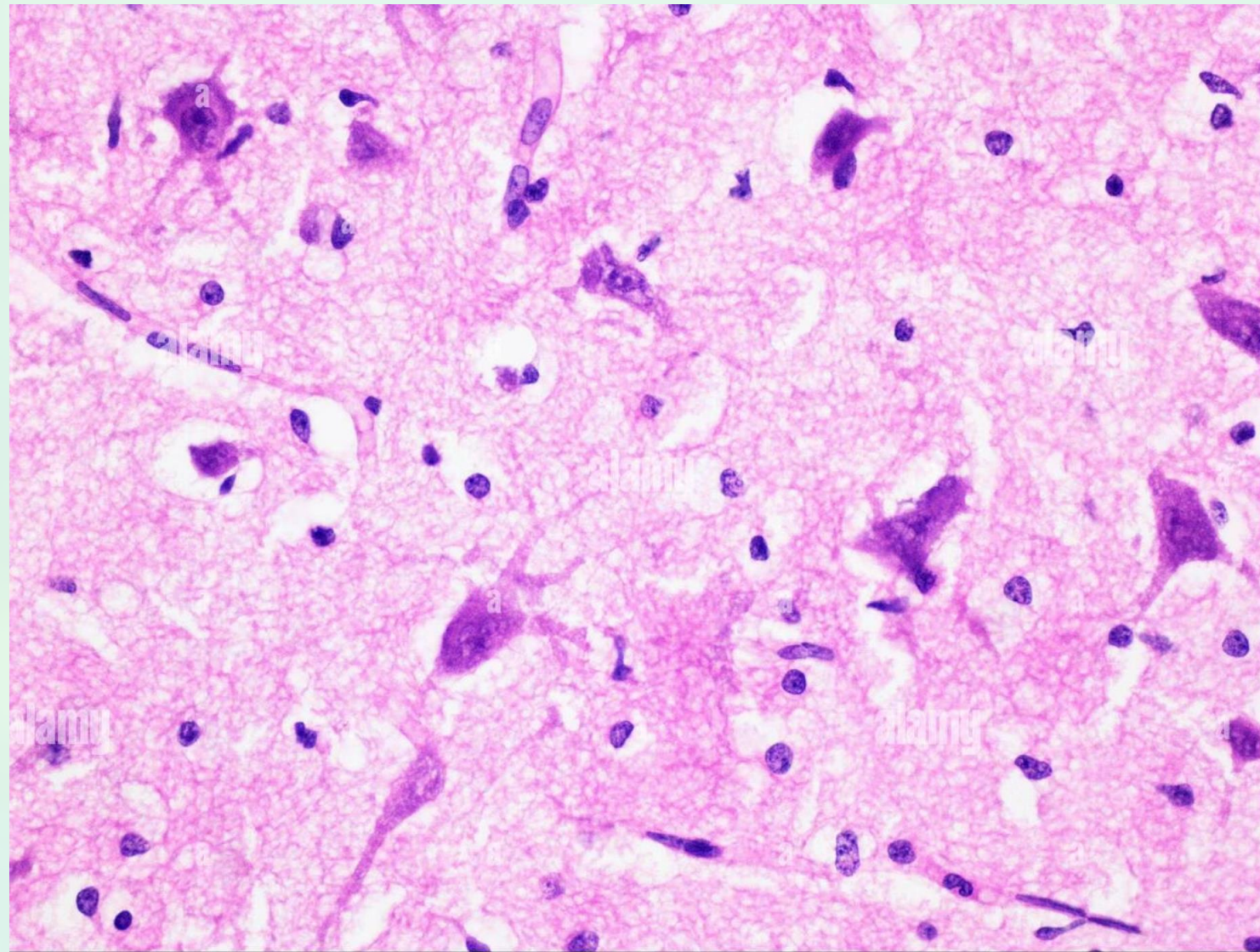
Tvorba protofibrilov a Lewyho teliesok.

Neuroinflammácia a apoptóza

Úbytok dopaminergných neurónov v SN.

Patogenéza PCh je multimechanistická — vzájomne sa posilňujúce procesy vedú k progresívnemu zániku dopaminergných neurónov, pričom **Lewyho telieska** (agregáty α -synukleínu) sú patologickým znakom ochorenia.

α -Synukleín a Lewyho telieska



alamy

Image ID: 2RFH1CW
www.alamy.com

Patologická agregácia

Za fyziologických podmienok je α -synukleín rozpustný proteín podieľajúci sa na regulácii synaptickej transmisie. Pri PCh dochádza k jeho misfolding-u, oligomerizácii a tvorbe amyloidových fibríl.

- Oligoméry sú primárne neurotoxické
- Lewyho telieska: jadrá z α -synukleínu + ubikvitín + neurofilamentá
- Šíria sa prion-like mechanizmom (Braakova hypotéza)

❏ Braakova hypotéza: patológia začína v bulbus olfactorius a gut, šíri sa rostrálne — vysvetľuje prodromálne príznaky.

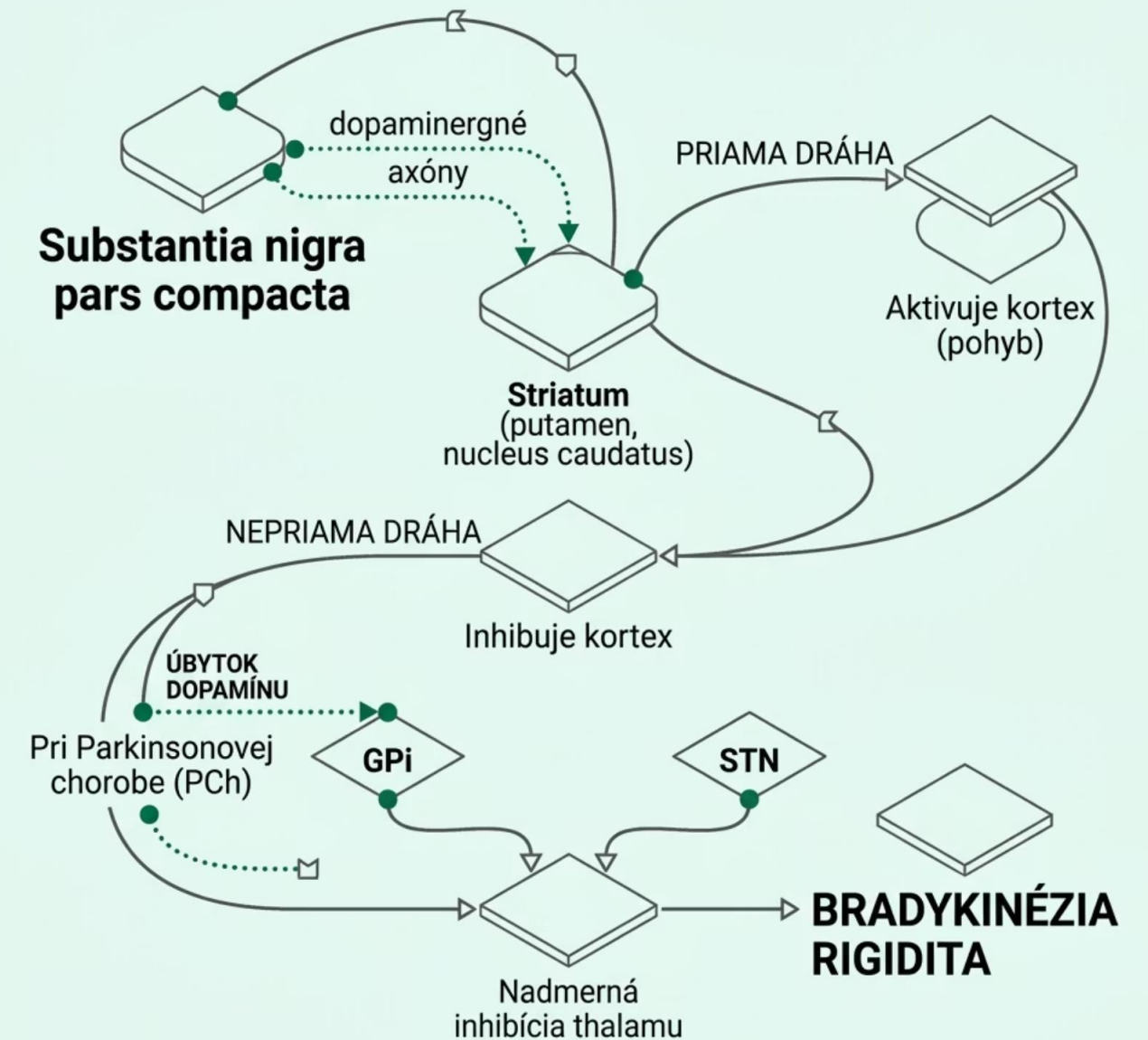
Dopaminergný systém a nigrostriálna dráha

Fyziológia vs. patológia

Striatum (putamen + nucleus caudatus) reguluje iniciáciu a plynulosť pohybu. Pri PCh dochádza k **deplécii dopamínu** o >80 % pred objavením sa klinických symptómov.

- Priama dráha (D1R): facilitácia pohybu
- Nepriama dráha (D2R): inhibícia nežiaduceho pohybu
- Výsledok deplécie: hyperaktivita STN (ncl. subthalamicus) → inhibícia thalamu → bradykinézia

Gpi = globus pallidus internum



Oxidačný stres a mitochondriálna dysfunkcia

Komplex I — primárny cieľ

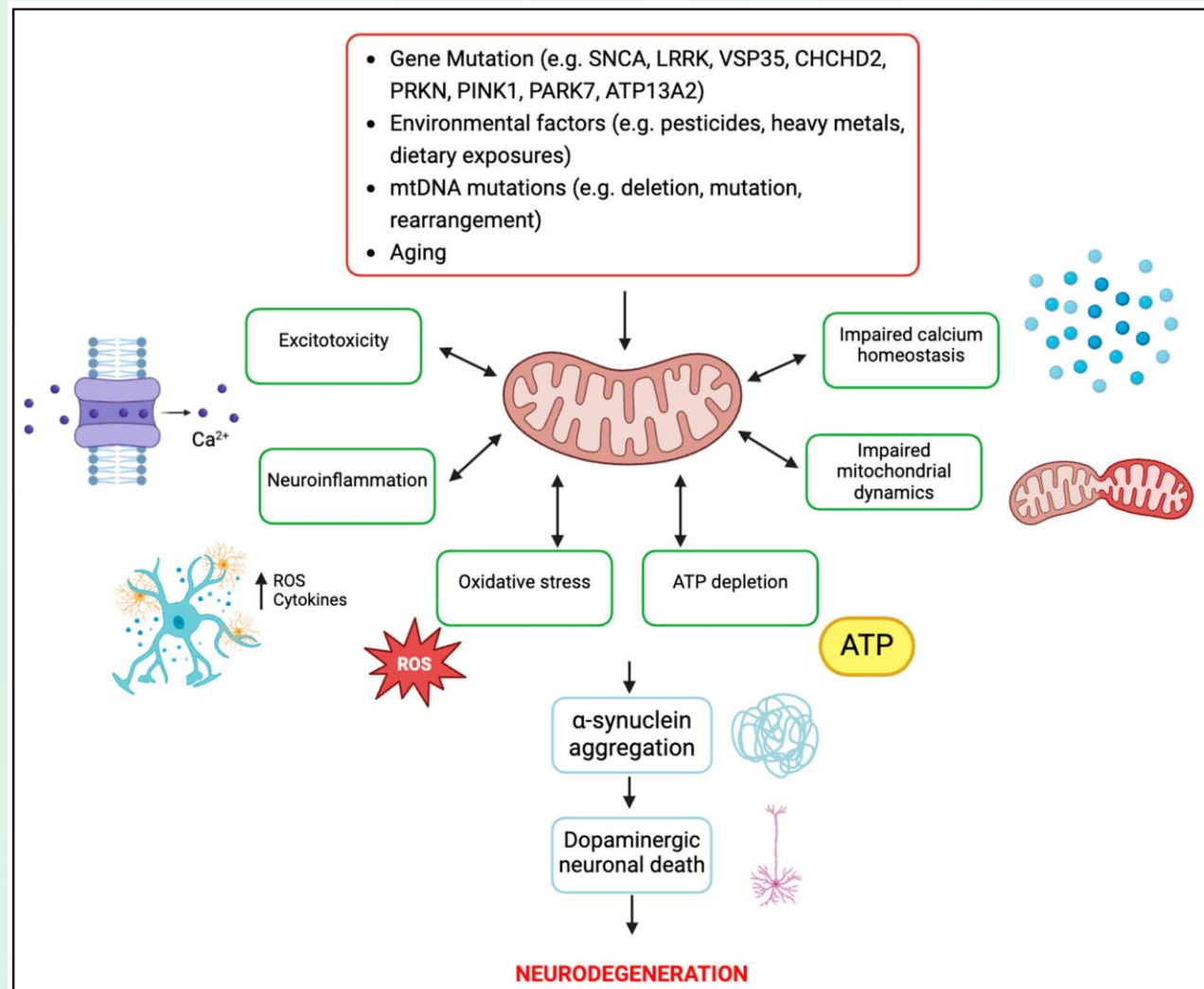
Inhibícia komplexu I dýchacieho reťazca vedie k zníženiu produkcie ATP a zvýšeniu tvorby reaktívnych foriem kyslíka (ROS).

Dopamín ako zdroj ROS

Metabolizmus dopamínu (MAO-B) produkuje $H_2O_2 \rightarrow OH\cdot$ (Fentonova reakcia) $\rightarrow$ lipidová peroxidácia, oxidácia DNA a proteínov.

Mitofágia a PINK1/Parkin

Poškodené mitochondrie sú normálne eliminované mitofágiou. Mutácie PINK1/Parkin tento proces blokujú $\rightarrow$ akumulácia dysfunkčných mitochondrií.



Klinický obraz — motorické príznaky



Tremor

Kľudový, „pill-rolling“, 4–6 Hz. Vymizne pri pohybe. Zvyčajne prvý príznak.



Bradykinézia

Spomalenie a zníženie amplitúdy pohybov. Povinný príznak pre diagnózu PCh.



Rigidita

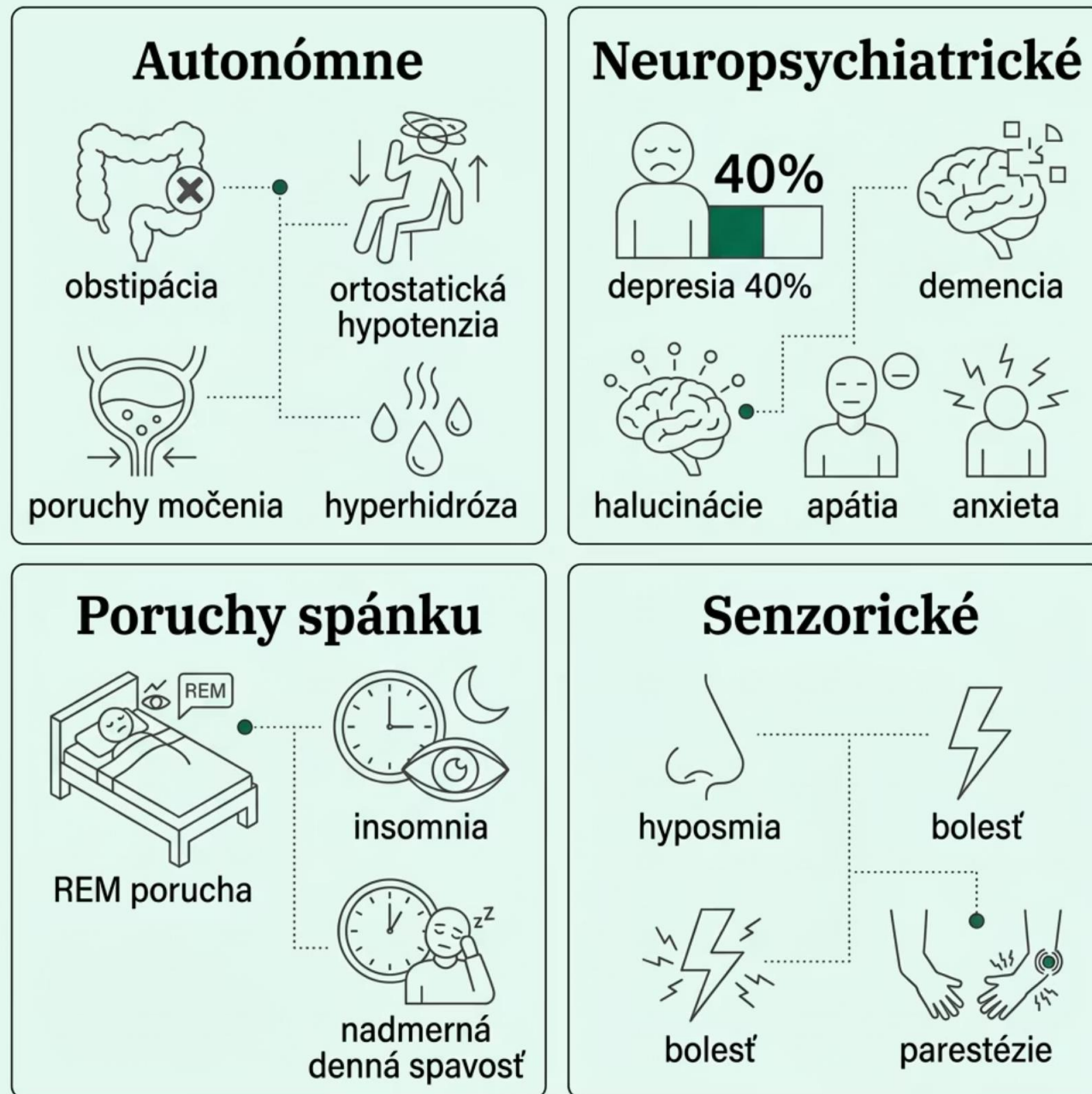
Zvýšený svalový tonus. „Cogwheel rigidity“ — koleso ozubené pri pasívnom pohybe.



Posturálna nestabilita

Porucha posturálnych reflexov. Objavuje sa neskoro, zvyšuje riziko pádov.

Nemotorické príznaky



Prodromálne príznaky

Nemotorické príznaky môžu predchádzať motorickým o 10–20 rokov. Majú kľúčový diagnostický potenciál pre včasnú identifikáciu PCh.

- Hyposmia — znížený čuch (90 % pacientov)
- REM porucha správania vo sne
- Obstipácia — porucha črevnej motility
- Depresia — predchádza motorike u 40 %

Braakova stagingová schéma



Braakova hypotéza predpokladá kaudorostrálne šírenie α -synukleínovej patológie. Motorické príznaky sa objavujú až v štádiu 3, keď je zničených viac ako 60–80 % dopaminergných neurónov SN.

According to the Braak staging hypothesis, as Parkinson's disease progresses, Lewy bodies are found in more areas of the brain in a characteristic pattern of spread.



Stages 1 & 2

When Lewy bodies are confined to the brainstem and olfactory bulb, the disease is in its preclinical stage, mainly affecting the autonomic systems and the sense of smell.



Stages 3 & 4

Lewy bodies are found in the mesotemporal cortex and midbrain, and clinical signs include sleep disturbances and motor symptoms.



Stages 5 & 6

In the later stages, Lewy bodies can be found in the cerebral cortex, and symptoms now include emotional and cognitive impairment.

- | | |
|-----------|-----------|
| ■ Stage 1 | ■ Stage 4 |
| ■ Stage 2 | ■ Stage 5 |
| ■ Stage 3 | ■ Stage 6 |

Zdroj: [帕金森与朊病毒 - 知乎](#)

Diagnostika a liečba

Diagnostické kritériá (MDS 2015)

Povinný príznak: bradykinézia + aspoň jeden z: rigidita, kľudový tremor.

- Pozitívna odpoveď na levodopú
- Levodopa-indukovaná dyskinézia
- DaTSCAN — deficit dopamínu v striate
- Vylúčenie sekundárnych parkinsonizmov

📄 Zlatý štandard potvrdenia: neuropatologické vyšetrenie post mortem — Lewyho telieska v SN.

Farmakologická liečba

Levodopa + karbidopa karbidopa

1. línia — dopamínový
prekurzor, najúčinnnejšia
terapia

Dopamínový agonisti

Pramipexol, ropinirol —
dlhší $T_{1/2}$, menej fluktuácií

MAO-B inhibítory

Selegilín, rasagilín —
neuroprotektívny efekt

DBS — hlboká stimulácia mozgu

Subthalamické jadro —
pokročilé štádiá PCh

Video: Parkinsonova choroba — klinický pohľad

Nasledujúce video zobrazuje klinické prejavy Parkinsonovej choroby vrátane motorických príznakov, chôdze a odpovede na dopaminergickú terapiu. Odporúčané pre študentov pred klinickým cvičením.

 [Pozrieť video: Parkinson's Disease Clinical Features \(YouTube\)](#)

 Zdroj: Medicína pre prax / USMLE-orientované výukové videá — anglický jazyk, odporúčaná dĺžka ~8 min. Obsah: tremor, rigidita, bradykinézia, posturálna nestabilita, efekt levodopy.

Diferenciálna diagnóza — parkinsonizmy

Ochorenie	Tremor	Symetria	Odpoveď na L-DOPA	Charakteristika
Parkinsonova choroba	Kľudový	Asymetrická	Výborná	Lewyho telieska, SN
MSA (multisystémová atrofia)	Posturálny	Symetrická	Slabá	Autonómne príznaky, cerebelárne
PSP (progresívna supranukleárna obrna)	Zriedkavý	Symetrická	Slabá	Vertikálna oftalmoplegia, pády
Vaskulárny parkinsonizmus	Zriedkavý	Symetrická	Variabilná	„Lower body" parkinsonizmus, lacuny
DLB (demencia s Lewyho telieskami)	Kľudový	Variabilná	Citlivosť na neuroleptiká	Fluktuácia kognície, halucinácie

Parkinsonova choroba a zubné lekárstvo I. lekárstvo I.

Orálne prejavy a komplikácie

Hypersalivácia (sialorrhea)

Paradoxne nie je spôsobená nadprodukciou slín, ale **poruchou prehĺtania** (bradykinézia svalov hltana). Postihuje 70–80 % pacientov — riziko aspirácie a sociálna stigma.

Bruxizmus a orálna dyskinézia

Mimovoľné pohyby čelusti a jazyka. Levodopa-indukované dyskinézy postihujú orofaciálnu oblasť — komplikujú protetickú liečbu a stabilitu protéz.

Zubný kaz a parodontitída

Dôsledok zhoršenej orálnej hygieny (tremor, rigidita rúk), xerostómia pri anticholinergickej liečbe a zmeny stravovania zvyšujú kaz-aktivitu.

Dysfágia

Porucha prehĺtania tuhej aj tekutej stravy — riziko aspiračnej pneumónie. Nutná spolupráca s logopédom a nutričným špecialistom.



Parkinsonova choroba a zubné lekárstvo II.

Manažment pacienta v zubnej ambulancii

Načasovanie návštevy návštevy

Návštevu plánovať **1–2 hodiny po užití levodopy** — „ON“ fáza, minimálny tremor a najlepšia spolupráca.

Poloha na kresle

Polopoloosed poloha — prevencia ortostatickej hypotenzie. Pomalý prechod do vzpriamenej polohy po zákroku.

Liekové interakcie

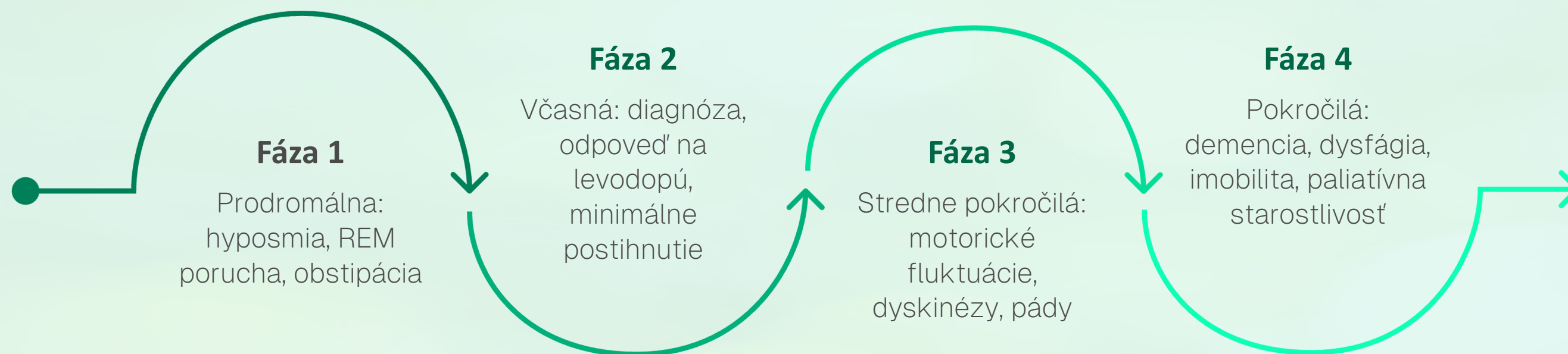
Metoklopramid a fenotiazíny sú **kontraindikované** — antagonizujú dopamín. Lokálne anestetiká s adrenalínom — opatrne pri autonómnej dysfunkcii.

Odporúčania pre prevenciu

- Elektrická zubná kefka — kompenzuje tremor a hypokinéziu
- Fluoridové prípravky na prevenciu kazu (xerostómia)
- Pravidelné krátke návštevy namiesto dlhých zákrokov
- Edukácia opatrovateľov o ústnej hygiene
- Hodnotenie dysfágie pred protetickými rekonštrukciami
- Sledovanie mucózy — riziko kandidózy pri suchej ústnej dutine

❏ Interdisciplinárna spolupráca: neurológ + zubný lekár + logopéd + ergoterapeut je základ komplexnej starostlivosti o pacienta s PCh.

Prognóza a priebeh ochorenia



PCh je chronicky progresívna — rýchlosť progresie je individuálna. Stredné prežívanie od diagnózy je **10–20 rokov**. Hlavné príčiny smrti: aspiračná pneumónia, sepsa, komplikácie imobility.

Zhrnutie kľúčových konceptov

→ Patologická podstata

Úbytok dopaminergných neurónov SN + Lewyho telieska (α -synukleín).
Klinické príznaky nastupujú pri strate >60–80 % buniek.

→ Multifaktoriálna etiológia

Interakcia genetických faktorov (SNCA, LRRK2, PINK1, Parkin) a
environmentálnych nox (pesticídy, MPTP, ťažké kovy).

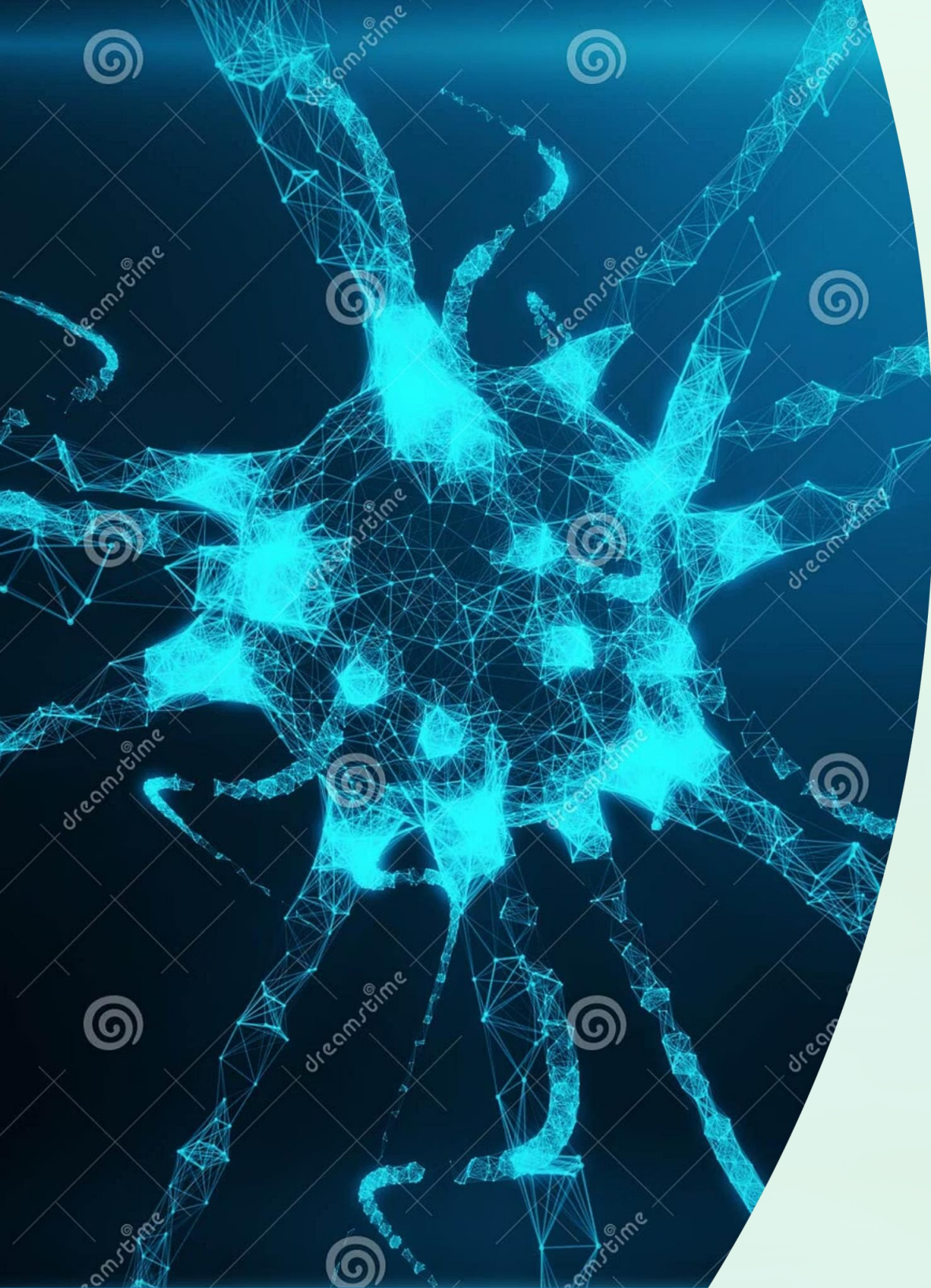
→ Klinická tetráda

Tremor + bradykinézia + rigidita + posturálna nestabilita. Nemotorické
príznaky predchádzajú motorike o roky.

→ Stomatologický significance

Hypersalivácia, bruxizmus, dysfágia, liekové interakcie — zubný lekár je
súčasťou multidisciplinárneho tímu.



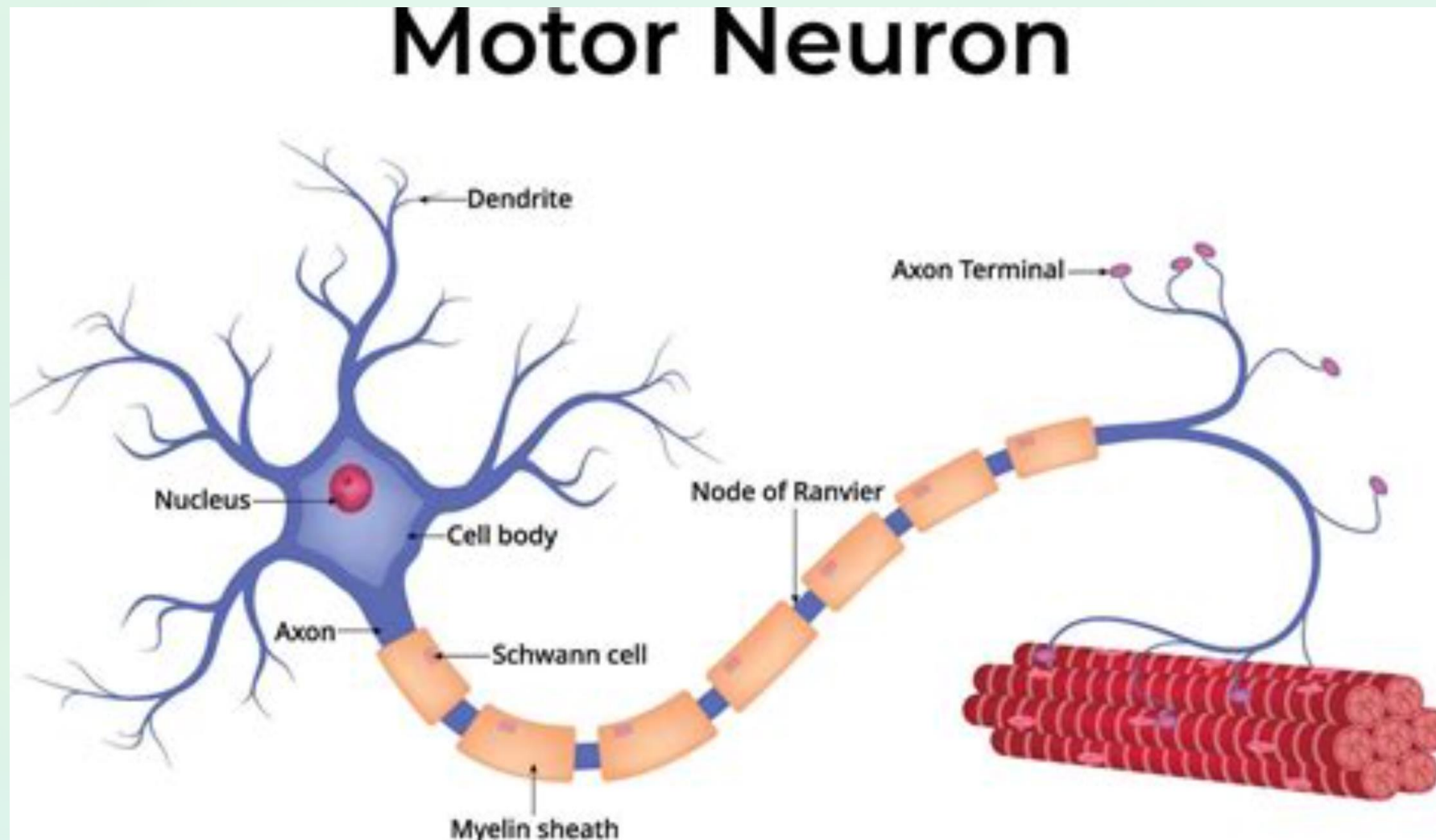


PATOLOGICKÁ FYZIOLOGIA

Amyotrofická laterálna laterálna skleróza

Neurodegeneratívne ochorenia — ALS

Čo je ALS?



Amyotrofická laterálna skleróza (ALS) je **progresívne neurodegeneratívne ochorenie**, ktoré postihuje motorické neuróny v mozgovej kôre, mozgovom kmeni a mieche.

Ochorenie vedie k **paralýze** a nakoniec k zlyhaniu dýchacích svalov. Kognitívne funkcie sú vo väčšine prípadov zachované.

Amyotrofia

Atrofia svalov v dôsledku denervácii

Laterálna skleróza

Skleróza laterálnych stĺpcov miechy

Epidemiológia

2–3

Incidencia

Nové prípady na 100 000
obyvateľov ročne

5–7

Prevalencia

Postihnutých na 100 000
obyvateľov

55–65

Vek nástupu

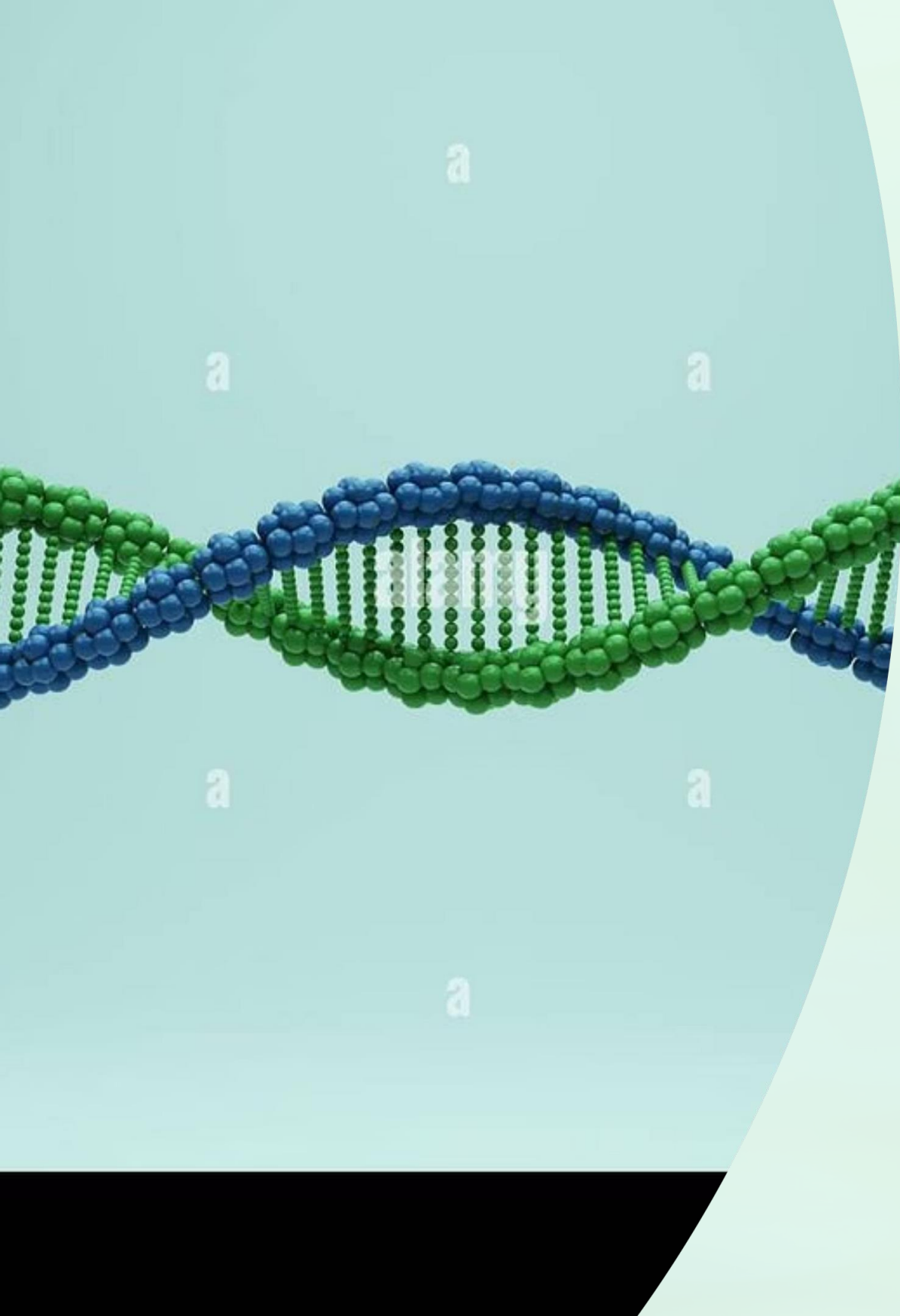
Najčastejší vek prvých
príznakov (roky)

1.5:1

Pomer M:Ž

Muži sú postihnutí o niečo
častejšie

ALS postihuje ľudí na celom svete bez ohľadu na etnický pôvod. Medián prežívania od vzniku príznakov je **2–5 rokov**, pričom asi 10 % pacientov prežíva viac ako 10 rokov (napr. Stephen Hawking).



Etiológia ALS

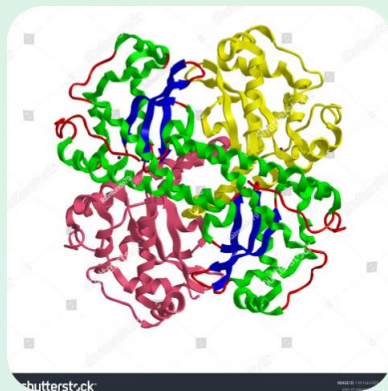
Sporadická ALS (sALS)

~90 % prípadov. Neznáma príčina, multifaktoriálna etiológia — kombinácia genetickej predispozície a environmentálnych vplyvov.

Familiárna ALS (fALS)

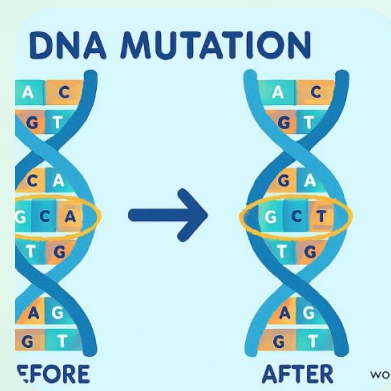
~10 % prípadov. Autozomálne dominantná dedičnosť. Najčastejšie mutácie: SOD1, C9orf72, TDP-43 (TARDBP), FUS.

Genetické faktory — klíčové mutácie



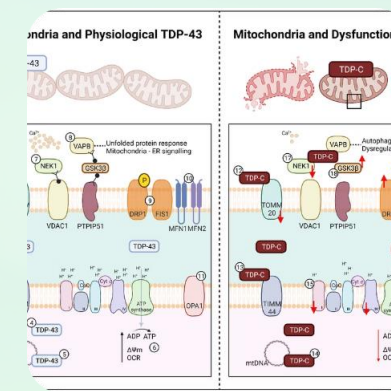
SOD1

Prvý identifikovaný gén (1993). Mutácie vedú k toxickému získaniu funkcie enzýmu superoxid-dismutázy 1. ~20 % fALS prípadov.



C9orf72

Najčastejšia mutácia (~40 % fALS, ~7 % sALS). Hexanukleotidová répetícia GGGGCC v intróne 1. Spája ALS s frontotemporálnou demenciou.



TDP-43 / FUS

RNA-viažuce proteíny. Mutácie narúšajú RNA metabolismus a vedú k tvorbe patologických cytoplazmatických agregátov v neurónoch.

Environmentálne a rizikové faktory



Toxické látky

Expozícia pesticídmi, ťažkým kovom (olovo, ortuť) a organickým rozpúšťadlami zvyšuje riziko ALS.



Fyzická aktivita

Profesionálni športovci (futbal, americký futbal) majú vyššiu incidencia — kontaktné športy, opakované mikrotraumy.



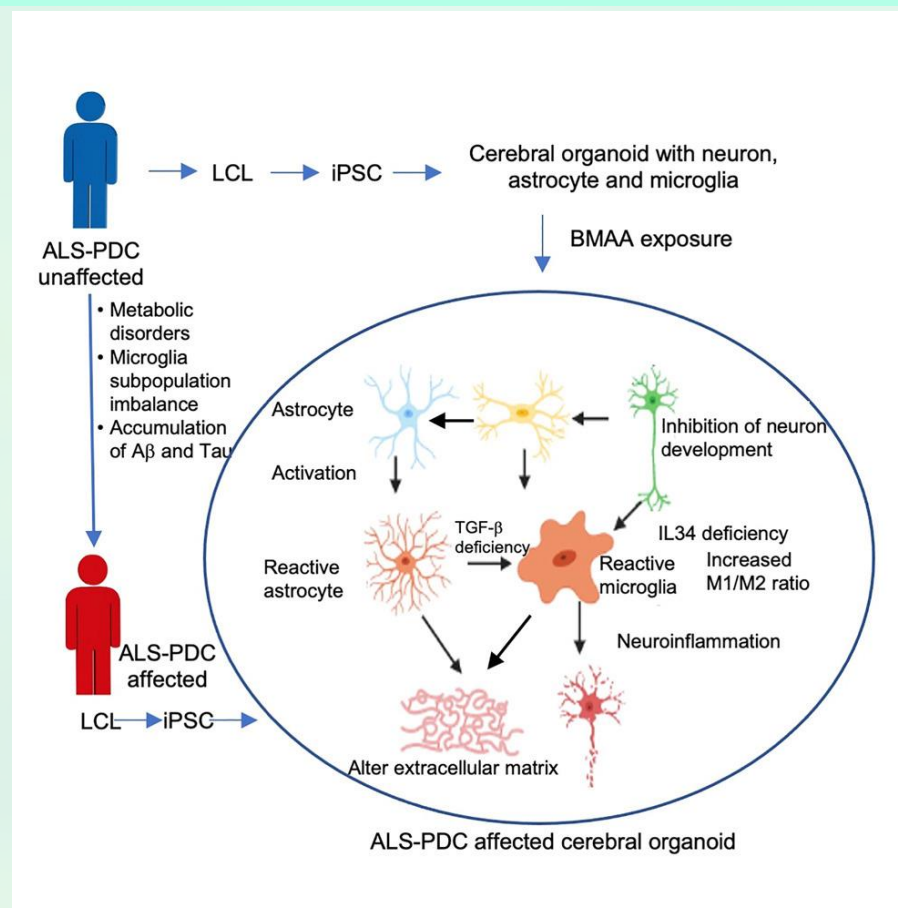
Fajčenie

Jediný preukázaný modifikovateľný rizikový faktor — zvyšuje riziko ALS približne 1,5–2x.

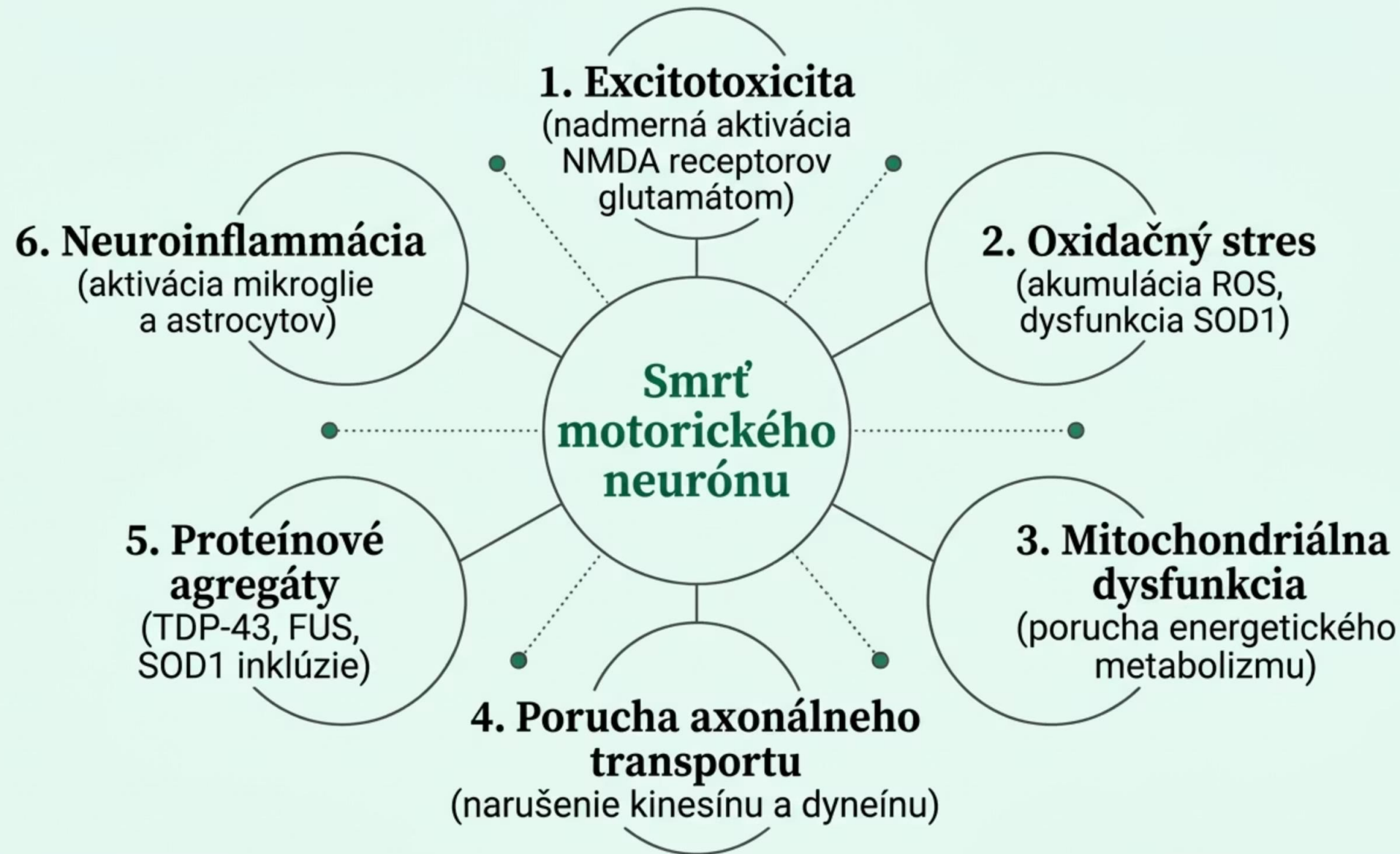
Zdroj: [Microglia-containing cerebral organoids derived from induced pluripotent stem cells for the study of neurological diseases: iScience](#)

⚠️ ΓΡΜÖCEÔÙ È | Ĩ

Na ostrove Guam bola zaznamenaná neobvykle vysoká incidencia ALS-parkinsonizmu-demencie komplexu (ALS-PDC). Predpokladá sa súvislosť s konzumáciou semien *Cycas circinalis* obsahujúcich neurotoxín BMAA (β -metylamino-L-alanín).

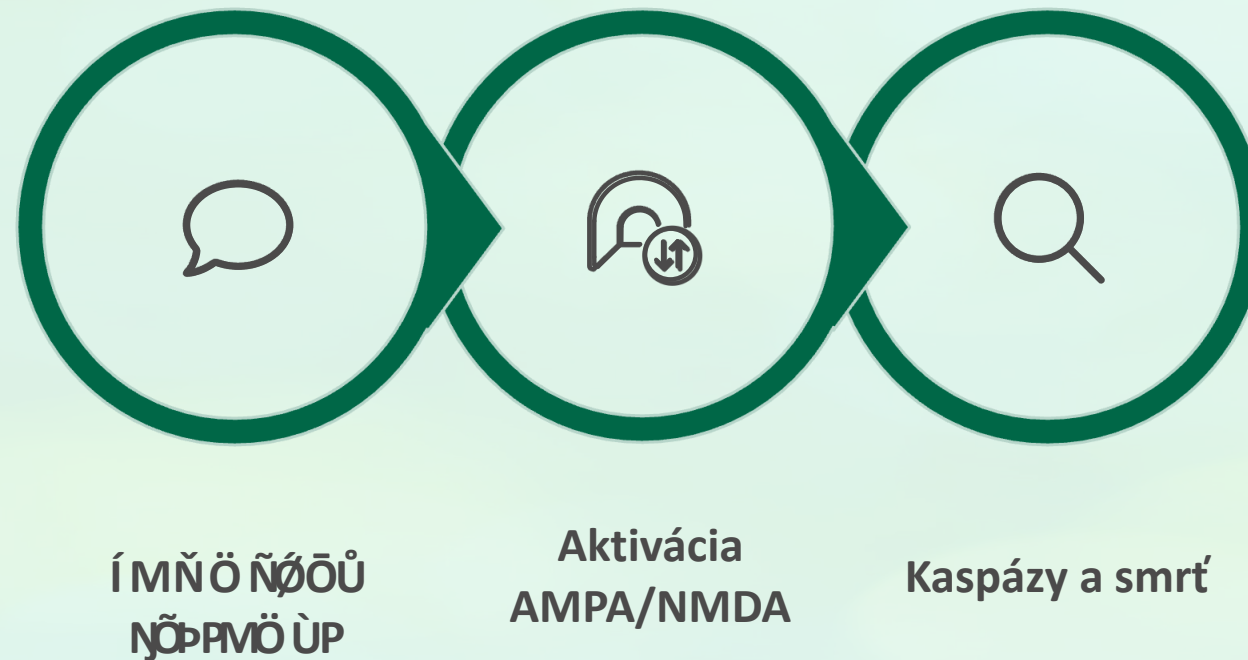


Patogenéza ALS — molekulárne mechanizmy



Patogenéza ALS je multifaktoriálna — jednotlivé mechanizmy sa navzájom zosilňujú a vytvárajú začarovaný kruh vedúci k progresívnej deštrukcii motorických neurónov.

Excitotoxicita a glutamátová hypotéza



Kľúčové body

Glutamát je hlavný excitačný neurotransmitter CNS. V ALS je narušená jeho reuptake astrocytárnym transportérom **EAAT2** (excitatory amino acid transporter 2).

- Nadmerný prílev **Ca²⁺** aktivuje proteázy, lipázy a endonukleázy
- Mitochondrie sú preťažené → oxidačný stres
- **Riluzol** (jediný liek dlhú dobu) inhibuje glutamátovú signalizáciu

Proteínové agregáty a RNA dysfunkcia

TDP-43 proteinopátia

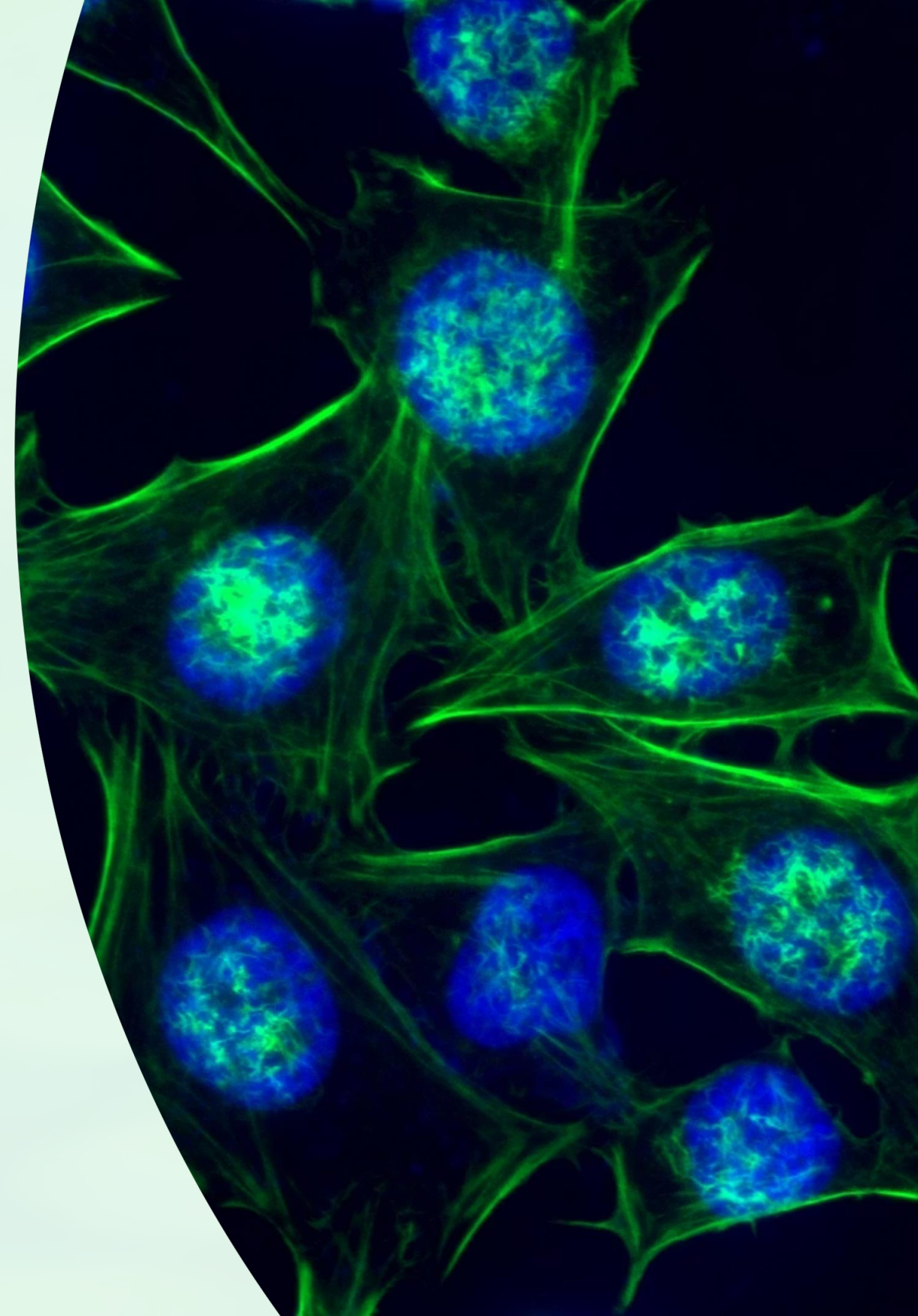
TDP-43 sa patologicky translokuje z jadra do cytoplazmy, kde tvorí **ubiquitín-pozitívne inklúzie**. Prítomné u >97 % pacientov s ALS bez ohľadu na genetickú príčinu — považuje sa za centrálny patologický znak ALS.

Stresové granuly

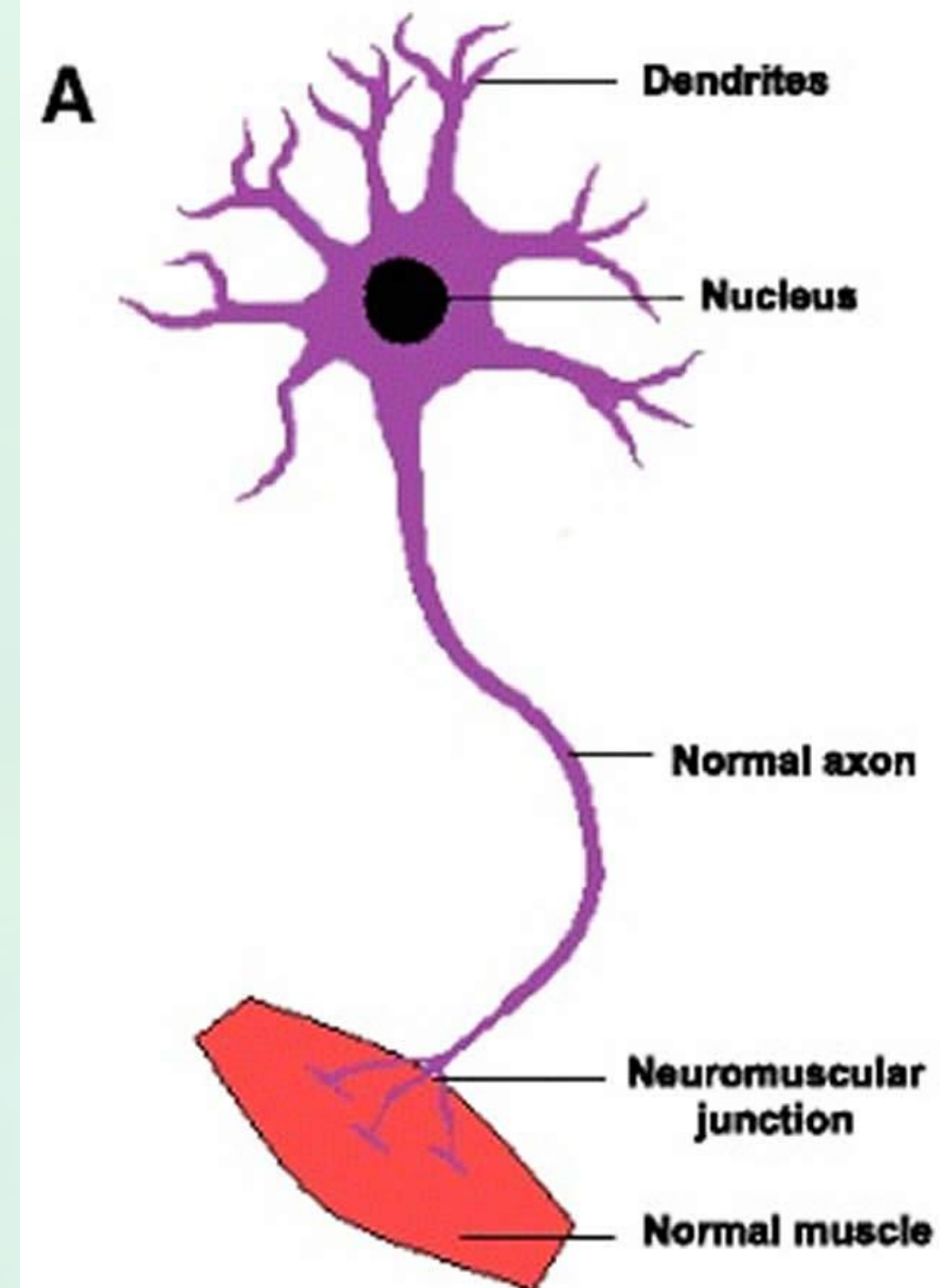
Za podmienok bunkového stresu sa TDP-43 a FUS hromadia v stresových granulách. Ich patologická persistencia vedie k tvorbe toxických agregátov a narušeniu mRNA spracovania a transportu.

Prionoidné šírenie

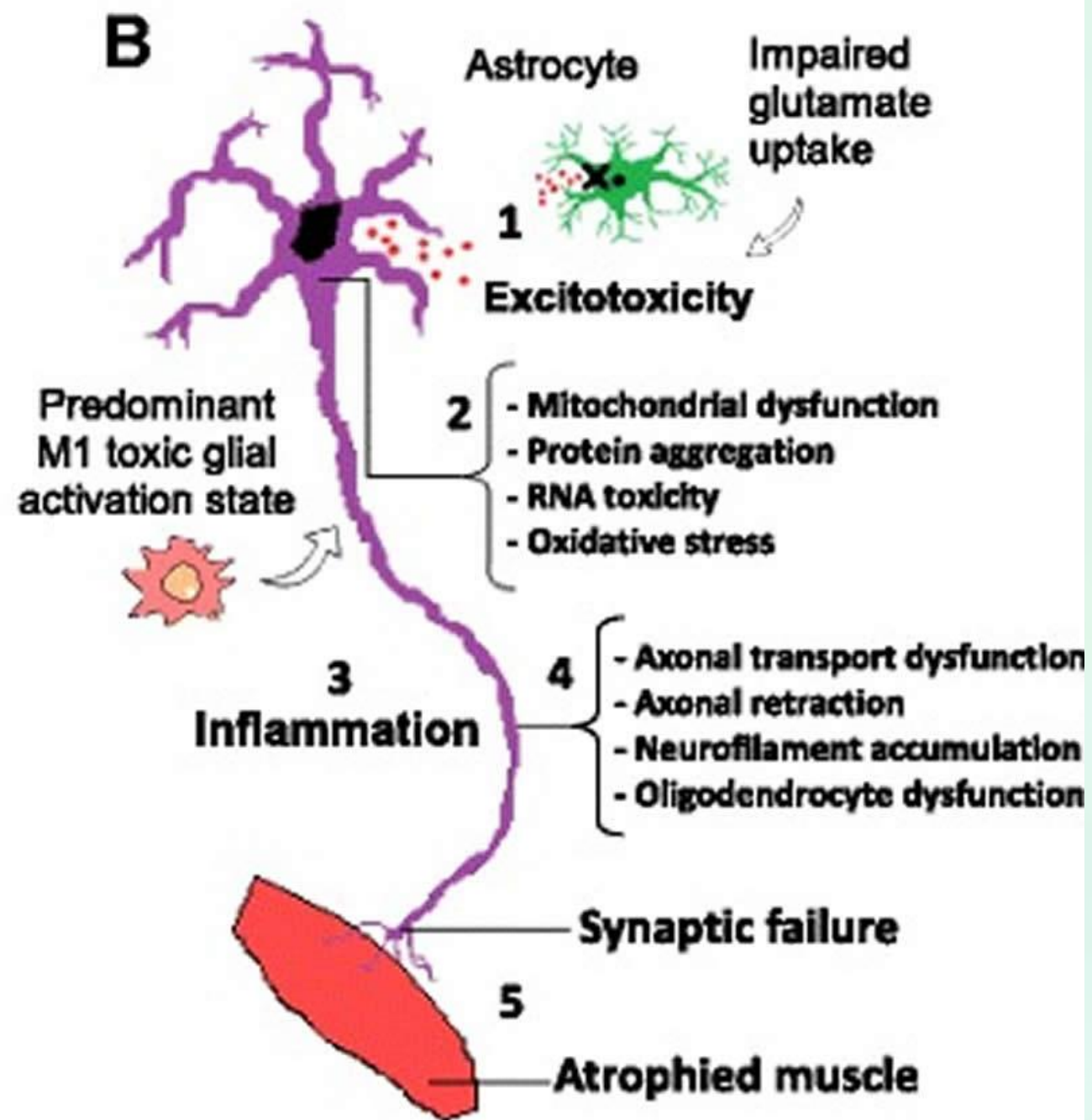
Agregáty TDP-43 sa šíria **prionoidným mechanizmom** — zaočkovanie normálnych proteínov susedných buniek. Vysvetľuje postupné topografické šírenie ochorenia po neurálnych dráhach.



Normal Spinal Motor Neuron



Motor Neuron Injury in ALS

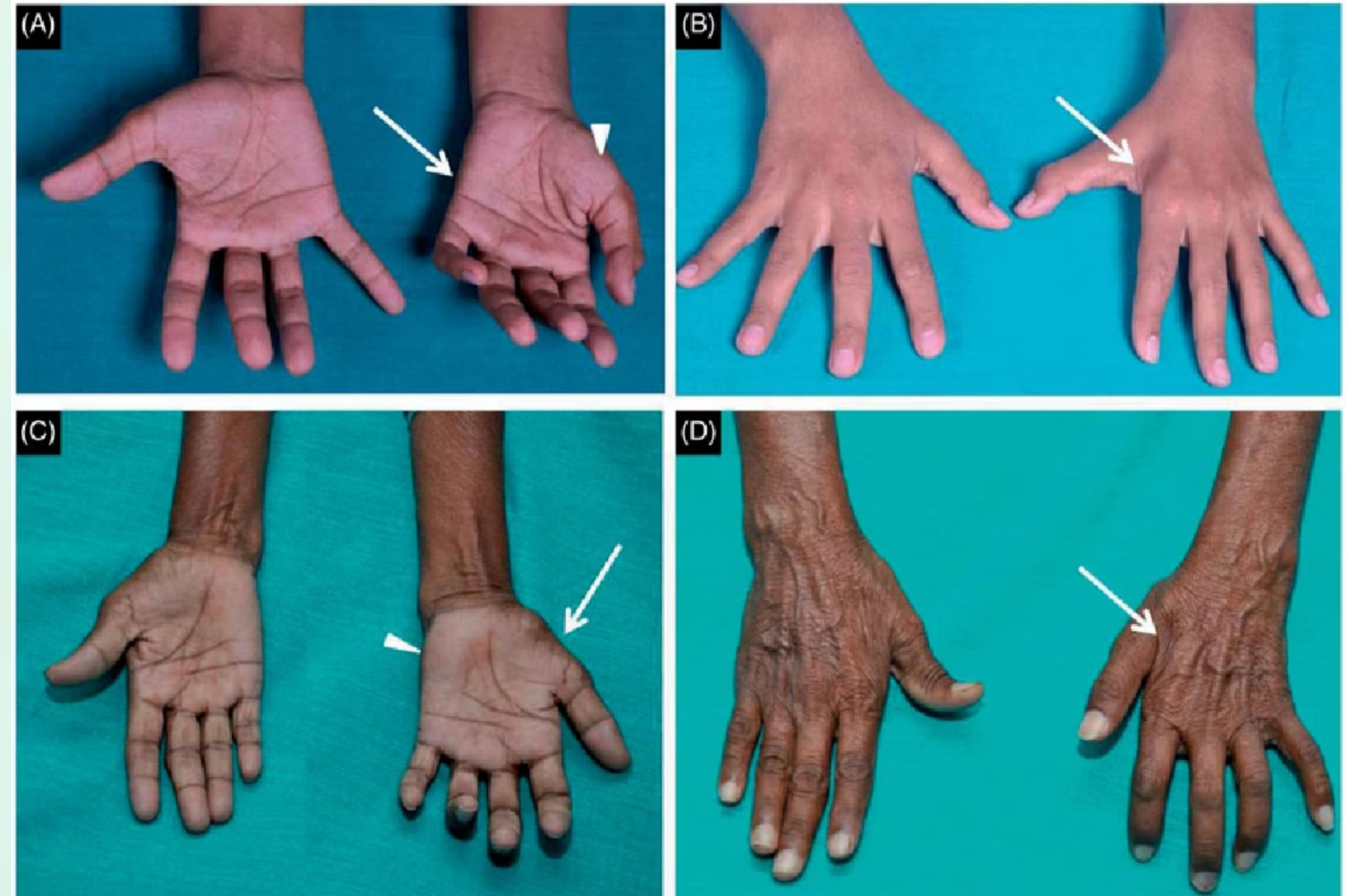


Zdroj:
[Amyotrophic lateral sclerosis, causes, symptoms, diagnosis, treatment & prognosis](#)

Symptomatológia — klinické prejavy

Postihnutie horného motorického neurónu (HMN)

- Spasticita a hyperreflexia
- Babinského príznak
- Pseudobulbárna paréza (emocionálna labilita)
- Pomalá, ťažkopádna chôdza



Postihnutie dolného motorického neurónu (DMN)

- Svalová slabosť a atrofia
- Fascikulácie a kŕče
- Hyporeflexia až areflexia
- Bulbárne príznaky: dysfágia, dyzartria

ALS STAGES

ALS can be divided into four stages:

Early-stage ALS



- Trouble buttoning clothes or gripping objects
- Balance problems and frequent tripping
- Difficulty swallowing or speech problems
- Muscle twitching and cramping

Middle-stage ALS



- Some muscles become paralyzed
- Walkers and wheelchairs may be needed
- Inability to drive
- Breathing problems

Late-stage ALS



- Mobility is extremely limited
- Most people require a feeding tube
- Inability to communicate without assistance
- Breathing function becomes severely impaired

End-stage ALS



- Paralysis of voluntary muscles
- Respiratory complications are the most common cause of death
- Hospice care may be necessary
- Medications can be given to ease pain and anxiety

Zdroj: [Als](#)

Klinické formy ALS a ich priebeh

Spinálna forma (60–70 %)

Začína asymetrickou slabosťou končatín. Častejšie postihuje horné končatiny (cervikálny štart) alebo dolné končatiny (lumbálny štart).

Respiračná forma (<5 %)

Primárne postihnutie dýchacích svalov pri zachovaní hybnosti končatín. Ortopnoe, ranné bolesti hlavy, hypoventilačný syndróm.

1

2

3

4

Bulbárna forma (25–30 %)

Začína dyzartriou a dysfágiou. Rýchlejší priebeh, horšia prognóza. Prevalentnejšia u žien a starších pacientov.

Terminálne štádium

Zlyhanie dýchacích svalov — hlavná príčina smrti. Rozhodovanie o ventilačnej podpore (NIV, invazívna ventilácia) je kľúčové.

Amyotrophic Lateral Sclerosis: *Clinical Findings and Complications*

Authors:

Sina Marzoughi

Ario Mirian

Reviewers:

Harjot Atwal

Chris White*

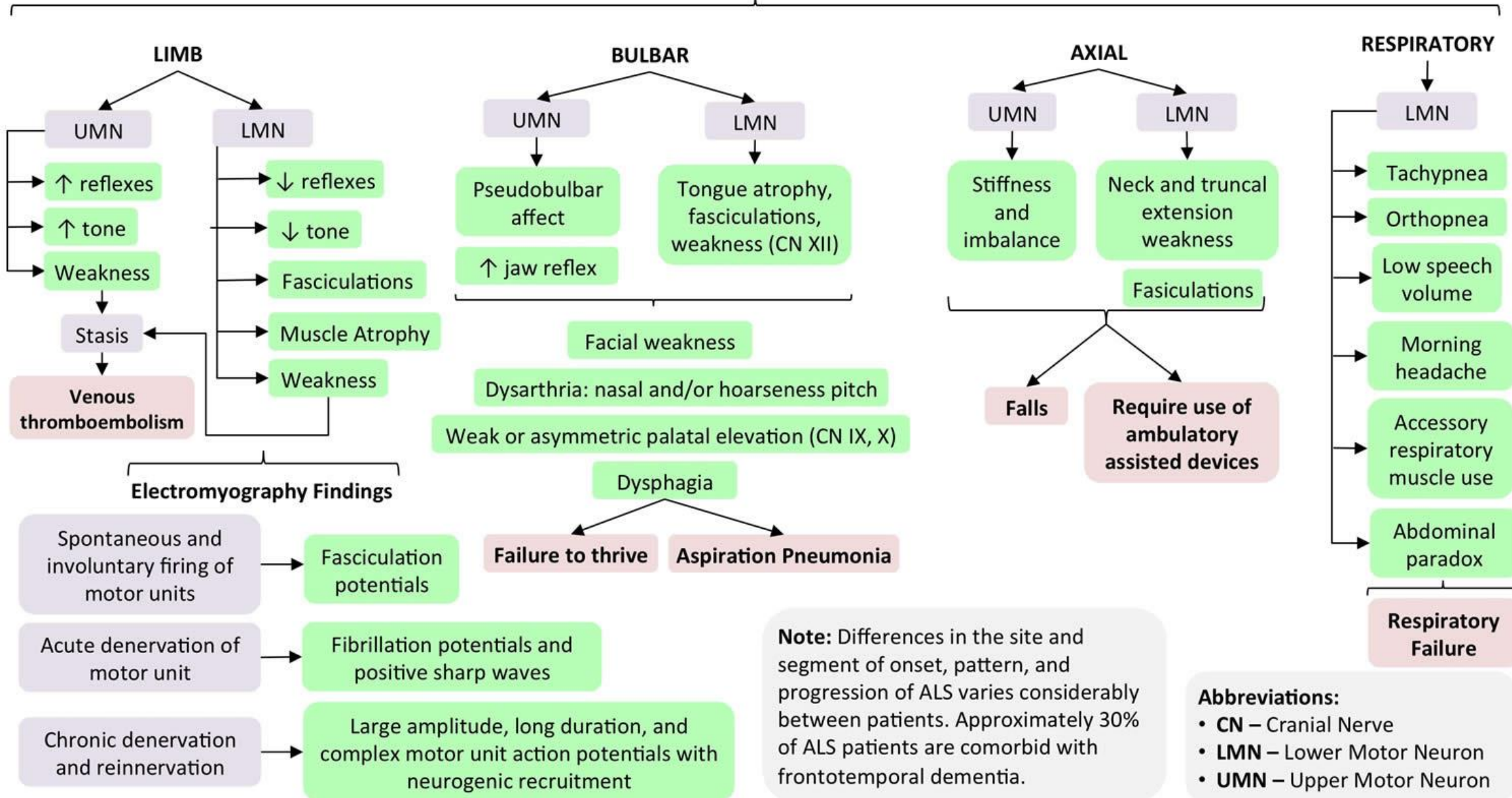
* MD at time of publication

Genetic (5-10%): C9ORF72 (25-50%), SOD1 (15-20%), FUS, ANG, TARDBP genes

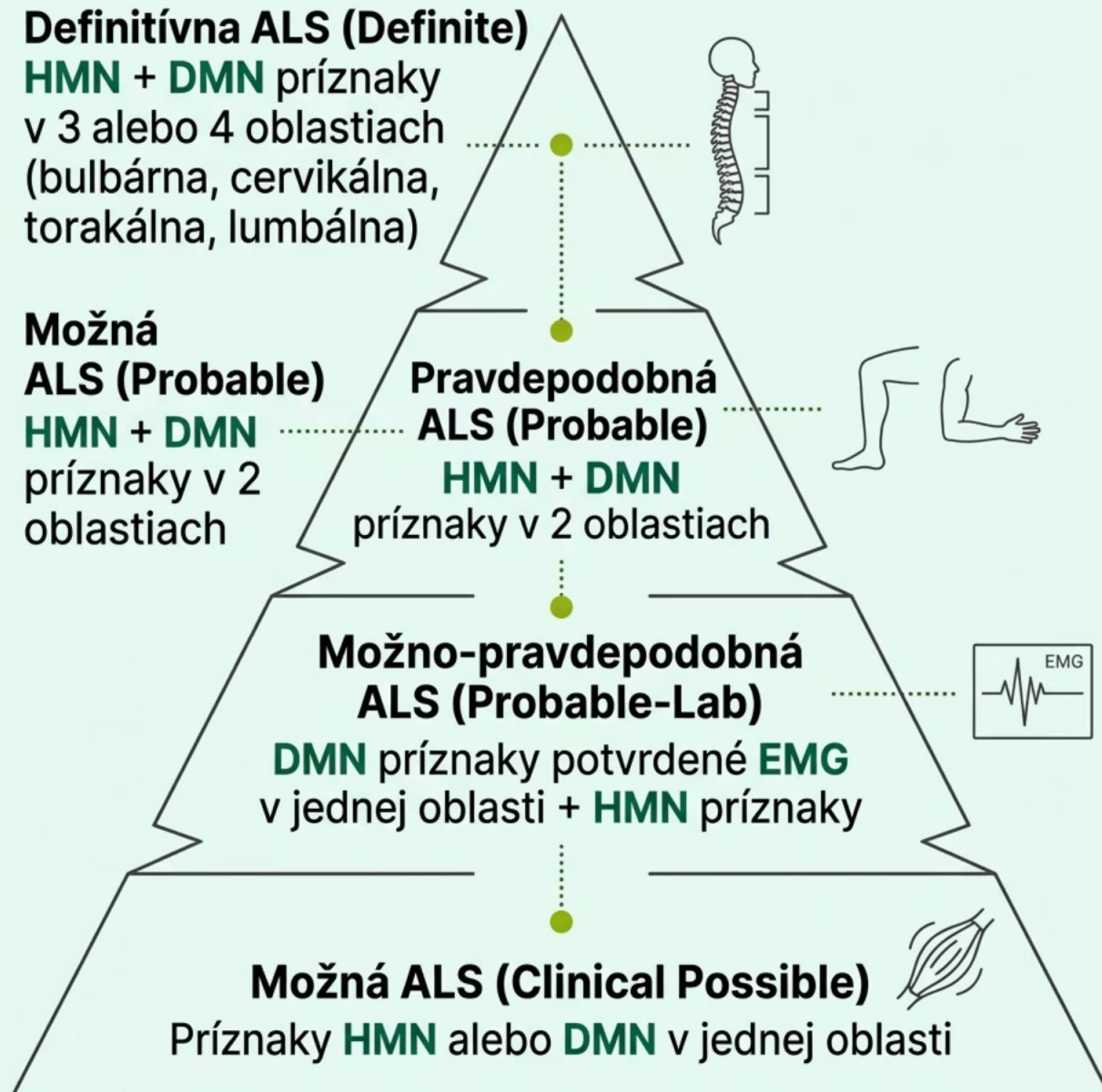
Sporadic (90-95%)

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS):

A progressive UMN and LMN neurodegenerative disorder causing muscle weakness, disability and eventual death.



Diagnostika — El Escorial kritériá



Metódy diagnostiky

- EMG/ENG — zlatý štandard pre DMN postihnutie, detekcia fibrilácií a pozitívnych ostrých vĺn
- MRI mozgu a miechy — vylúčenie štrukturálnych lézií
- Genetické testovanie — pri pozitívnej rodinnej anamnéze
- Neuropsychologické testy — kognitívna porucha u ~15 % pacientov (ALS-FTD spektrum)

☐ Diagnóza ALS je klinická a zvyčajne je oneskorená o 12–18 mesiacov od prvých príznakov.

Liečba ALS — súčasné možnosti



Riluzol

Inhibitor glutamátovej signalizácie. Predlžuje prežívanie o ~3 mesiace. Štandard od roku 1995.



Edaravón

Antioxidant — znižuje oxidačný stres. Schválený FDA 2017. Spomaľuje funkčný pokles u vybraných pacientov.

[illegible]

Tofersen (anti-SOD1 ASO) — schválený FDA 2023. Znižuje hladinu SOD1 proteínu u nosičov SOD1 mutácií.



Symptomatická terapie

NIV ventilácia, PEG sonda, fyzioterapia, logopédia, psychosociálna podpora — zásadné pre kvalitu života.

Video: ALS — patofyziológia a klinický obraz

Nasledujúce video poskytuje komplexný prehľad patofyziologických mechanizmov, klinickej prezentácie a manažmentu ALS. Odporúčané pre štúdium pred skúškou z patologickej fyziológie.

 ALS — mechanizmy (animácia)

 **Odporúčaný zdroj:** Khan Academy Medicine — „Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)" — dostupné na YouTube. Videá pokrývajú molekulárnu patológiu, klinické príznaky a diferenciálnu diagnostiku zrozumiteľnou formou.

Diferenciálna diagnostika

→ **Funkčná stenóza cervikálneho kanála**

Stenóza cervikálneho kanála → kompresívne HMN + DMN príznaky. Vylúčenie MRI zobrazením.

→ **Multifokálna motorická neuropatia**

Imunitne sprostredkovaná, liečiteľná! Protilátky anti-GM1. Asymetrická slabosť bez senzitívneho výpadku.

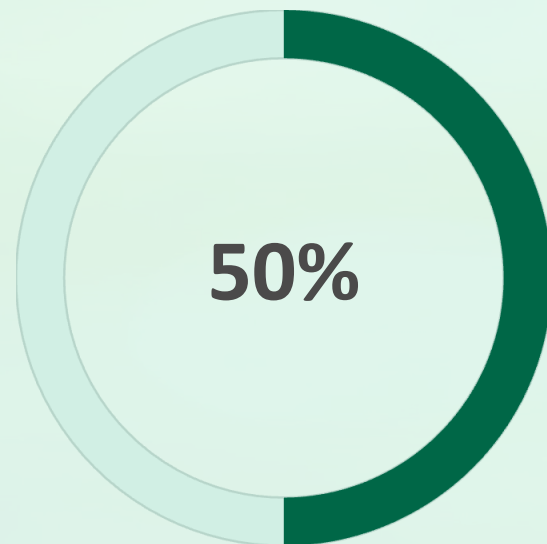
→ **Kennedy choroba (SBMA)**

X-viazaná bulbospinálna muskulárna atrofia. Mutácia androgénového receptora. Pomalší priebeh, gynekomastia, len DMN postihnutie.

→ **Primárna laterálna skleróza (PLS)**

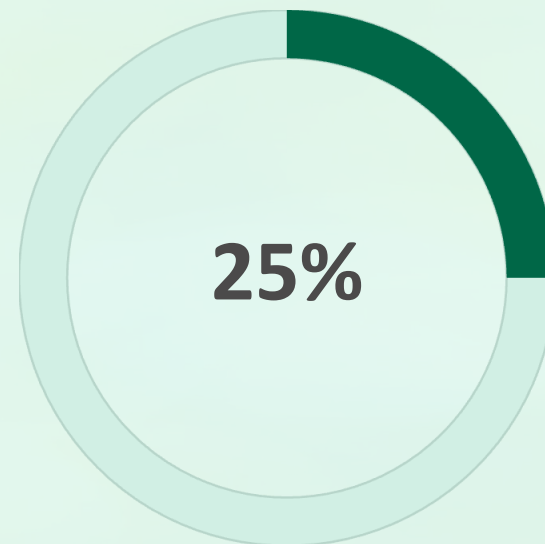
Selektívne postihnutie HMN, pomaly progredujúce, podstatne lepšia prognóza ako ALS.

Prognóza ALS



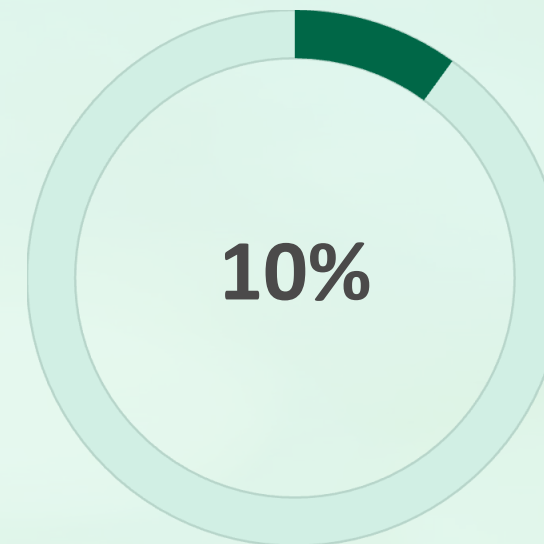
2-ročné prežívanie

Od začiatku príznakov



5-ročné prežívanie

Variabilné podľa formy



Ľahká forma

Pomalá progresia (napr. Hawking)

Faktory ovplyvňujúce prognózu

- Bulbárna forma — horšia prognóza
- Starší vek pri nástupe — rýchlejší pokles
- Respiračná postihnutosť — kľúčový faktor mortality
- FVC <50 % pri diagnóze — zlý prognostický znak

Paliatívna starostlivosť je **integrálnou súčasťou** manažmentu ALS od momentu diagnózy. Multidisciplinárny tím: neurológ, pulmonológ, gastroenterológ, fyzioterapeut, logopéd, psychológ, sociálny pracovník.

ALS a zubné lekárstvo — 1. časť

Orálne manifestácie a výzvy v stomatologickej starostlivosti

Gŕňová paralýza

Bulbárne postihnutie vedie k **slabosti jazyka, pier a mäkkého podnebia**. Pacienti majú problém s komunikáciou pri výteroch a pokynoch. Dysfágia zvyšuje riziko aspiračnej pneumónie pri stomatologických výkonoch.

Sialorrhea (hypersalivácia)

Postihuje **50–75 % pacientov** s ALS. Vzniká z neschopnosti prehĺtať sliny, nie z ich nadprodukcie. Zvyšuje riziko aspirácie. Zubný lekár môže byť prvým odborníkom, ktorý tento symptóm zaznamená.

Bruxizmus a čelústna spasticita

HMN postihnutie môže spôsobovať **spastickú hypertóniu žuvacích svalov**. Komplikuje otvorenie úst, odťahy a protetické výkony. Trismus môže byť prvým príznakom ALS u niektorých pacientov.



ALS a zubné lekárstvo — 2. časť

Ì MÖMfÖ ÑÖP ÖMÖÑÖPVCÉ I Ĩ Q R P NÖÑÖMÖ N PÖVÖÑÖD

Poloha pacienta

Pacientov s respiračnou insuficienciou **neskladáme do ležiacej polohy**. Polohovateľné kreslo v semisede (30–45°) znižuje riziko aspirácie a dyspnoe.

Komunikácia

Prispôbiť komunikáciu — krátke otázky s odpoveďou áno/nie. Využitie tabletiiek, augmentatívna komunikácia (AAC). **Zachovať dôstojnosť pacienta.**

Protetická rehabilitácia

Zubné náhrady sú kľúčové pre zachovanie schopnosti **žuvania a výživy**. Implantáty u pacientov s ALS sú kontroverzné — nutné individuálne zváženie prognózy a dĺžky prežívania.

Prevenencia a spolupráca

Agresívna prevencia kazu a parodontitídy — znižuje bakteriálnu záťaž a riziko aspiračnej pneumónie. Úzka spolupráca s neurológom a logopédom je **nevyhnutná**.



❏ **Kľúčový princíp:** Zubný lekár je súčasťou multidisciplinárneho tímu starajúceho sa o pacienta s ALS. Orálne zdravie priamo ovplyvňuje výživu, kvalitu hlasu a celkovú kvalitu života pacienta.



Frontotemporálna demencia

Neurodegeneratívne ochorenia — Patologická fyziológia

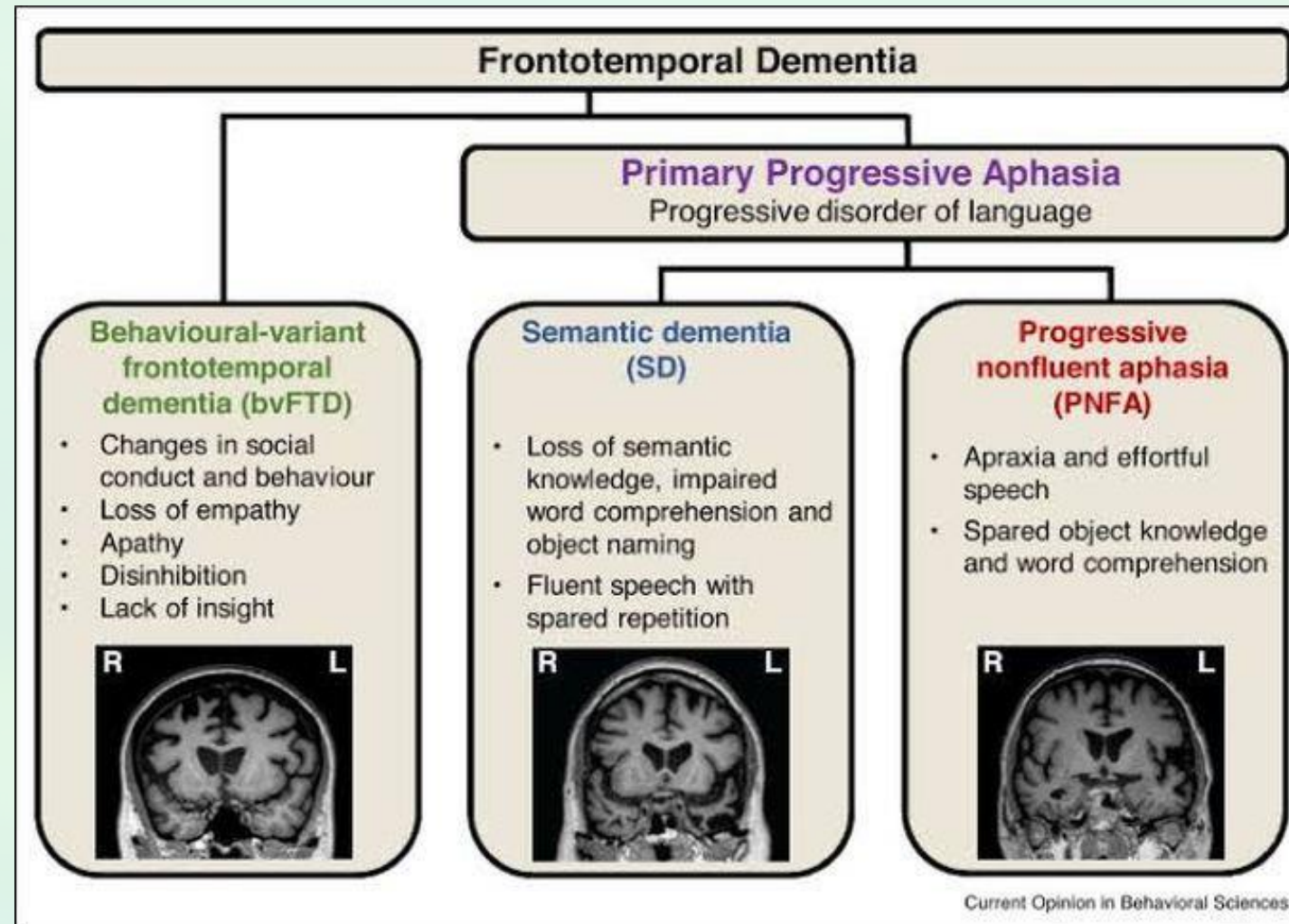
PRE ŠTUDENTOV MEDICÍNY

PATOLOGICKÁ FYZIOLOGIA



Definícia a epidemiológia

Zdroj:
[Frontotemporal dementia - MEDizzy](#)



Frontotemporálna demencia (FTD) je heterogénna skupina neurodegeneratívnych ochorení charakterizovaná progresívnou atrofiou frontálnych a temporálnych lalokov mozgu.

Вік на початок

45 – 65 rokov (pred-senilná demencia)

Prevalencia

15 – 22 prípadov / 100 000 obyvateľov

Podiel na demenciách

2. – 3. najčastejšia príčina do 65 rokov

Etiológia — Genetické faktory

Až 40 % prípadov FTD má familiárny výskyt. Identifikovaných bolo niekoľko kľúčových génov:



MAPT

Mutácie génu pre tau proteín — vedú k tauopatiám
(chromozóm 17q21)



GRN (Progranulín)

Haploinsuficiencia → znížená neuroprotektcia, TDP-43
patológia



C9orf72

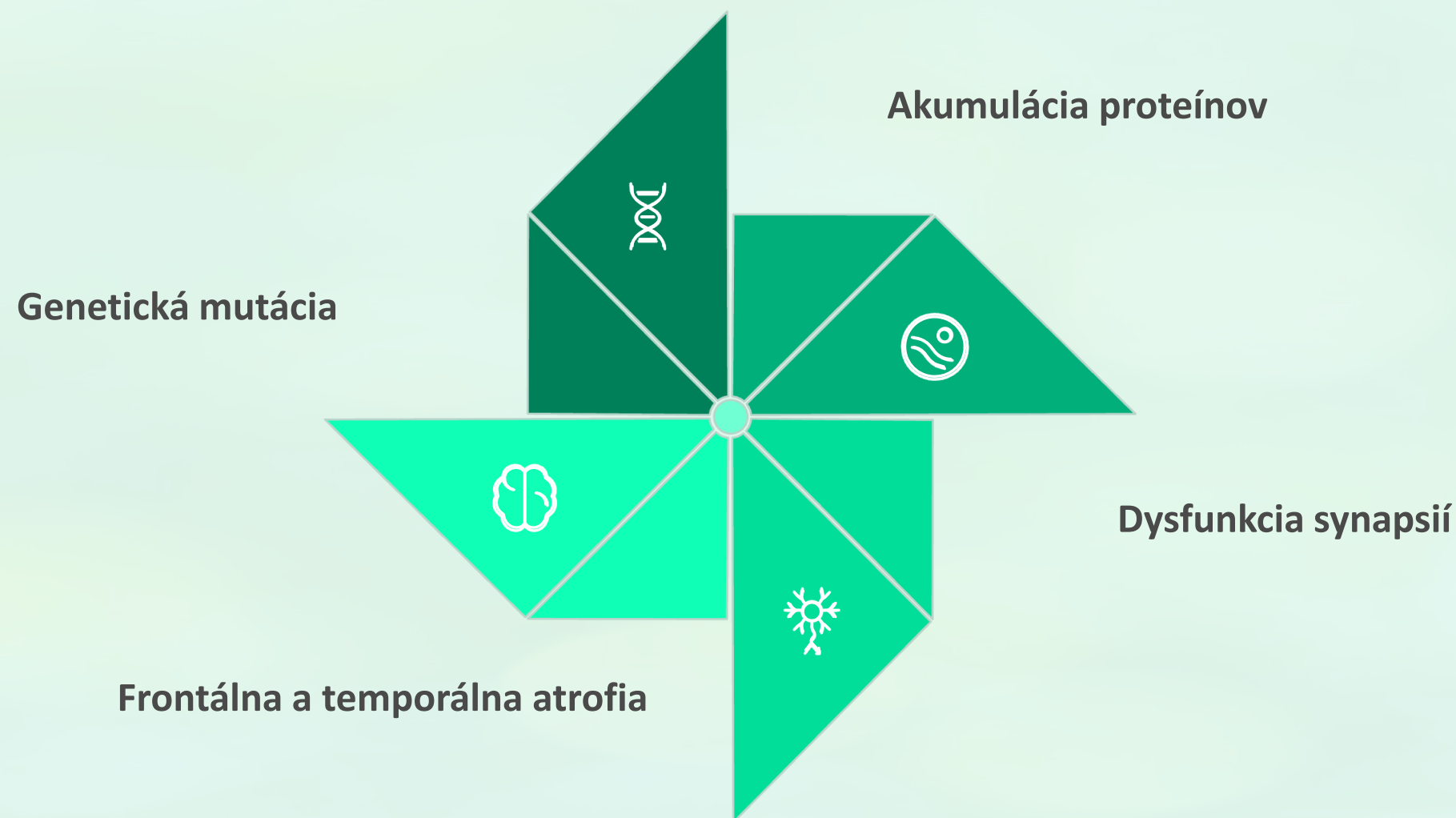
Hexanukleotidová expanzia GGGGCC — najčastejšia
genetická príčina FTD aj ALS



VCP, CHMP2B, TARDBP, FUS

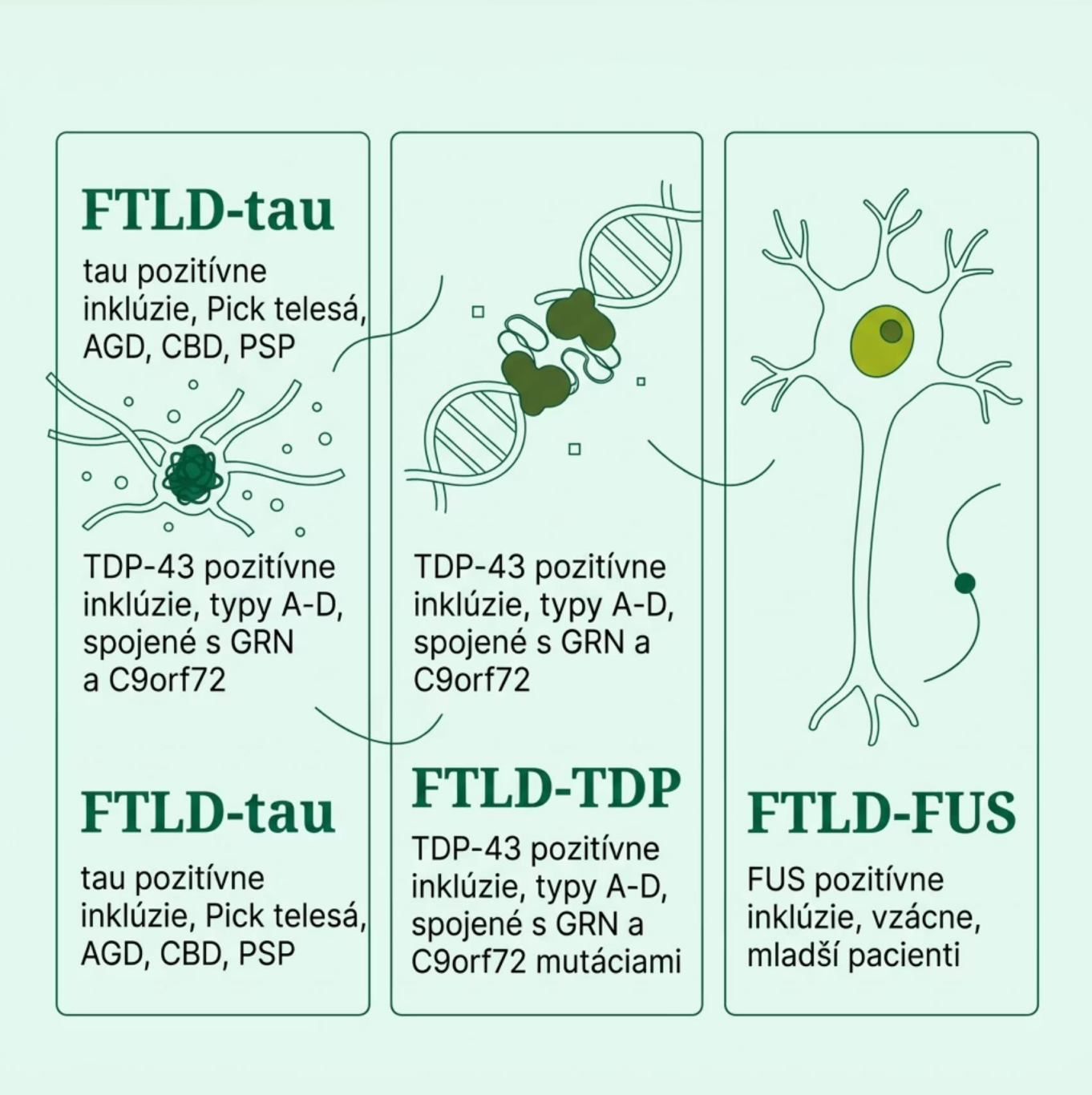
Menej časté mutácie s rôznymi proteínovými agregátmi

Patogenéza — Molekulárne mechanizmy



Patogenéza FTD je podmienená abnormálnym hromadením misfolded proteínov, ktoré narušujú bunkové funkcie, spúšťajú neuroinflammáciu a vedú k selektívnej neurodegenerácii frontálnych a temporálnych oblastí.

Neuropatologická klasifikácia



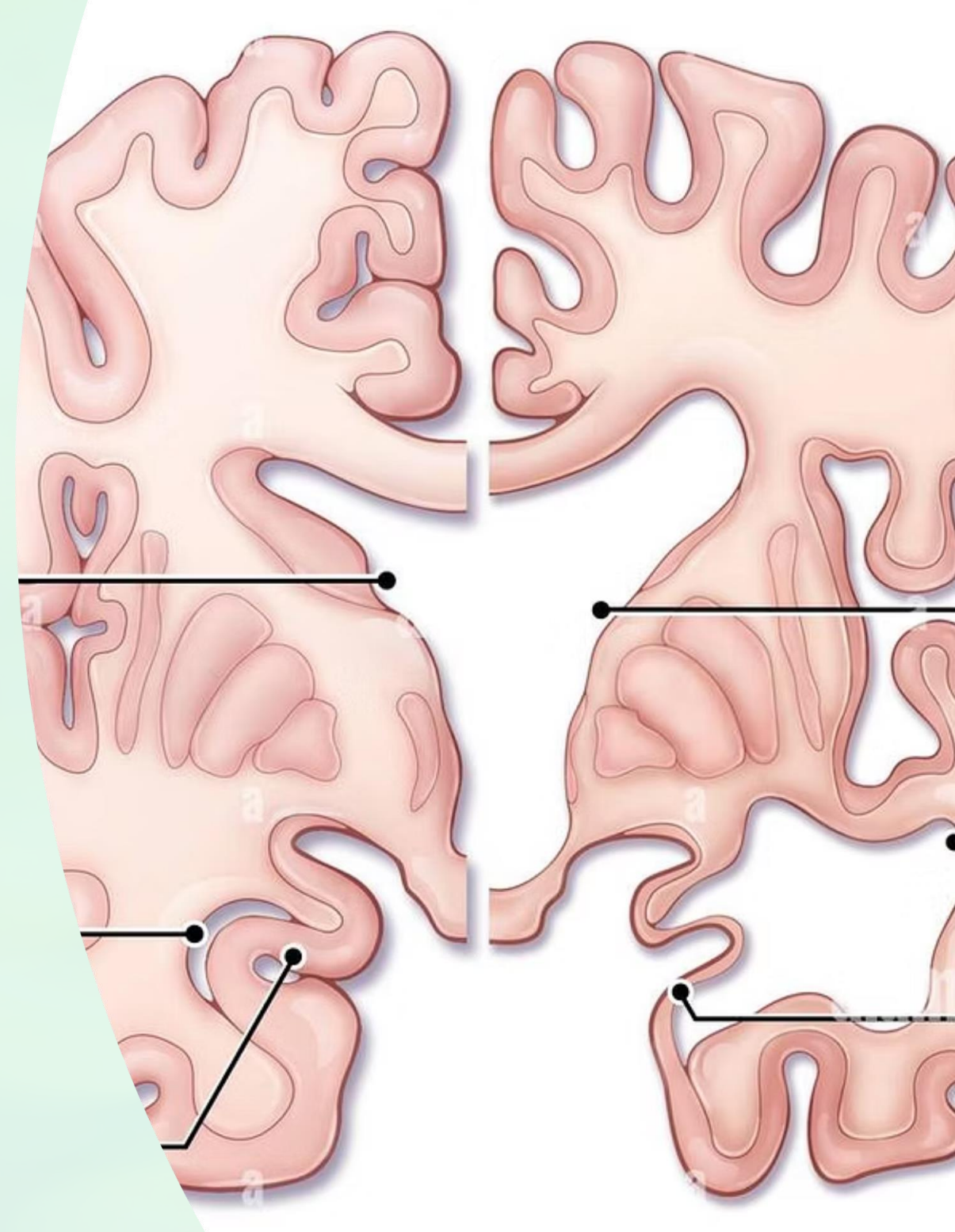
Ďalšie informácie o FTLD

FTD je patologicky definovaná prítomnosťou **proteínových inklúzií** v neurónoch a glii. Typ proteínu určuje podtyp ochorenia a koreluje s klinickým fenotypom.

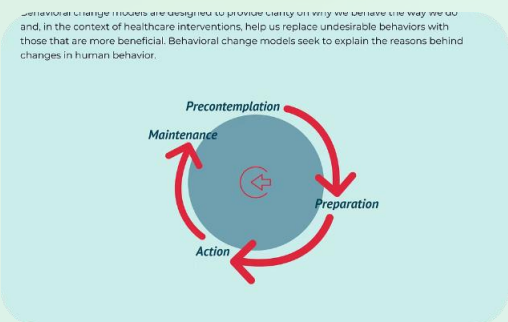
- FTLD-tau: 40–45 % prípadov
- FTLD-TDP: 45–50 % prípadov
- FTLD-FUS: ~5 % prípadov

Makroskopická neuropatológia

Charakteristickým nálezom je „knife-edge“ atrofia frontálnych a temporálnych závitov — ostro ohraničené zúženie gyrí, rozšírenie sulcív a kompenzátorna hydrocefalia ex vacuo. Hipokampus je relatívne ušetrený (na rozdiel od Alzheimerovej choroby).



Klinické varianty FTD



bvFTD

Behaviorálny variant — najčastejší (50–60 %). Zmeny osobnosti, disinhibícia, apátia, stereotypné správanie, poruchy exekutívnych funkcií.

svPPA

Sémantická variantná PPA — strata porozumenia slov, anomia, povrchná dyslexia. Asymetrická atrofia ľavého temporálneho pólu.

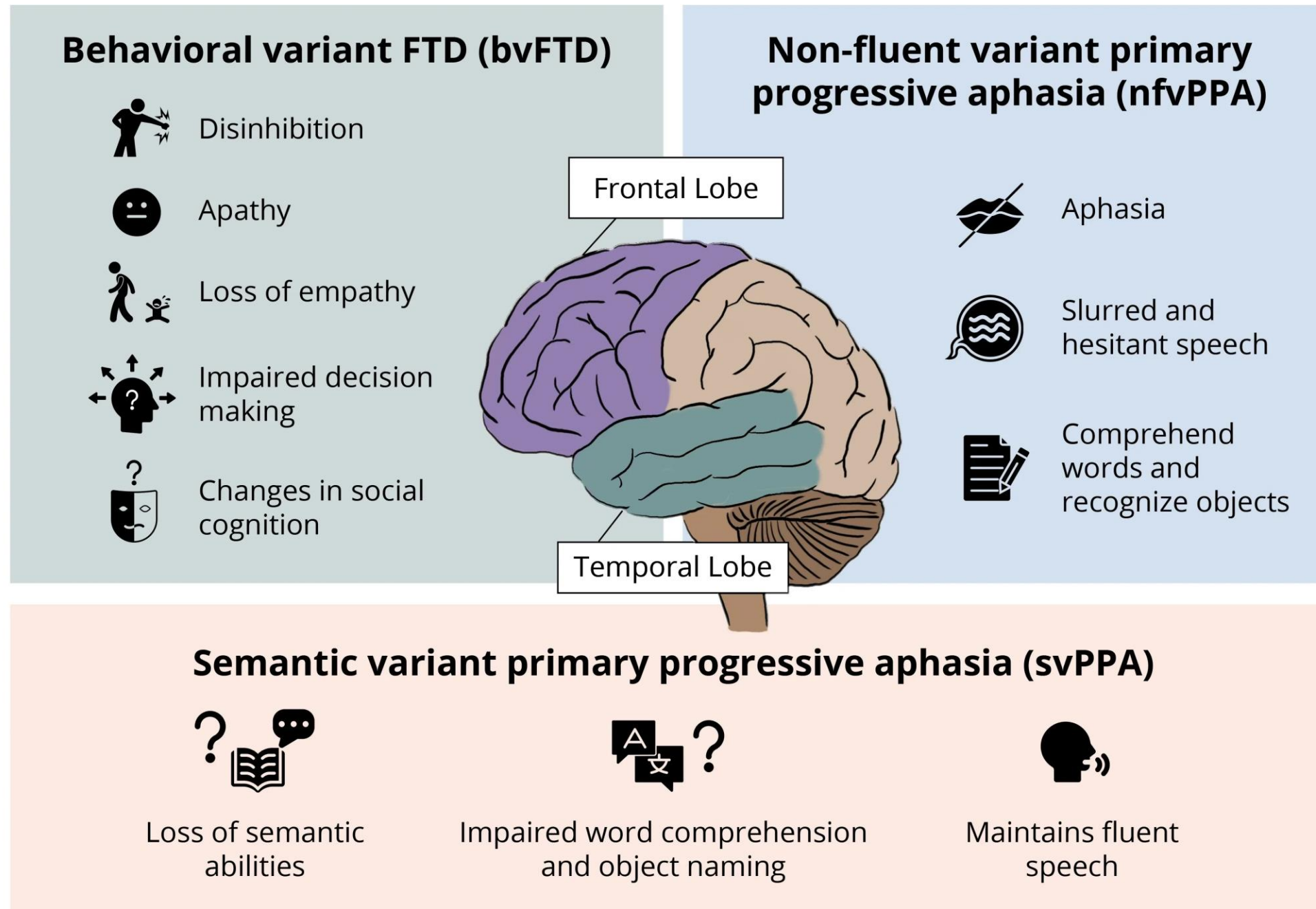


nvPPA

Nefluentná/agramatická variantná PPA — effortful reč, agramatizmus, apraxia reči. Atrofia ľavej inferiornej frontálnej oblasti.

Frontotemporal Dementia (FTD)

A progressive brain disease that deteriorates the brain's **frontal and temporal lobes**, affecting abilities associated with these areas. Here is an overview of the common FTD variants and their symptoms:

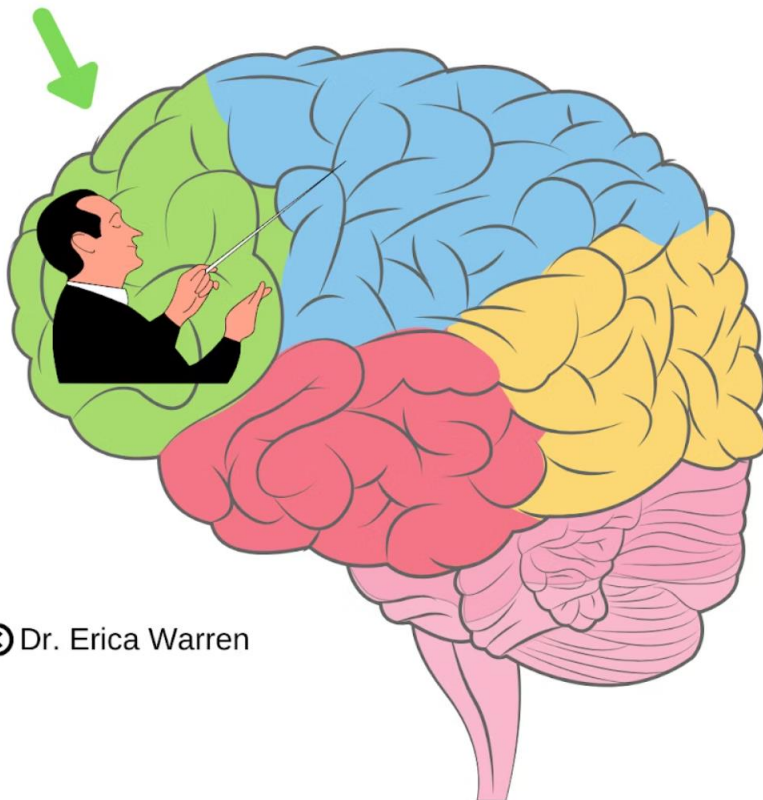


[Frontotemporal Dementia Stages](#)
[Neuroimaging In Frontotemporal](#)

Where are Executive Functions located in the brain?

Executive functions (EFs) are situated mainly in the prefrontal locations of the frontal lobe. Like a conductor, EFs receive incoming sensory input and information from other parts or instruments of the brain so, like an orchestra, the brain combines the cognitive functions as a united symphony.

Frontal lobe



© Dr. Erica Warren

<https://goodsensorylearning.com/>
<https://learningspecialistmaterials.blogspot.com/>

Diagnostické kritériá (Rascovsky et al., 2011)

Disinhibícia

Sociálne nevhodné správanie, impulzivita, taktická necitlivosť

Apátia / Inercia

Strata motivácie, záujmov a empatie

Stereotypné správanie

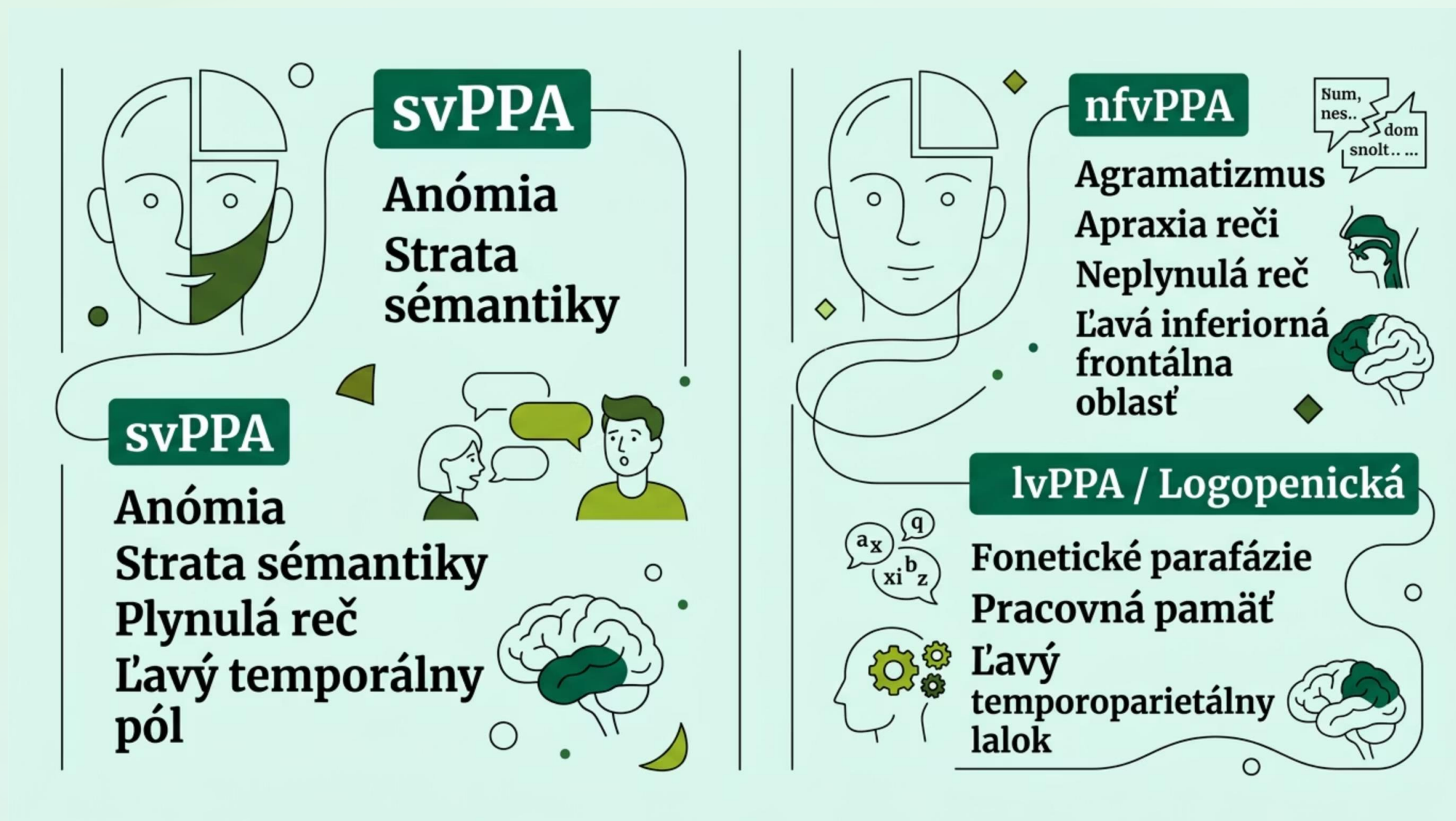
Rituály, kompulzie, perseverácie, orálne hyperfágia

Exekutívna dysfunkcia

Poruchy plánovania, abstrakcie, pracovnej pamäte



Ĭ ŘÖ ÓPÖÖMPÖÖX NÖMf HVRŘÔÖQŮ QVÖMÖPŘ Ą Ĭ ÉĀ

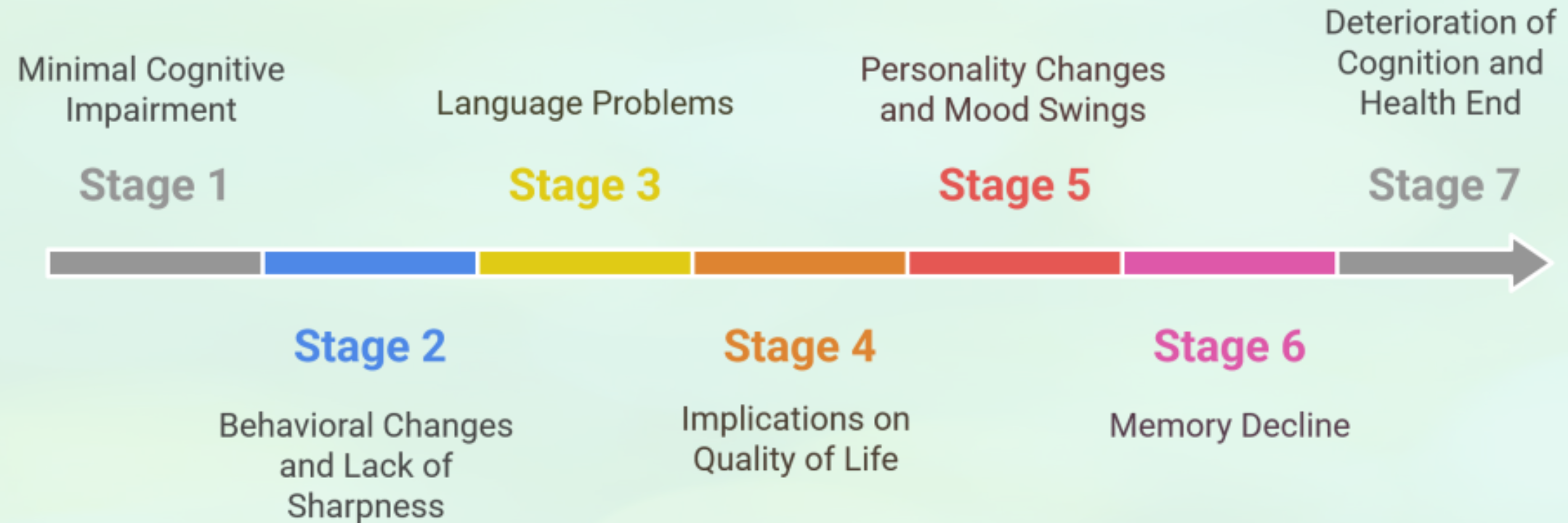


Primárna progresívna afázia (PPA) predstavuje skupinu klinických syndrómov, kde dominujú progresívne jazykové poruchy pri relatívne zachovaných ostatných kognitívnych funkciách v ranom štádiu ochorenia.

Priebeh a štádiá FTD

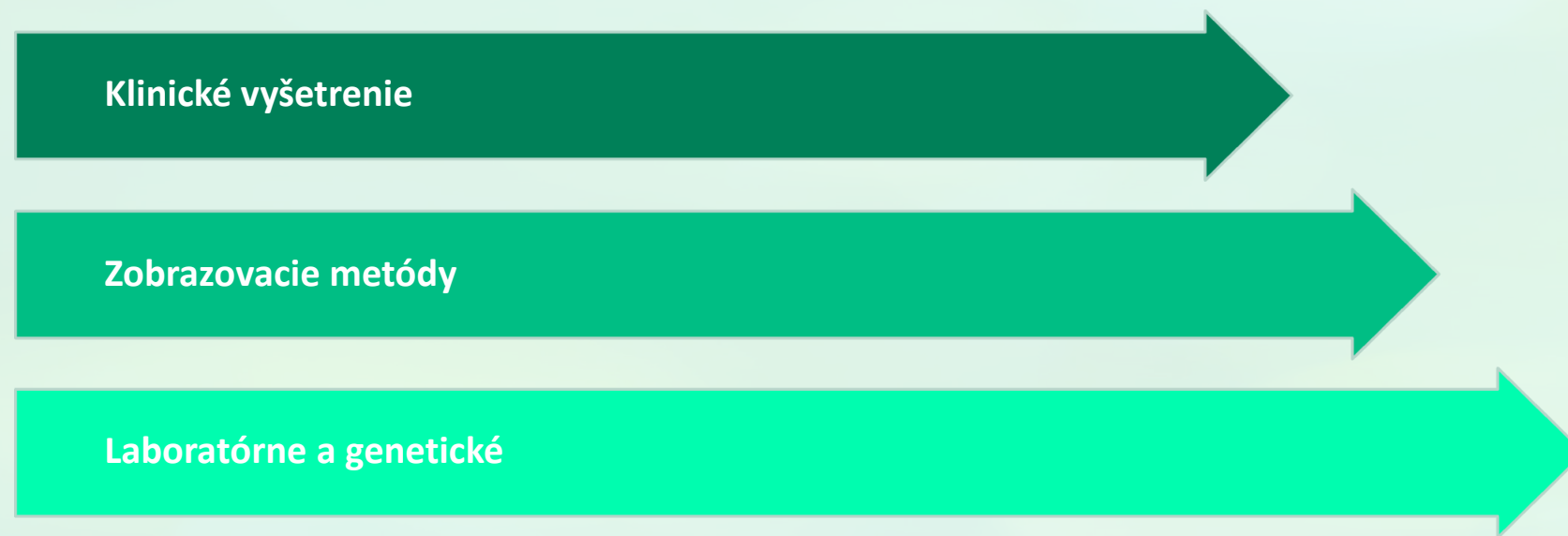


7 Stages of Frontotemporal Dementia



[Learn the 7 Stages of Frontotemporal Dementia | Sierra Oaks](#)

Diagnostika



Kľúčové diagnostické nástroje

- **MRI:** frontálna a/alebo temporálna atrofia
- **FDG-PET:** hypometabolizmus frontálnych oblastí
- **CSF:** tau/phospho-tau, TDP-43, neurofilament light chain (NfL)
- **Neuropsychológia:** FAB, MMSE, MoCA, ACE-III
- **Genetika:** panel génov MAPT, GRN, C9orf72

MRI — Porovnanie FTD vs. Alzheimerova choroba



Kľúčové rozdiely v zobrazení

FTD	Alzheimerova ch.
Frontálna a temporálna atrofia	Hippokampálna atrofia
Relatívne ušetrený hipokampus	Výrazná mediálna temporálna atrofia
Hypometabolizmus frontálne	Hypometabolizmus parietálne
NfL výrazne zvýšený	Amyloid PET pozitívny

❏ Diferenciálna diagnostika je klinicky náročná — až 20 % prípadov je iniciálne nesprávne diagnostikovaných.

Terapia FTD

Symptomatická farmakoterapia

SSRI (fluvoxamín, sertralín) na behaviorálne symptómy; antipsychotiká opatrne; trazodón na agitáciu

Kognitívna rehabilitácia

Logopédia, kognitívni tréning, ergoterapia — spomalenie funkčného poklesu

Kauzálna liečba (výskum)

Anti-tau terapie (semorinemab), GRN génová terapia (latozinemab) — klinické štúdie fáza II/III

Nefarmakologická podpora

Edukácia rodiny, pečovatelská sieť, paliatívna starostlivosť v terminálnom štádiu



Prognóza a komorbidity

ĎeĎĎ

Rokov prežitia

Medián od nástupu príznakov po exitus

15%

Familiárna FTD

Podiel prípadov s autosom. dominantnou dedičnosťou

40%

Overlap s MND

Podiel bvFTD s príznakmi motor neuron disease

Klinicky relevantné komorbidity

- FTD-ALS overlap: C9orf72 mutácia; horší priebeh
- Parkinsonizmus: PSP, CBD — tau spektrum
- Psychiatrické diagnózy: časté zámenné diagnózy (schizofrenia, bipolárna porucha)
- Dysfágia: riziko aspirácie v pokročilom štádiu



Význam pre zubné lekárstvo — Orálne manifestácie

Pacienti s FTD vykazujú špecifické **orálne a stomatologické prejavy**, ktoré môžu byť jedným z prvých klinických signálov ochorenia — zubný lekár je preto v unikátnej pozícii pre včasnú identifikáciu.

Orálna hyperfágia a pika

Nutkavé žuvanie, vkladanie nepotravinových predmetov do úst — dôsledok disinhibície a orálnych stereotypií pri bvFTD

Zanedbanie orálnej hygieny

Apátia a exekutívna dysfunkcia vedú k výraznému zanedbaniu čistenia zubov → akcelerovaná paradontitída, karies

Bruxizmus a stereotypné orofaciálne pohyby

Opakujúce sa čelust'ové pohyby ako súčasť motorických perseverácií — atricia, TMJ dysfunkcia

Dysfágia

V pokročilom štádiu riziko aspirácie — dôležité pri plánovaní stomatologických výkonov v celkovej anestéze

Význam pre zubné lekárstvo — Manažment pacienta



Odporúčania pre stomatologickú prax

- **Informovaný súhlas**
Posúdiť spôsobilosť na súhlas — v pokročilom štádiu zabezpečiť zákonného zástupcu alebo opatrovníka
- **Krátke a štruktúrované návštevy**
Minimalizovať dĺžku sedenia, predvídateľný postup — redukcia behaviorálnych exacerbácií
- **Komunikácia**
Jednoduchý jazyk, vizuálne pomôcky, koordinácia s opatrovníkom, využitie alternatívnej komunikácie pri PPA
- **Interdisciplinárna spolupráca**
Konzultácia s neurológom pri plánovaní výkonov, upozornenie na liekové interakcie (SSRI, antipsychotiká)

Zhrnutie — Kľúčové body



Diagnóza

FTD zahŕňa bvFTD, svPPA a nfvPPA — líšia sa lokalizáciou atrofie aj proteínovými inklúziami



Genetická záťaž

MAPT, GRN, C9orf72 — kľúčové gény; C9orf72 spája FTD s ALS



Behaviorálne vs. jazykové

bvFTD dominuje (50–60 %), PPA varianty postihujú primárne reč a jazyk



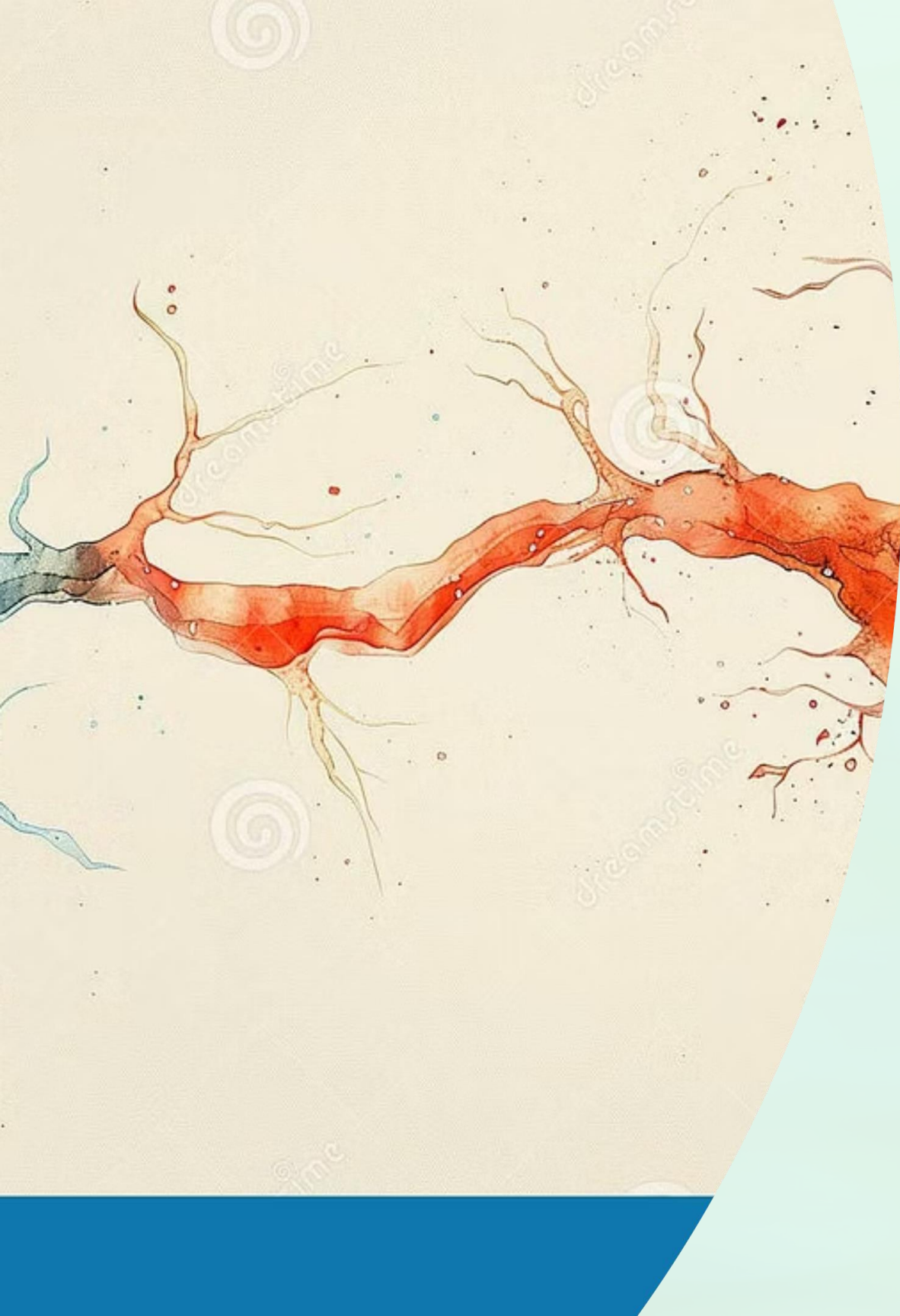
Bez kauzálnej liečby

Dnes iba symptomatická terapia; cielené biologické lieky sú vo fáze klinického skúšania



Stomatologické prejavy

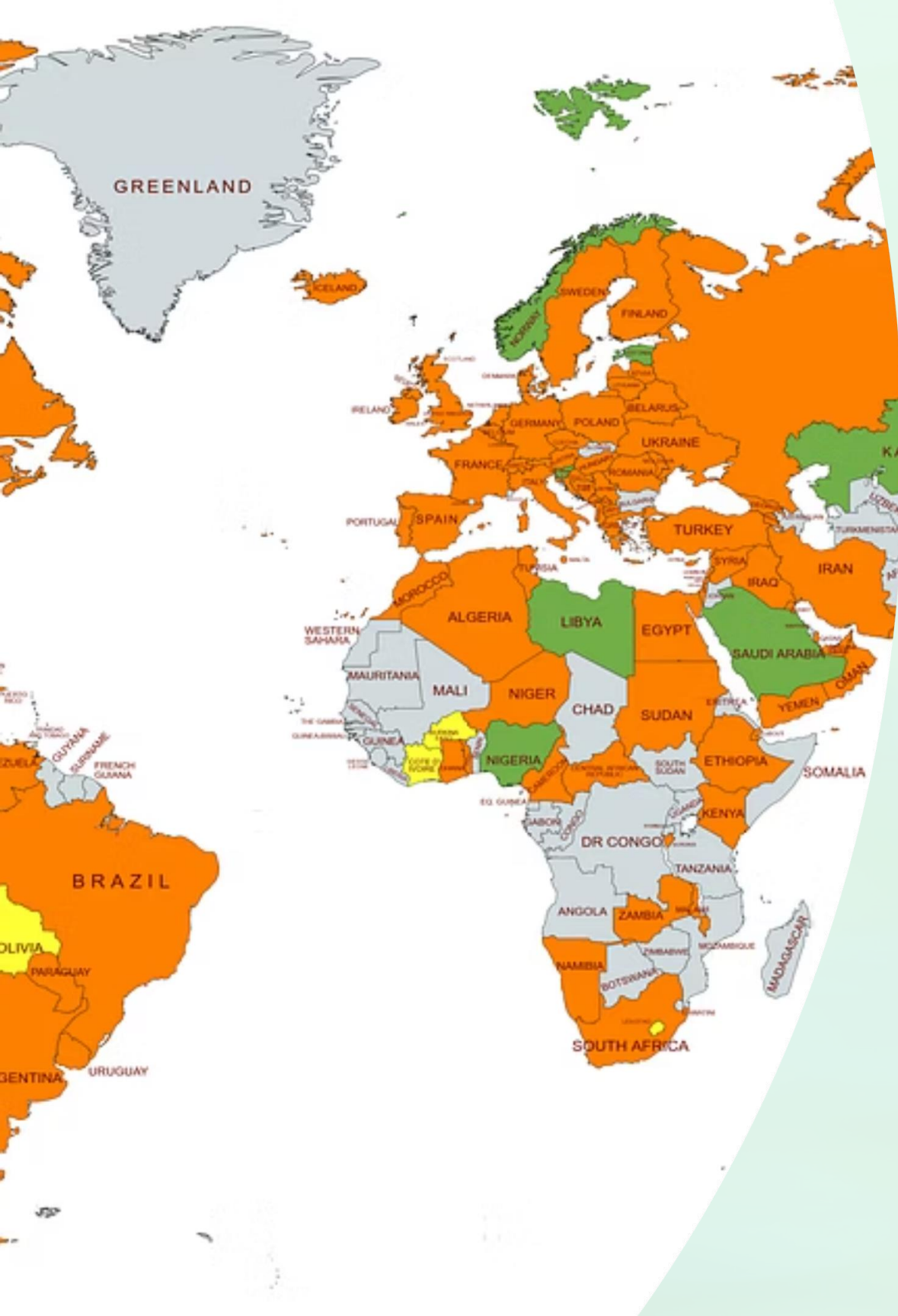
Orálna hyperfágia, bruxizmus a zanedbanie hygieny sú dôležité stomatologické prejavy FTD



PATOLOGICKÁ FYZIOLOGIA

Sclerosis Multiplex

Chronické zápalové demyelinizačné ochorenie centrálneho nervového systému — jedno z najčastejších neurologických ochorení mladých dospelých.



Epidemiológia

2.8M

**Pacientov na svete
svete**

Globálny výskyt SM
(Atlas of MS, 2020)

20–40

Vek pri diagnóze

Najčastejší vek prvých
príznakov

2–3×

Ženy vs. muži

Vyššia prevalencia u
žien

SM je 2–3× častejšia vo vyšších zemepisných šírkach — gradient prevalencie sever–juh je dobre zdokumentovaný (Compston & Coles, Lancet 2008).



GENETICKÝ RIZIKO NMÔPŮŘ

HLA-DRB1*15:01

Najsilnější genetický rizikový faktor; nosičstvo zvyšuje riziko 3-násobne

Non-HLA gény

IL-2RA, IL-7RA, CD58 — regulácia T-bunkovej odpovede (GWAS štúdie)

Familiárne riziko

Riziko u jednovaječných dvojčiat ~25 %; u príbuzných 1. stupňa ~3 %

Etiológia — Environmentálne faktory

 **Í ÑÑ ŒŒŒPŒŒ ŒŒŒŒŒŒ G**
Nízka expozícia slnečnému žiareniu koreluje s vyššou incidenciou SM

 **Vírus Epstein-Barovej**
Infekcia EBV je silným rizikovým faktorom: militárna kohortová štúdia (Bjornevik et al., Science 2022)

 **Fajčenie**
Zvyšuje riziko vzniku aj progresie SM; ovplyvňuje oxidačný stres

 **Črevný mikrobióm**
Dysbióza asociovaná s imunopatológiou SM — aktívny výskum

I) INTRODUCTION

- Multiple sclerosis has **no definite cause**
- It is an autoimmune disorder
 - **Type 4 hypersensitivity** cell mediated reaction

II) ETIOLOGY

- Potential etiological factors

(A) ENVIRONMENTAL

- Primarily infection
 - Epstein Barr virus (EBV)
 - Human herpes type 6 (HHV-6)
- Low vitamin D levels
 - Low exposure to sunlight
 - Higher incidence rate in people away from the equator

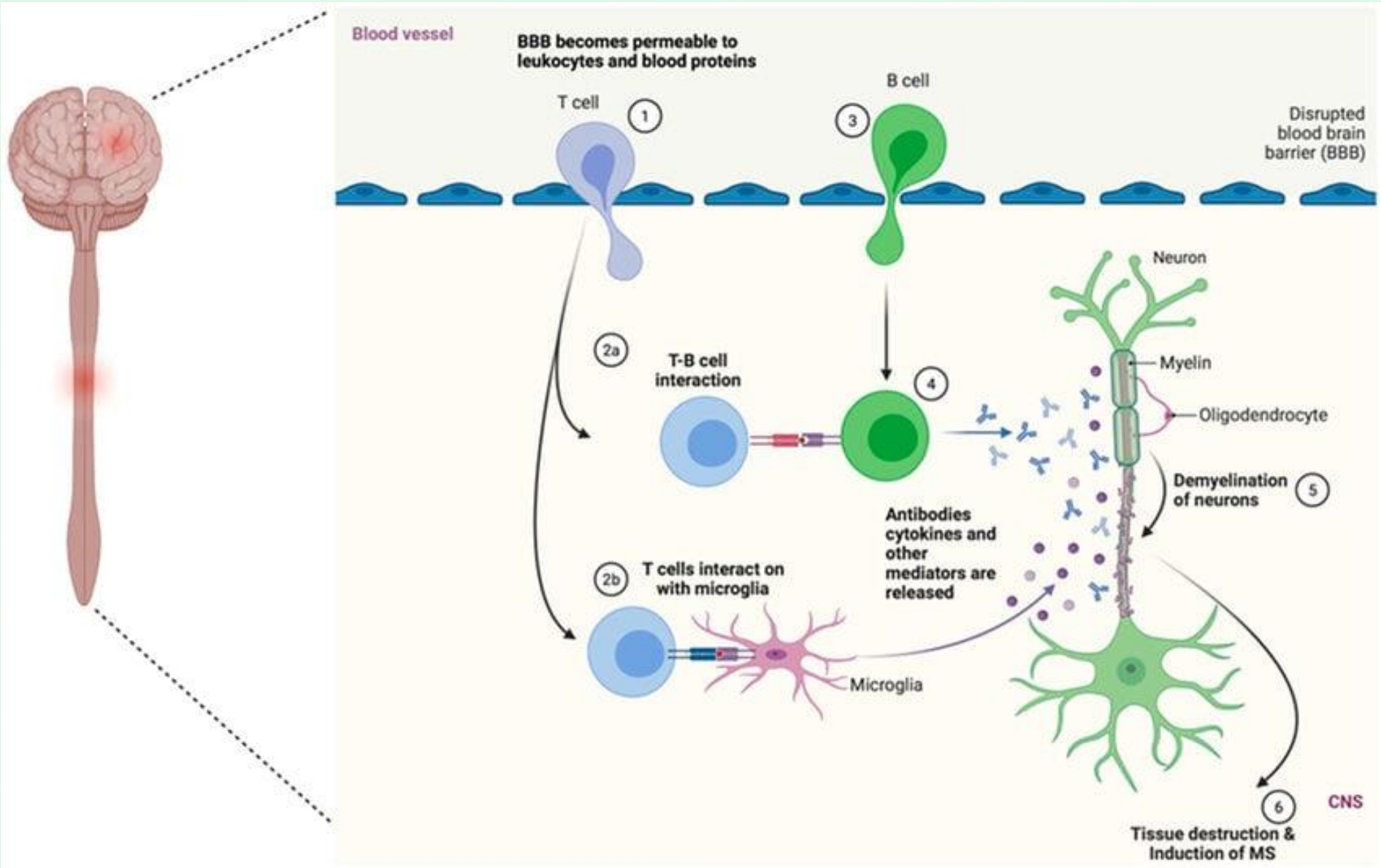
(B) GENETIC

- Susceptibility gene
 - HLA DR-2
 - **Polymorphism mutation** within the gene on antigen presenting cells (macrophages, dendritic, B-cells) exposed to antigen such as EBV, HHV-6 and develop **exaggerate immune reaction**
 - XX chromosome (**females**)
 - Younger age (20-40 years old)

Patogenéza — Zápalová fáza

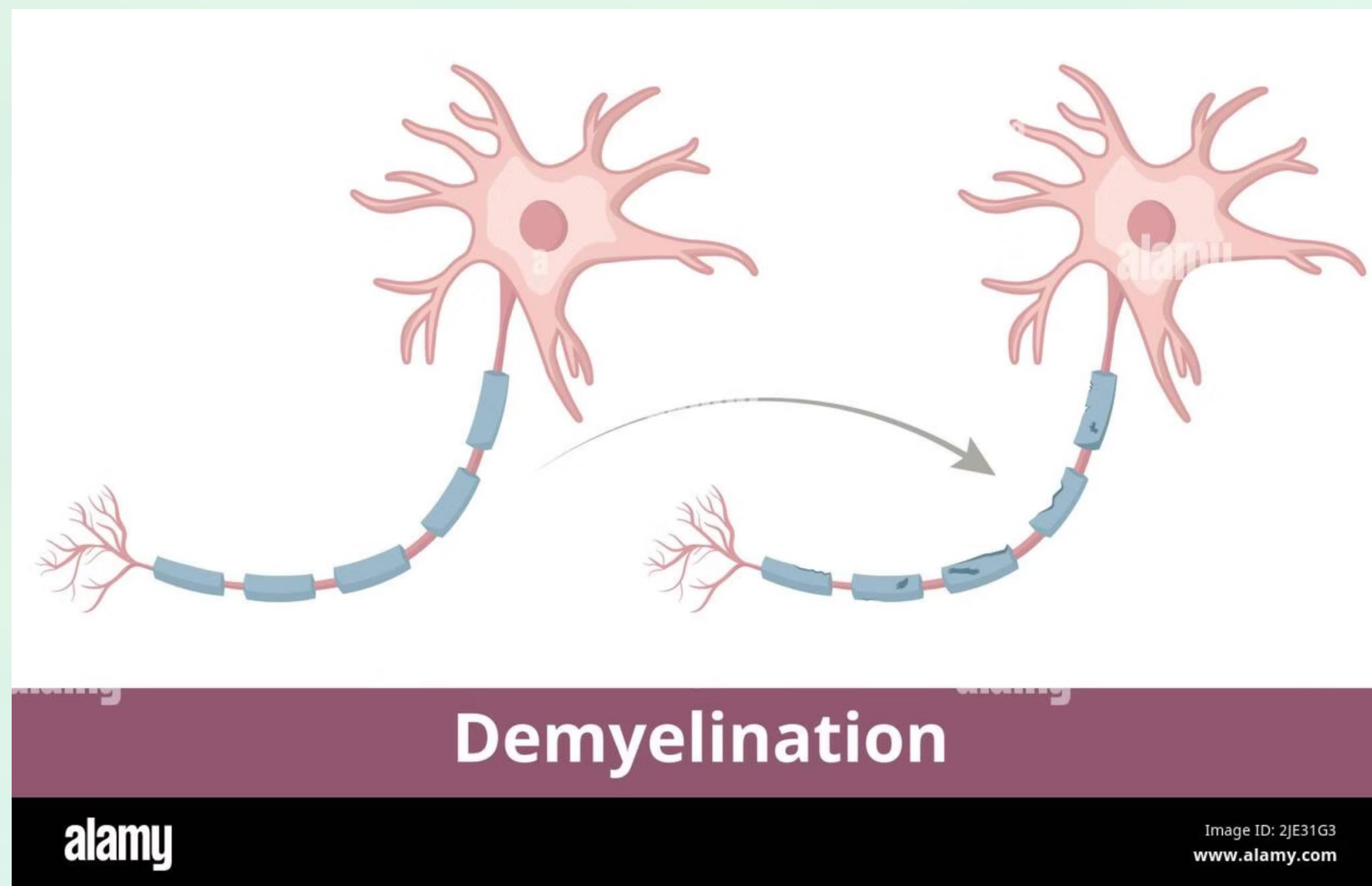


Centrálным mechanizmom je autoimunitný útok T- a B-lymfocytov na antigény myelínu (MBP, MOG, PLP). Prestup cez poruchy BBB je sprostredkovaný adhéznymi molekulami (VCAM-1, VLA-4).



[Pathogenesis of multiple sclerosis. The figure was prepared using the... | Download Scientific Diagram](#)

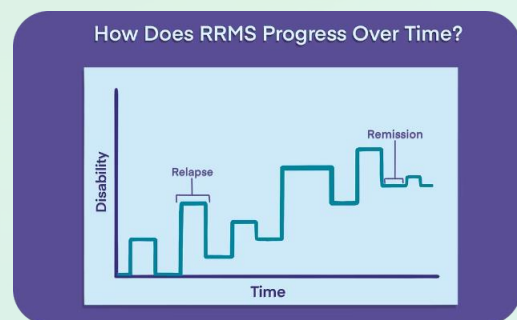
ĬMPŎŇÑŌŮRMf GÑÖ ŘŇŌŌŌRÙNÒMMMRŎŎŰŌŌMCEPŶMPM



Čo sa deje v plaku?

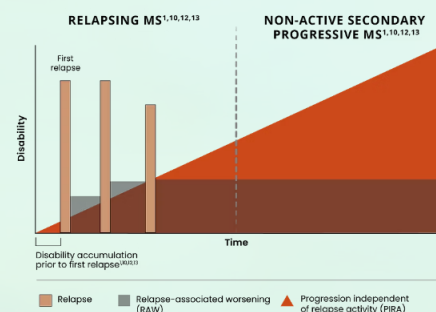
- **Demyelinizácia:** Makrofágy a aktivovaný komplement ničia myelín → spomalenie/blokovanie vedenia vzruchov
- **Remyelinizácia:** Čiastočná obnova oligodendrocytmi — vysvetľuje relapsy a remisie
- **Axonálna degenerácia:** Ireverzibilné poškodenie pri chronickom zápale → trvalý neurologický deficit
- **Gliová jazva:** Reaktívna astrocytóza tvorí sklerotické plaky

Klinické typy SM



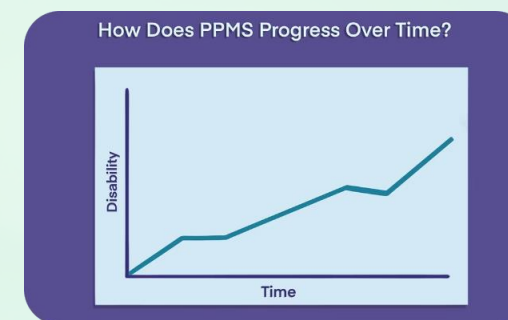
Relapsujúco-remitujúca (RRMS)

~85 % pacientov pri diagnóze; jasne ohraničené relapsy s úplnou alebo čiastočnou úpravou



Sekundárne progresívna (SPMS) (SPMS)

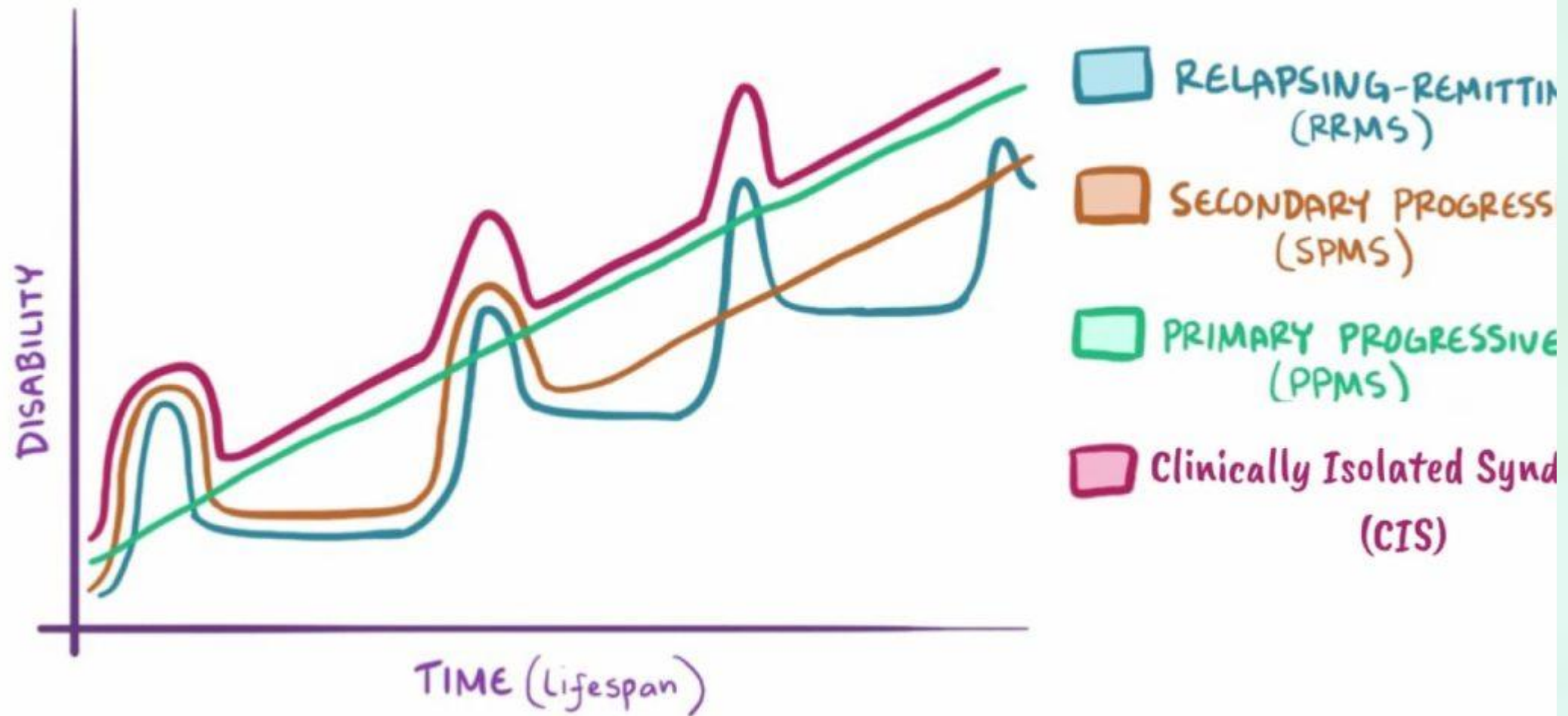
Prechod z RRMS; postupná progresia bez zreteľných relapsov po rokoch trvania



Primárne progresívna (PPMS)

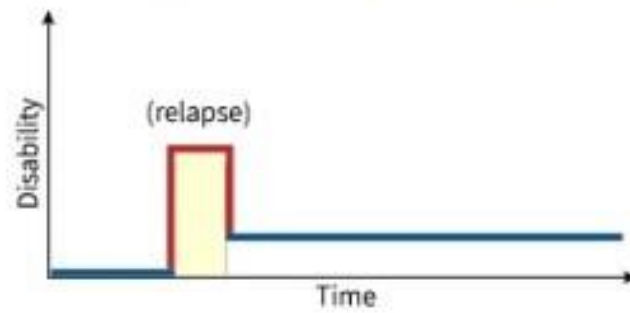
~15 % pacientov; progresia od začiatku, častejšia u mužov a neskoršom veku

TYPES of MULTIPLE SCLEROSIS



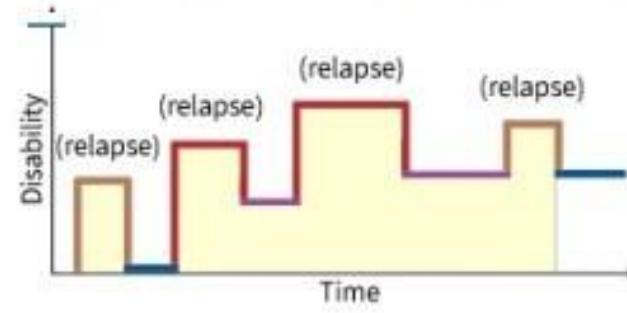
2013 Types of Multiple Sclerosis

Clinically Isolated Syndrome (CIS)



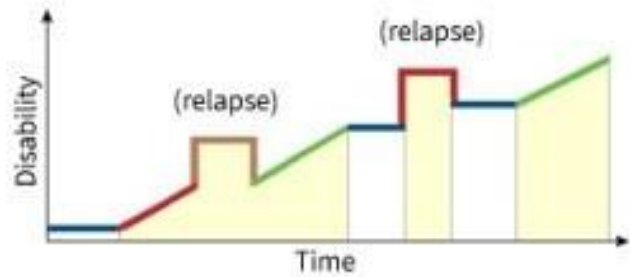
- Active with progression (active MRI)
- Not active without progression
- Active MRI (relapse or progression)

Relapsing Remitting MS (RRMS)



- Active worsening (active MRI)
- Active not worsening (active MRI)
- Not active worsening (active MRI)
- Not active not worsening
- Active MRI (relapse or progression)

Secondary Progressive MS (SPMS)



- Active with progression (active MRI)
- Active without progression (active MRI)
- Not active with progression (active MRI)
- Not active without progression
- Active MRI (relapse or progression)

Primary Progressive MS (PPMS)



- Active with progression (active MRI)
- Active without progression (active MRI)
- Not active with progression (active MRI)
- Not active without progression
- Active MRI (relapse or progression)

[Types of Multiple Sclerosis \(MS\)](#)

Symptomatológia — Prehľad

SM postihuje viacero oblastí CNS súčasne — preto má pestrý a variabilný klinický obraz. Príznaky závisia od lokalizácie demyelinizačných plakov.

Motorické

Parézy, spasticita, ataxia, poruchy chôdze

Ťaženie

Parestézie, dysestezie, Lhermittov príznak

Zrakové

Optická neuritída — bolesť pri pohybe oka, výpad zorného poľa

Autonómne

Poruchy mikcie, sexuálna dysfunkcia, obštipácia

Kognitívne

Únava, depresia, poruchy pamäti a koncentrácie

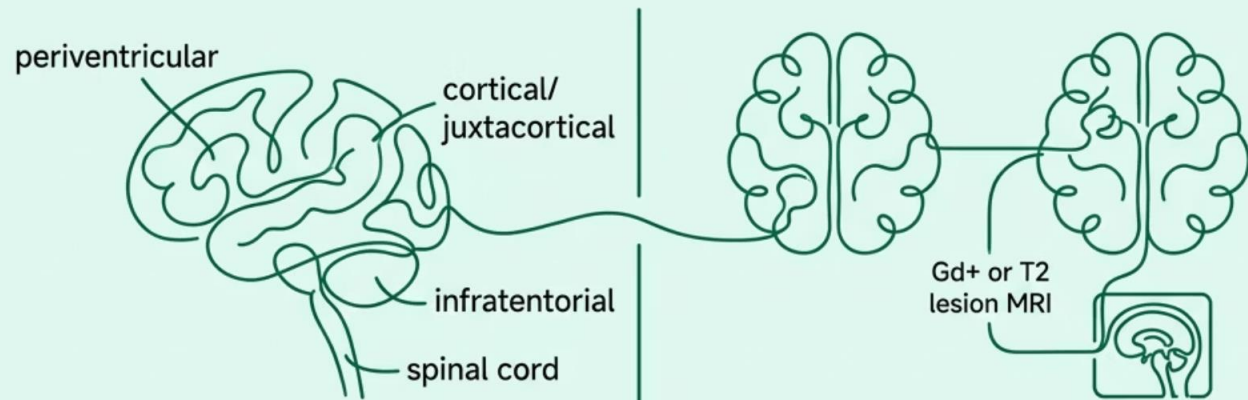
MULTIPLE SCLEROSIS

One body.... so many symptoms



[550 My MS journey ideas | multiple sclerosis, multiple sclerosis awareness, ms awareness](#)

Diagnostika — McDonaldove kritériá 2017



DIS (Priestor): ≥ 2 lézie v 4 oblastiach CNS (mozog, miecha).

DIT (Čas): Nová lézia alebo Gd+ lézia na follow-up MRI.

Diagnóza SM vyžaduje splnenie DIS aj DIT.

Klinické a paraklinické hodnotenie



Diagnóza SM vyžaduje splnenie DIS aj DIT.

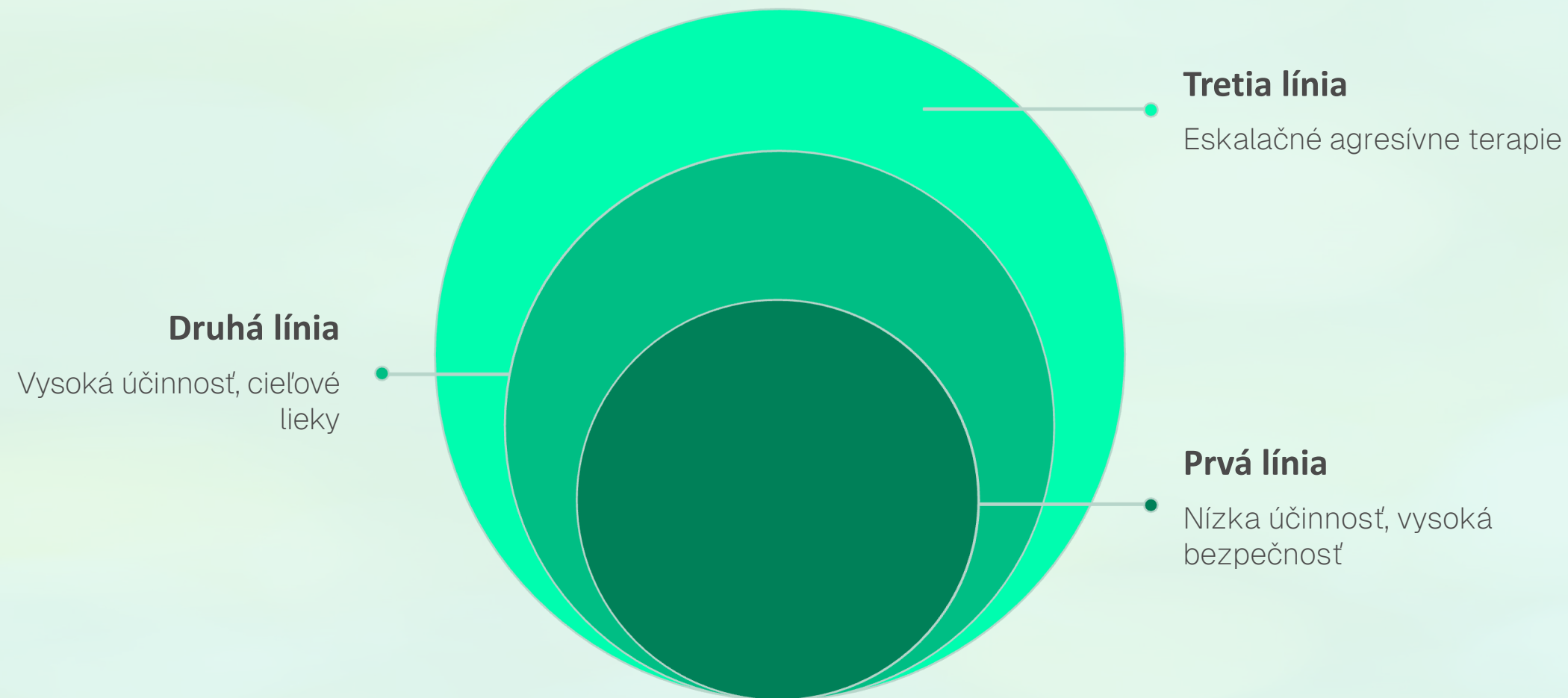
Klinické a paraklinické hodnotenie pre presnú diagnózu.



Kľúčové vyšetrenia

- MRI mozgu a miechy — zlatý štandard zobrazovania plakov
- Likvor (CSF) — oligoklonálne pásy IgG (>95 % pacientov), zvýšený IgG index
- Evokované potenciály — vizuálne (VEP), somatosenzorické, motorické
- Vylúčenie iných príčin — neuromyelitis optica (anti-AQP4), ADEM, vaskulitída

Liečba SM — Modulácia ochorenia



Cieľom disease-modifying terapie (DMT) je znížiť frekvenciu relapsov, spomaliť progresiu invalidity a zabrániť akumulácii MRI lézií. Výber závisí od aktivity ochorenia, profilu bezpečnosti a preferencií pacienta.

Liečba relapsu a symptomatická terapia

Akútny relaps

Metylprednizolón IV 1 g/deň × 3–5 dní —
skracaie trvanie relapsu, nezlepšuje dlhodobú
prognózu

Spasticita

Baklofen perorálne alebo intratekálne, tizanidín,
fyzioterapia

Neuropatická bolesť

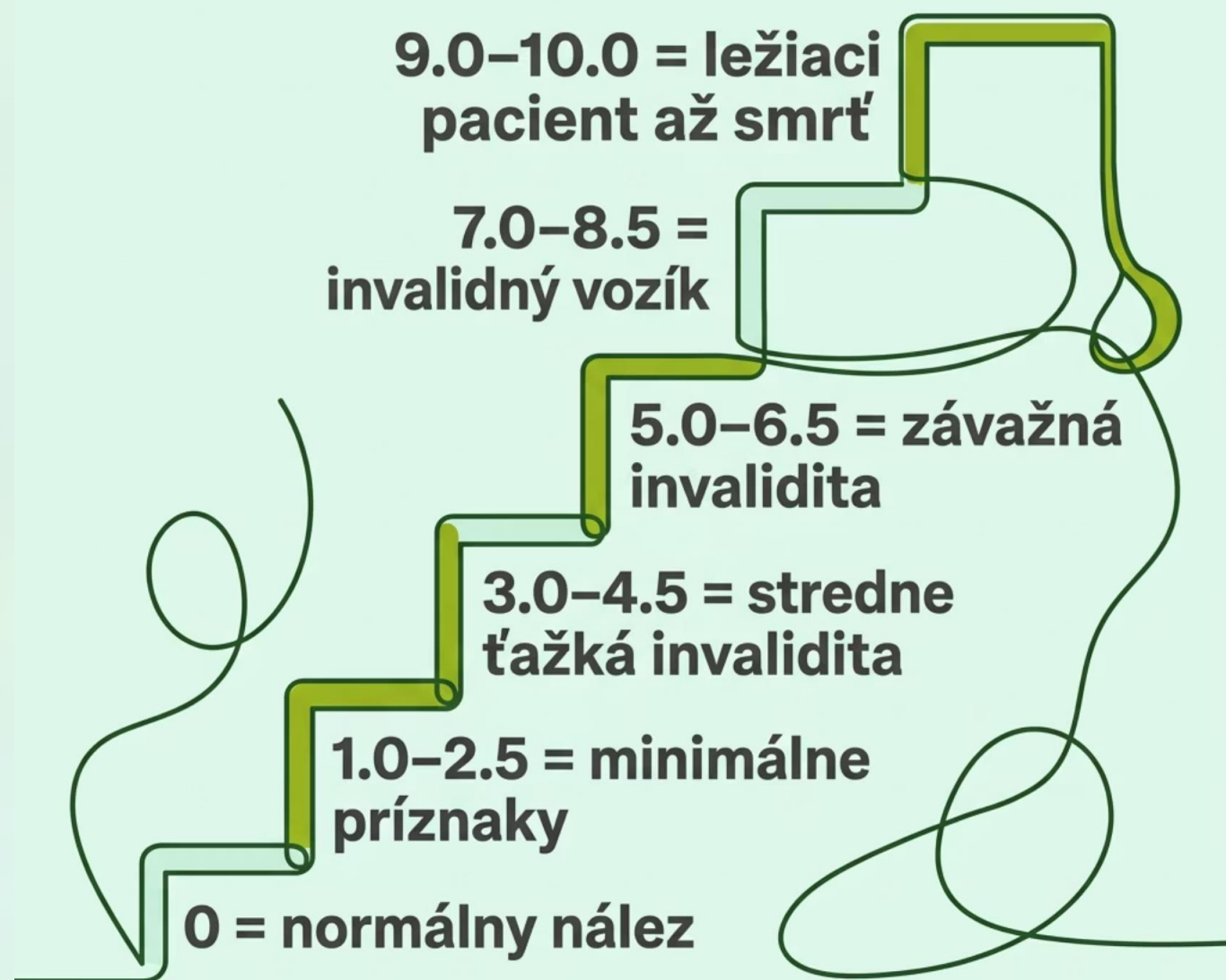
Gabapentín, pregabalín, amitriptylín,
karbamazepín (trigeminálna neuralgia)

Únava a depresia

Amantadín, SSRI; kognitívno-behaviorálna
terapia, aeróbny tréning



Skórovacie systémy a prognóza



Prognostické faktory

- Priaznivé: ženské pohlavie, mladý vek, relapsujúci priebeh, rýchla odpoveď na liečbu
- Nepriaznivé: mužské pohlavie, vysoká aktivita na MRI, kognitívny deficit, PPMS
- 20 rokov: ~50 % pacientov s RRMS prechádza do SPMS bez adekvátnej DMT

❑ EDSS je hlavný endpoint v klinických štúdiách SM. Každý lekár musí vedieť ho stanoviť.

A breakdown of the Expanded Disability Status Scale:

Score	Description
0	Normal neurological examination, no disability in any functional system
1.0	No disability, minimal signs in one functional system
1.5	No disability, minimal signs in more than one functional system
2.0	Minimal disability in one functional system
2.5	Mild disability in one functional system or minimal disability in two functional systems
3.0	Moderate disability in one functional system, or mild disability in three or four functional systems. No walking impairment
3.5	Moderate disability in one functional system and more than minimal disability in several others. No walking impairment
4.0	Significant disability but self-sufficient and up and about some 12 hours a day. Able to walk without aid or rest for 500m
4.5	Significant disability but up and about much of the day. Able to work a full day. May otherwise have some limitation of full activity or require minimal assistance. Able to walk without aid or rest for 300m
5.0	Disability severe enough to impair full daily activities and ability to work a full day without special provisions. Able to walk without aid or rest for 200m
5.5	Disability severe enough to prevent full daily activities. Able to walk without aid or rest for 100m
6.0	Requires a walking aid – cane, crutch, etc. – to walk about 100m with or without resting
6.5	Requires two walking aids – pair of canes, crutches, etc. – to walk about 20m without resting
7.0	Unable to walk beyond approximately 5m even with aid. Essentially restricted to a wheelchair; though wheels a standard wheelchair and able to get in and out alone. Up and about in wheelchair some 12 hours a day
7.5	Unable to take more than a few steps. Restricted to a wheelchair and may need help getting in and out. Can wheel but cannot carry on in a standard wheelchair for a full day and may require a motorised wheelchair
8.0	Essentially restricted to a bed or chair or being pushed in wheelchair. May be out of bed much of the day. Retain many self-care functions. Generally has effective use of arms
8.5	Essentially restricted to a bed for much of the day. Has some effective use of arms, retains some self-care functions
9.0	Confined to bed. Can still communicate and eat
9.5	Confined to bed and totally dependent. Unable to communicate effectively or eat/swallow
10.0	Death due to MS

[Expanded Disability Status Scale \(EDSS\) | MS Trust](#)

Sclerosis Multiplex v Zubnej Praxi — Časť 1

Pacienti so SM predstavujú špecifickú skupinu vyžadujúcu individuálny prístup pri každom stomatologickom výkone.

Trigeminálna neuralgia

SM je jednou z najčastejších sekundárnych príčin TN. Bolesť v oblasti tváre môže byť prvým príznakom SM — zubár musí odlíšiť neurálnu od dentálnej etiológie. Karbamazepín je terapiou prvej voľby.

Faciálna paréza a oroneurológia

Demyelinizačné plaky v mozgovom kmeni spôsobujú parézu n. VII., poruchy prehĺtania (dysfágia) a poruchy artikulácie — závislosť na zubnom protetikovi a logopédovi.

Znecitlivenie tváre

Hyp/anestézia v inervačnej oblasti n. V. — môže simulovať komplikácie po stomatologickom výkone. Nutné neurologické vylúčenie pred každou ďalšou intervenciou.



Sclerosis Multiplex v Zubnej Praxi — Časť 2



Medikamentózne interakcie

Kortikosteroidy (relaps) → zvýšené riziko infekcie po extrakcii. Imunosupresíva (napr. fingolimod) → opatrnosť pri invazívnych výkonoch, antimikrobiálna profylaxia.

Poloha pacienta a stres

Teplo a stres zhoršujú príznaky SM (Uhthoffov fenomén) — ordinovať ráno, klimatizovaná ambulancia, krátke sedenia, prestávky podľa potreby pacienta.

Orálna hygiena pri motorickom deficite

Spasticita a tremor rúk znižujú schopnosť čistenia — elektrická kefka, adaptované pomôcky, motivácia a inštrukcie. Vyšší výskyt parodontitídy a kariésu.

Xerostómia pri anticholinergikách

Lieky na hyperaktívny mechúr (oxybutynín) spôsobujú sucho v ústach → kariogénne prostredie. Odporučiť náhrady slín, fluoridáciu, pravidelné kontroly.

Diferenciálna diagnostika



Neuromyelitis optica (NMOSD)

Anti-AQP4 protilátky, ťažšia optická neuritída a myelitída, iná liečba — vylúčiť pred DMT!



Fíľ kvôli činným

Zápalové postihnutie ciev CNS — systémové príznaky, pozit. ANCA/ANA, bioptická verifikácia



Deficit vitamínu B12

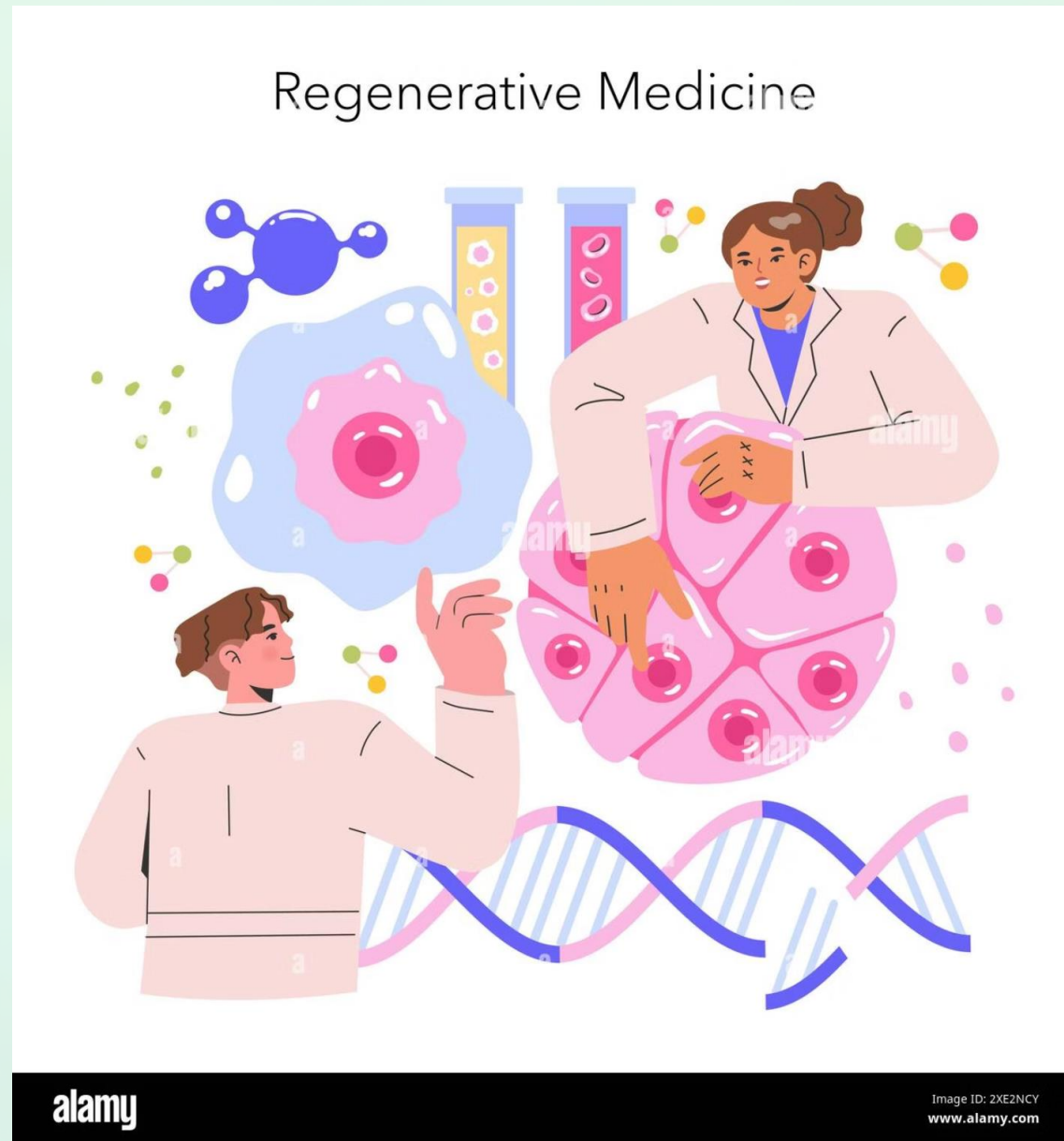
Subakútna kombinovaná degenerácia miechy — MRI miechy, hladina B12 v krvi



CNS nádory / metastázy

Tumefaktívna SM môže napodobovať tumor — Gd+ enhancement, biopsia pri pochybnostiach

Aktuálny výskum a perspektívy



Sľubné smery výskumu

- **ĽNÖ ŘŇÖÖRMĚ ŐŮ PŇÖÖM**
Opicinumab, bazinazín — stimulácia proliferácie oligodendrocytov (fáza II)
- **BTK inhibítory**
Tolebrutinib, fenebrutinib — cielená inhibícia B-buniek a mikroglie v CNS (fáza III)
- **AHSCT**
Autológna transplantácia krvotvorných buniek — reset imunitného systému u RRMS
- **Digitálne biomarkery**
Neurofilament light chain (NfL) v krvi ako marker axonálnej degenerácie a terapeutickej odpovede



ΚΟΦΟΠΡΟΨΗ Η ΨΥΧΟΟΠΤΙΚΗ

Etiológia

Multifaktoriálna — HLA-DRB1*15:01, EBV, nedostatok vit. D, fajčenie

Patogenéza

Autoimunitná demyelinizácia → blokovanie vedenia, axonálna strata → invalidita

Symptómy

Variabilné — motorika, senzitivita, zrak, autonómne, kognícia; typy: RRMS, SPMS, PPMS

Stomatológia

TN, xerostómia, motorický deficit, medikamentózne interakcie — individuálny plán starostlivosti

 **Odporúčané zdroje:** Compston & Coles, Lancet 2008 · Thompson et al., Lancet Neurology 2018 (McDonald kritériá) · Bjornevik et al., Science 2022 (EBV) ·ECTRIMS/EAN Guidelines 2023 · Radiopaedia.org (MRI príklady)

Guillain-Barré syndróm

Akútna zápalová polyneuropatia s autoimunitným podkladom — jedno z najvýznamnejších neurologických ochorení v klinickej praxi.

Incidencia

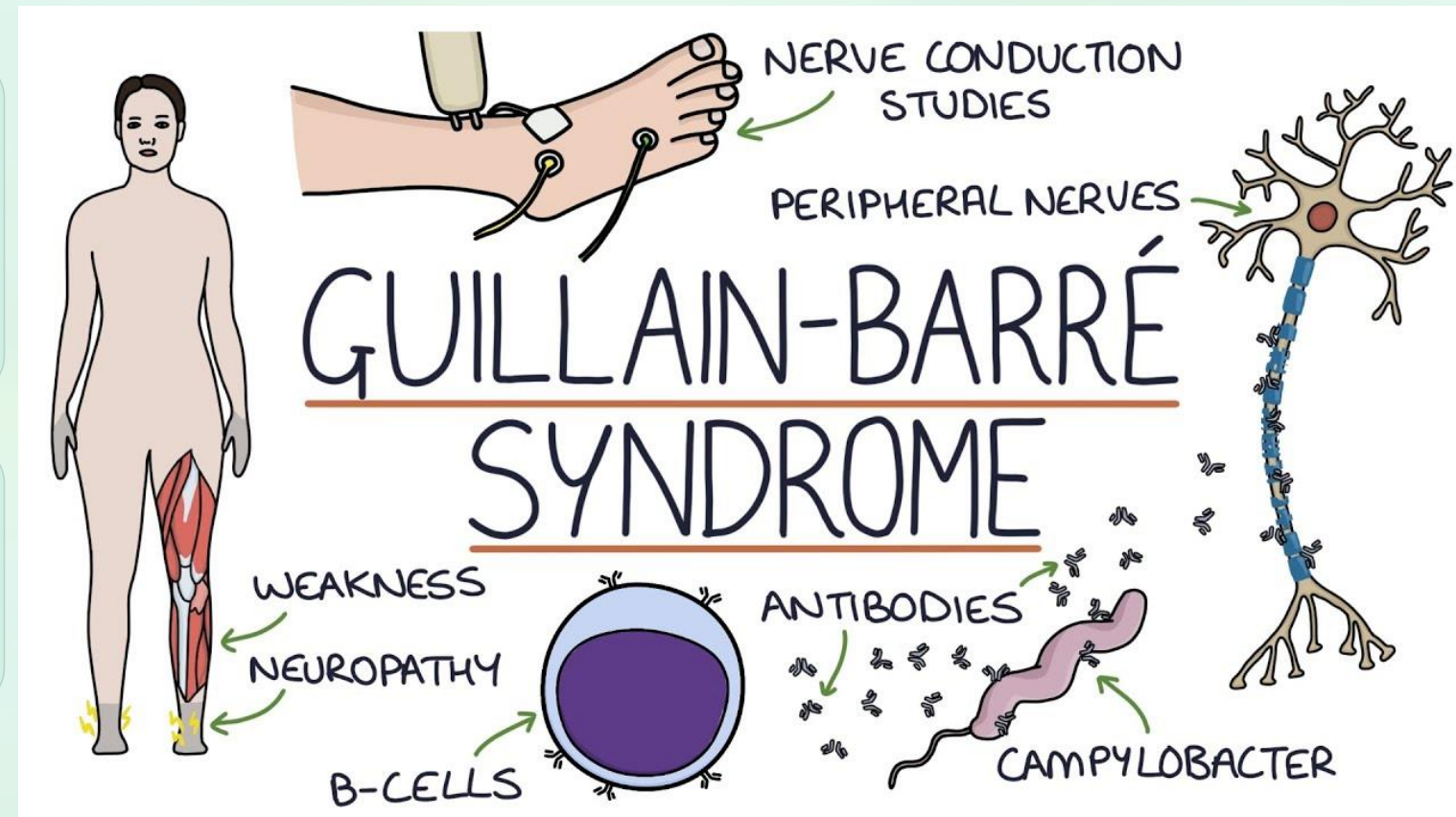
1–2 prípady / 100 000
obyvateľov / rok

Vek

Bimodálny výskyt:
15–35 a 50–75 rokov

Pohlavie

Muži postihnutí 1,5× častejšie



Spúšťacie faktory GBS

GBS je vo väčšine prípadov iniciovaný predchádzajúcou infekciou — imunitná odpoveď namierená proti patogénu sa omylom obracia proti periférnemu nervovému systému.



Campylobacter jejuni

Najčastejší spúšťač (~30 % prípadov). Zvlášť asociovaný s axonálnymi formami (AMAN).



Infekcie

CMV, EBV, hepatitída E, influenza, Zika vírus, SARS-CoV-2.



Vakcinácia

Historicky influenzová vakcína (1976). Riziko je minimálne a prevažujú benefity vakcinácie.

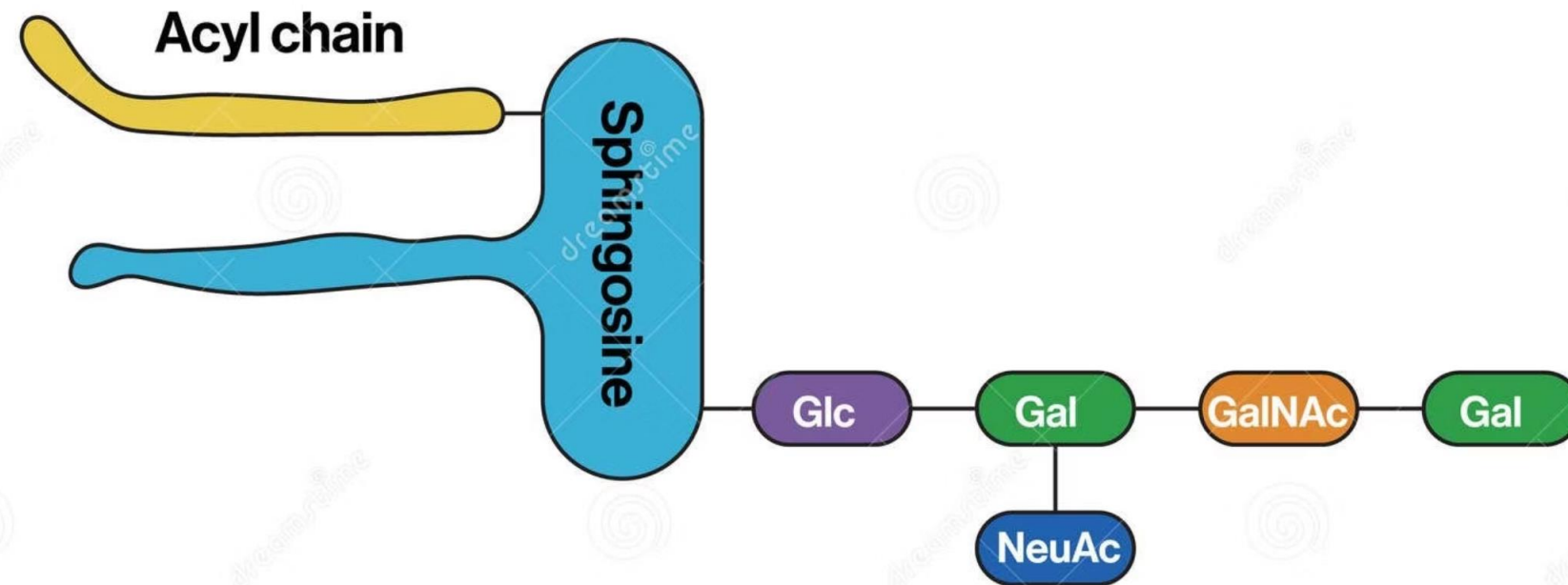


Iné faktory

Chirurgické zákroky, trauma, tehotenstvo, malignity (lymfóm).



Molekulárna mimikria



Ganglioside GM1

Kľúčovým mechanizmom je **molekulárna mimikria** — povrchové antigény patogéna (napr. lipooligosacharidy *C. jejuni*) sú štrukturálne podobné gangliozydovým epitopom periférnych nervov.

GM1, GD1a

Cieľové gangliozidy axonálnych foriem (AMAN)

GQ1b

Cieľový epitop pri Millerovom-Fisherovom syndróme

Anti-ganglioiové protilátky

IgG triedy, aktivujú komplement a MAC

Guillain-Barré Syndrome: *Pathogenesis and clinical findings*

Author:

Nissi Wei

Mao Ding

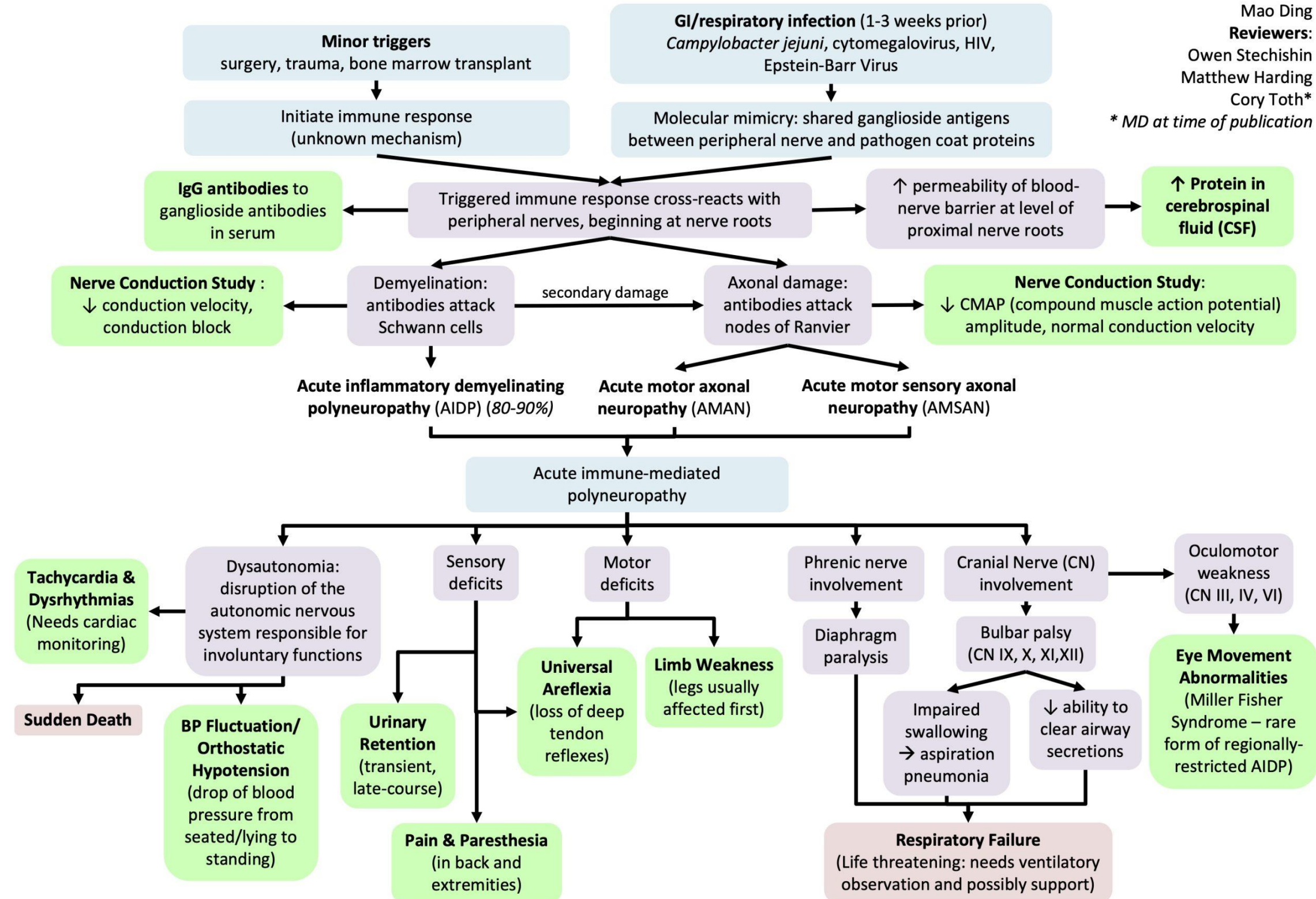
Reviewers:

Owen Stechishin

Matthew Harding

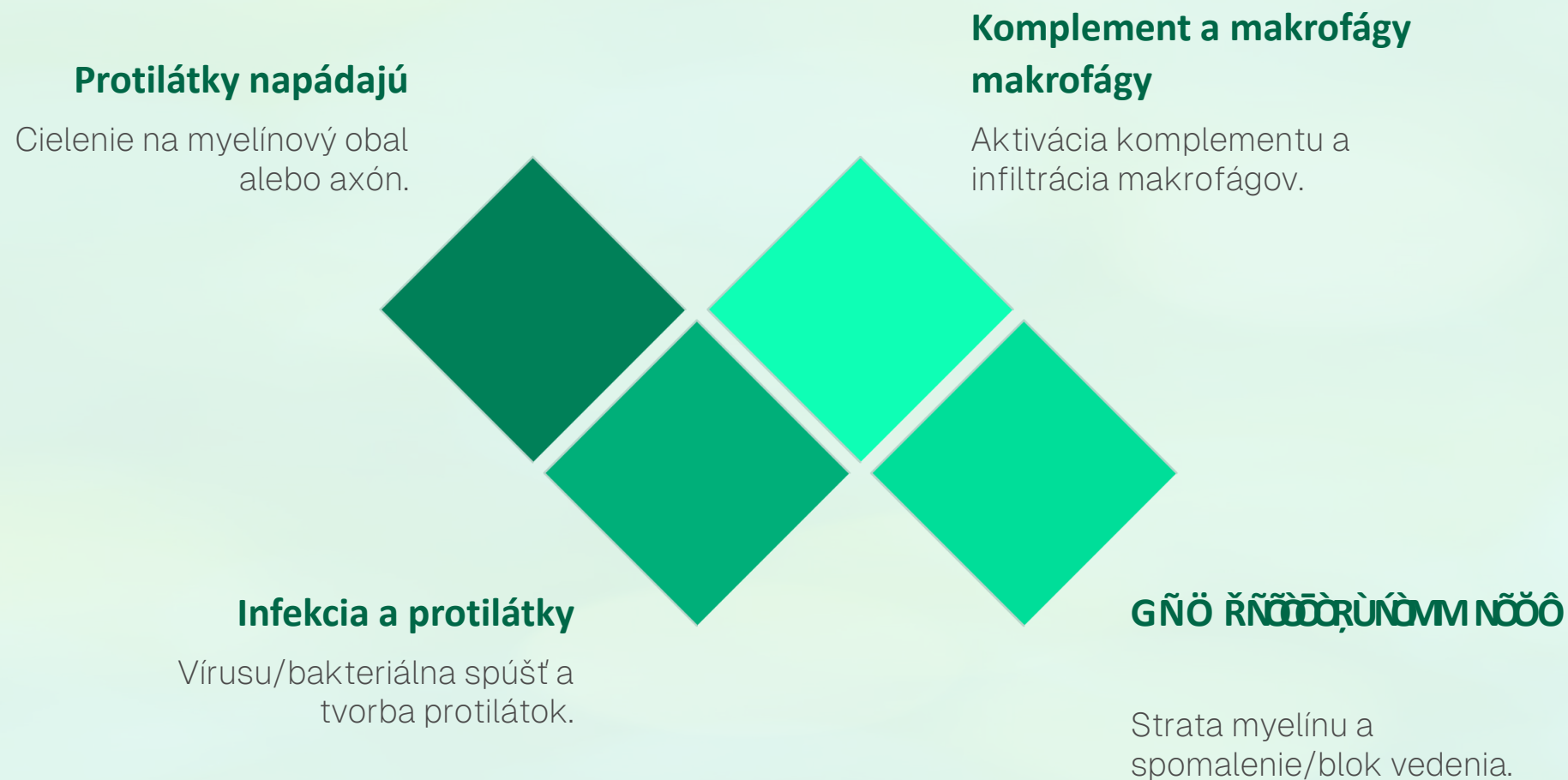
Cory Toth*

* MD at time of publication



[Antibodies For
Guillain Barre
Syndrome at
Spencer Boland
blog](#)

Imunitná kaskáda a demyelinizácia



Výsledkom je spomalenie alebo úplná blokáda vedenia nervového impulzu. Pri axonálnych variantoch dochádza k priamemu poškodeniu axónu bez primárnej demyelinizácie — prognóza je horšia.

Varianty GBS

AIDP

Akútna zápalová demyelinizačná polyneuropatia — najčastejší variant (85–90 % v Európe). Postihuje myelínový obal, relatívne dobrá prognóza.

AMAN

Akútna motorická axonálna neuropatia — časté v Ázii a Latinskej Amerike (~30 %). Selektívne postihuje motorické axóny, asociácia s C. jejuni.

AMSAN

Akútna motorická a senzorická axonálna neuropatia — najzávažnejšia forma, postihuje motorické aj senzorické axóny.

MFS

Millerov-Fisherov syndróm — triáda: oftalmoplégia, ataxia, areflexia. Anti-GQ1b protilátky pozitívne v ~90 %.

Table 1. Variants of Guillain–Barré syndrome

Variant	Frequency (% of GBS cases) ^a	Clinical features	References
Classic sensorimotor Guillain–Barré syndrome ^b	30–85	Rapidly progressive symmetrical weakness and sensory signs with absent or reduced tendon reflexes, usually reaching nadir within 2 weeks	43 , 11 , 44
Pure motor ^c	5–70	Motor weakness without sensory signs	11 , 34
Paraparetic	5–10	Paresis restricted to the legs	10 , 44
Pharyngeal–cervical–brachial	<5	Weakness of pharyngeal, cervical and brachial muscles without lower limb weakness	43 , 44 , 10
Bilateral facial palsy with paraesthesias ^d	<5	Bilateral facial weakness, paraesthesias and reduced reflexes	45 , 43 , 44

Pure sensory	<1	Acute or subacute sensory neuropathy without other deficits	46 , 47
Miller Fisher syndrome	5–25	Ophthalmoplegia, ataxia and areflexia. Incomplete forms with isolated ataxia (acute ataxic neuropathy) or ophthalmoplegia (acute ophthalmoplegia) can occur ⁴⁸ . Overlaps with classical sensorimotor Guillain–Barré syndrome in an estimated 15% of patients	11 , 43 , 44 , 49
Bickerstaff brainstem encephalitis ^d	<5	Ophthalmoplegia, ataxia, areflexia, pyramidal tract signs and impaired consciousness, often overlapping with sensorimotor Guillain–Barré syndrome	43 , 44

Klinický obraz — motorické príznaky

Charakteristická je **ascendentná symetrická svalová slabosť** začínajúca na dolných končatinách a postupujúca proximálne. Vrchol príznakov nastupuje zvyčajne do 2–4 týždňov.

1

Distálna slabosť

Začiatok na dolných končatinách, oslabenie dorzálnej flexie nohy

2

Proximálne šírenie

Slabosť stehien, panvového pletenca, trup

3

Kraniálne nervy

Bilaterálna paréza n. facialis (50 %), dysfágia, diplopia

4

Respiračné svaly

Až 30 % vyžaduje mechanickú ventiláciu — ohrozenie života!



Senzorické a autonómne príznaky

Senzorické prejavy

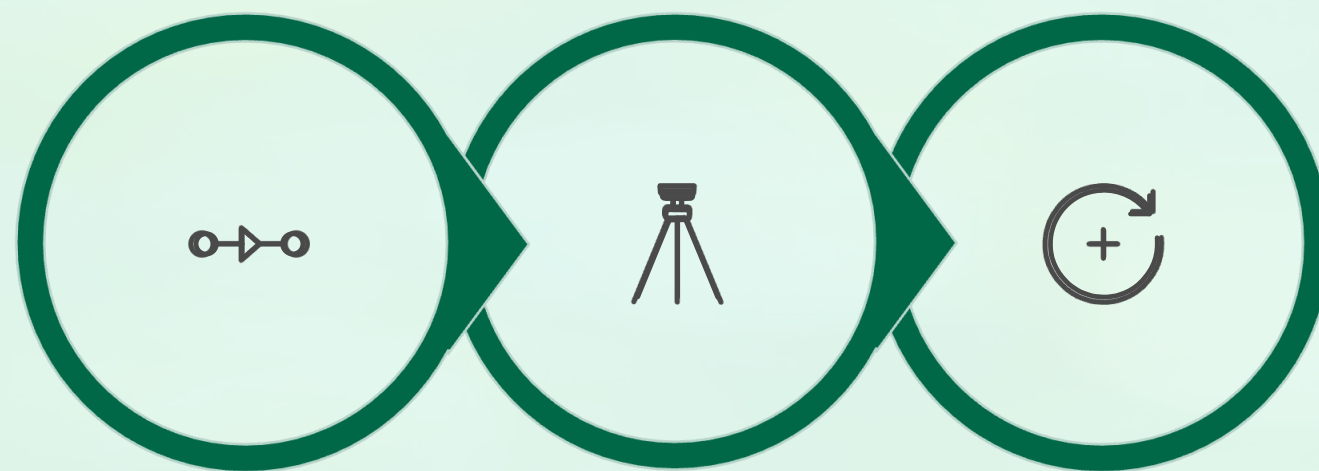
- Parestézie a dysestézie distálne (typicky prvý príznak)
- Neuropatická bolesť — až u 89 % pacientov, môže byť intenzívna
- Porucha propiocepcie a vibračného vnímania
- Areflexia — vymiznutie hlbokých šľachových reflexov (kľúčový klinický znak)

Autonómne príznaky

- Sínusová tachykardia alebo bradykardia, arytmie
- Labilita krvného tlaku — hypo- aj hypertenzia
- Retencia moču, paralytický ileus
- Hyperhidróza, poruchy termoregulácie

☐ Autonómna dysfunkcia je prítomná u 70 % pacientov a predstavuje hlavnú príčinu mortality pri GBS.

Časový priebeh ochorenia



Progresívna

Plató

Regresívna

85%

Plná obnova

chôdze do 6 mesiacov

20%

Trvalý deficit

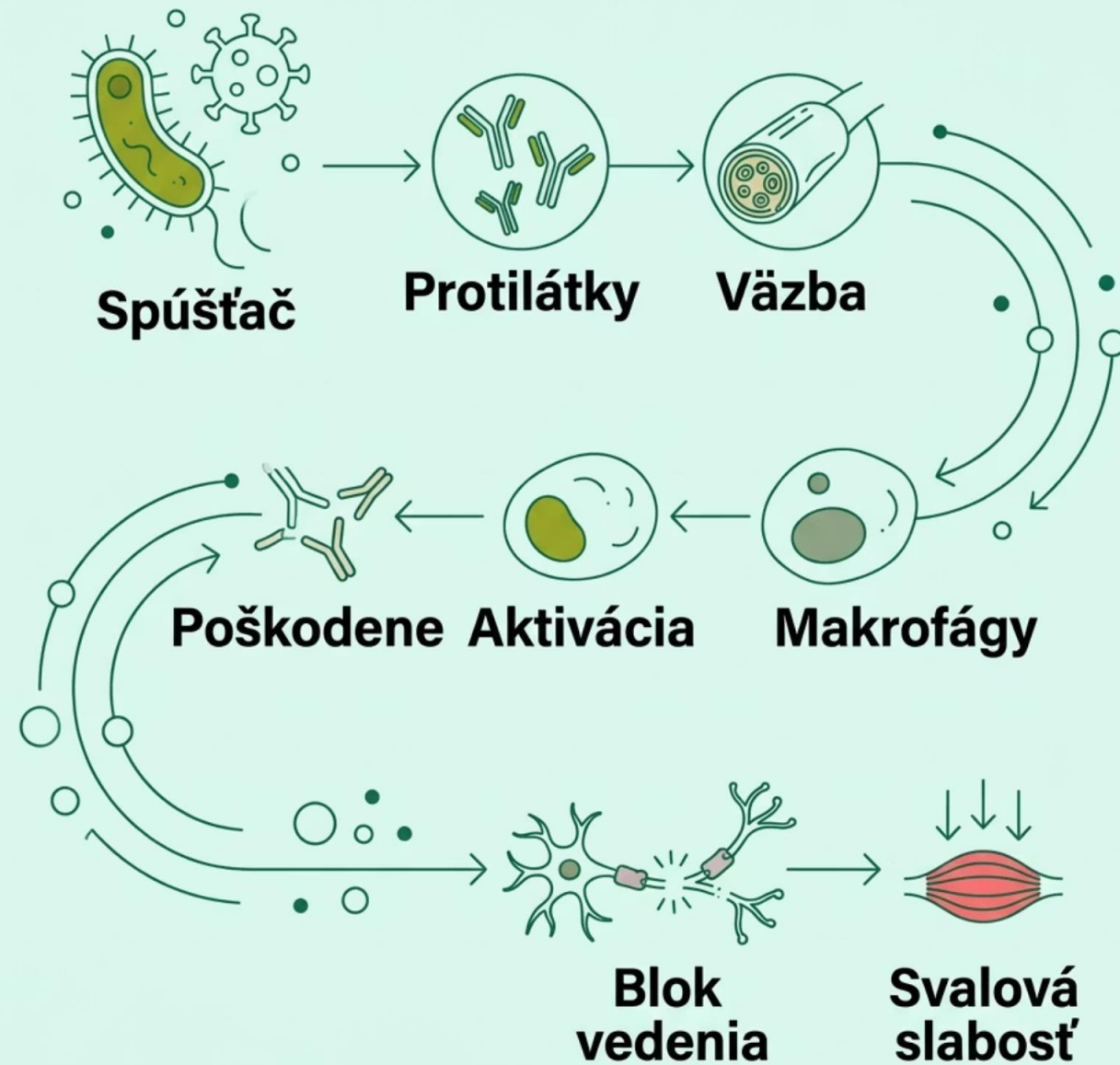
motorickej funkcie po 1 roku

3–5%

Mortalita

napriek modernej liečbe

Súhrn patofyziologického mechanizmu



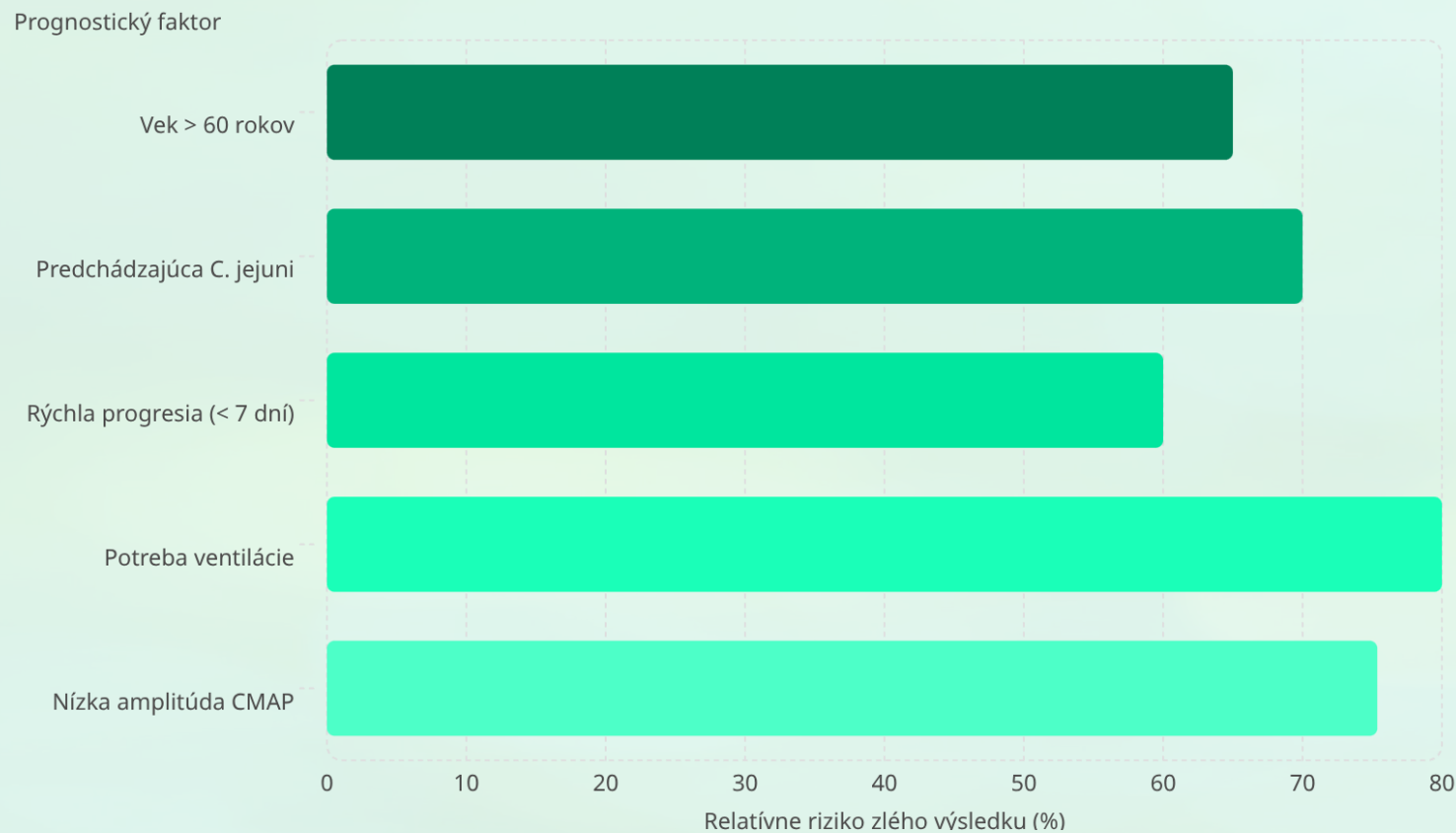
Kľúčové patofyziologické princípy

- Autoimunitná reakcia skrížená s vlastnými nervovými štruktúrami
- Komplement-mediovaná deštrukcia myelínu alebo axónu
- Makrofágová infiltrácia endoneuriálneho priestoru
- Reverzibilita pri demyelinizácii — potenciál pre reparáciu
- Ireverzibilita pri axonálnom poškodení — horší výsledok

Odlíšenie od podobných stavov

Ochorenie	Kľúčový rozdiel od GBS	Dôležitý nález
Myelitída	Úroveň senzorického deficitu, sfinkterové príznaky	MRI miechy patologické
Myasthenia gravis	Fluktuácia slabosti, bez areflexie	Anti-AChR protilátky, dekrement na EMG
Botulizmus	Zostupná paralýza, mydriáza, bez senzoriky	EMG: inkrement pri vysokej frekvencii
CIDP	Chronický priebeh >8 týždňov	Relapsy, odpoveď na kortikosteroidy
Lymská neuroborrelioza	Expozícia kliešťom, erythema migrans	Anti-Borrelia protilátky

Prognostické faktory a skórovacie systémy



EGOS skóre (Erasmus GBS Outcome Score)

Predikuje pravdepodobnosť samostatnej chôdze po 6 mesiacoch.
Zohľadňuje vek, prítomnosť hnačky pred GBS a svalovú silu pri prijatí.

[illegible]

- Axonálna forma (AMAN, AMSAN)
- Závažná autonómna dysfunkcia
- Predĺžená hospitalizácia na JIS
- Pomalá elektrofyziológická regenerácia

GBS v tehotenstve a u detí



Tehotenstvo

- Vyšší výskyt v 3. trimestri a po pôrode
- IVIG bezpečný v tehotenstve, plazmaferéza možná
- Monitorovanie plodu pri autonómnej dysfunkcii
- Celková prognóza podobná ako mimo tehotenstva

Pediatrickí pacienti

- Menej časté ako u dospelých
- Bolesť ako dominantný počiatočný príznak
- Výborná prognóza — > 90 % plná remisia
- Diagnostika sťažená kooperáciou pacienta

Orálne prejavy a kraniálna neuropatia pri GBS

GBS postihuje kraniálne nervy u **50–75 % pacientov**. Zubný lekár môže byť prvým odborníkom, ktorý zaznamená relevantné príznaky v orofaciálnej oblasti.



Bilaterálna paréza n. facialis (VII)

Symetria je kľúčová — jednostranná paréza typicky nie je GBS. Ptóza ústnych kútikov, neschopnosť zatvoriť oči.



Dysfágia (n. glossopharyngeus IX, n. vagus X)

Sťažené prehĺtanie, riziko aspirácie. Zásadné pri plánovaní stomatologického výkonu a anestézie.



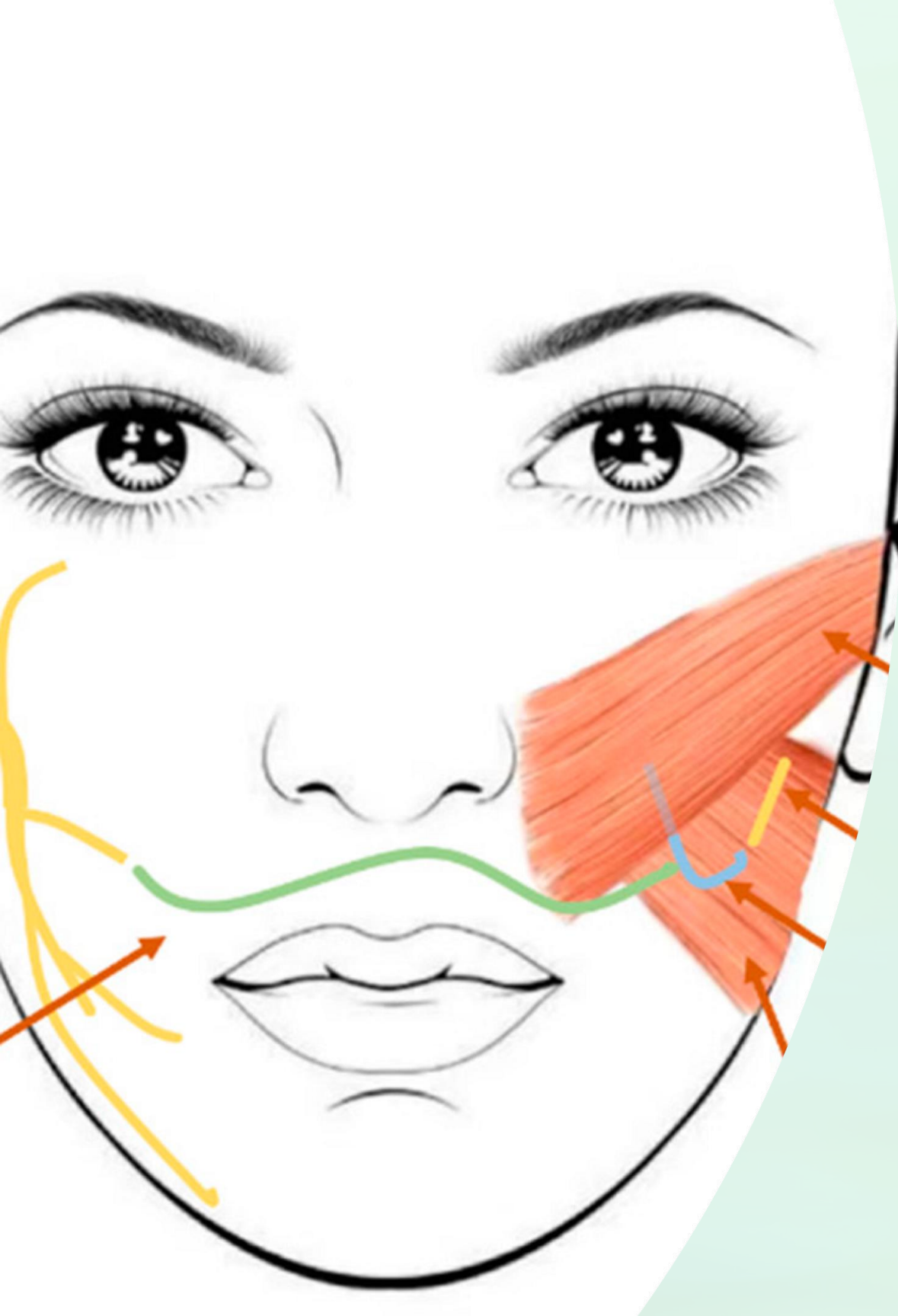
Orálne parestézie a dysartria

Znecitlivenie pier, jazyka, mäkkého podnebia. Pacient môže primárne hľadať pomoc u zubného lekára.

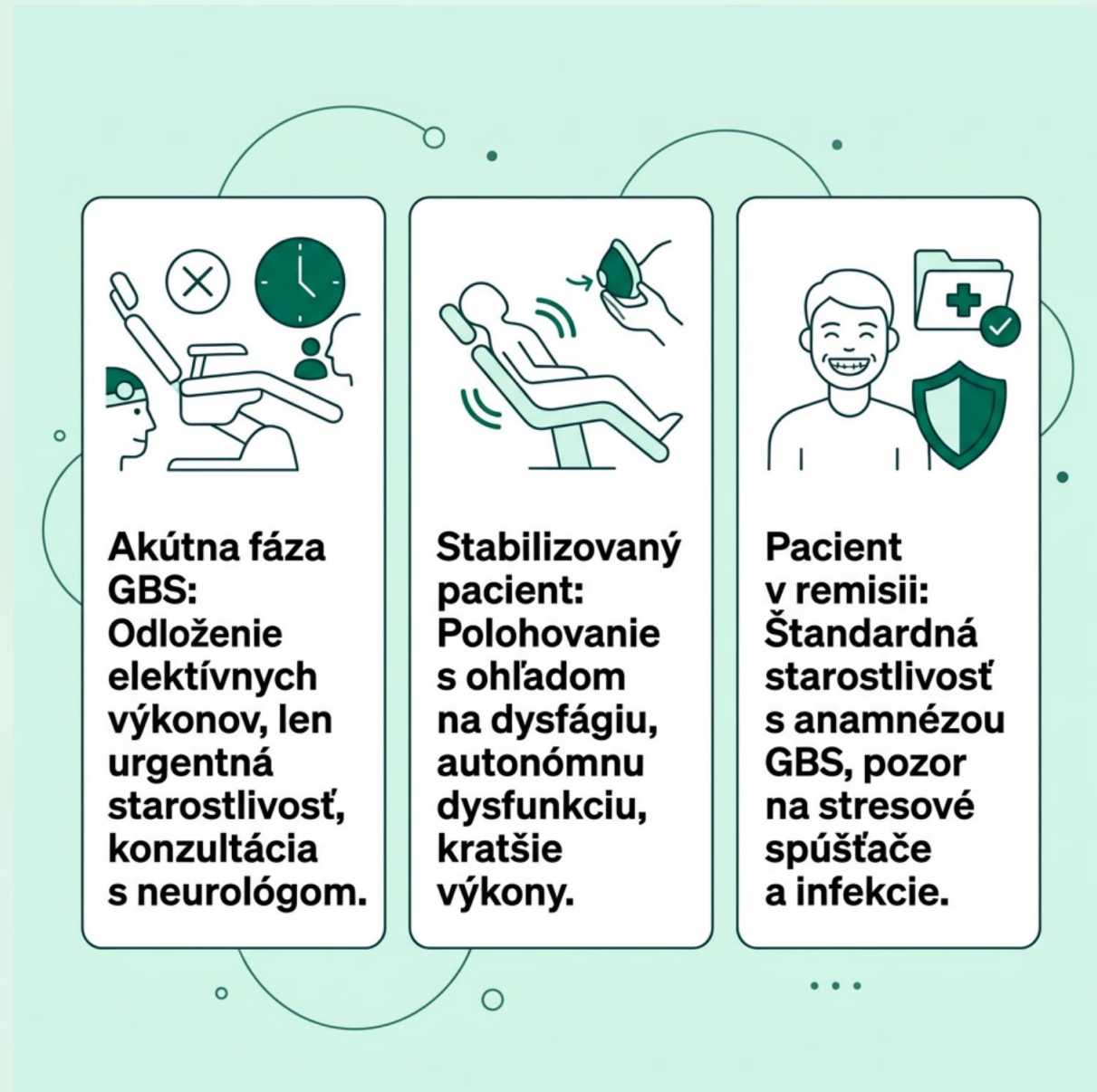


Oftalmoplégia (MFS)

Diplopia, ptóza — príznaky Millerovho-Fisherovho variantu. Nutná okamžitá neurologická konzultácia.



Manažment pacienta s GBS v stomatológii



Kľúčové klinické odporúčania

- Anamnéza: Aktívny GBS alebo reziduálna neuropatia — vždy zaznamenať
- Polohovanie: Semisedeť kvôli riziku aspirácie pri dysfágii
- Anestézia: Varovanie pred sukcinylcholínom — riziko hyperkaliémie pri axonálnom GBS
- Prevencia infekcie: Každá infekcia môže spustiť relaps alebo zhoršenie
- Stres a bolesť: Autonómna labilita — monitorovanie TK a pulzu počas výkonu

☐ Bilaterálna orofaciálna paréza bez inej príčiny = neurologická urgencia — odoslanie na neurológiu!

Prípadová štúdia — typický priebeh



Kazuistika ilustruje typický priebeh AIDP s respiračnou insuficienciou, kranioneuropatiou a priaznivým výsledkom po IVIG liečbe.

Kľúčové posolstvá

1 GBS = autoimunitná polyneuropatia

Spúšťaná infekciou, mediovaná protilátkami a komplementom cez molekulárnu mimikriu.

2 Ľečba GBS = kombinácia plazmaferézy a IVIG

Potvrdenie: albuminocytologická disociácia v likvore a elektrofyziológia.

3 Autonómna dysfunkcia ohrozuje život

Monitorovanie dýchania a kardiálnych funkcií je nevyhnutné počas akútnej fázy.

4 IVIG alebo plazmaferéza — liečba voľby

Kortikosteroidy sú kontraindikované. Prognóza je pri včasnej liečbe priaznivá.

D Zubný lekár môže byť prvý

Orálne a kraniálne prejavy GBS si vyžadujú rozpoznanie a okamžité odoslanie k neurológovi.

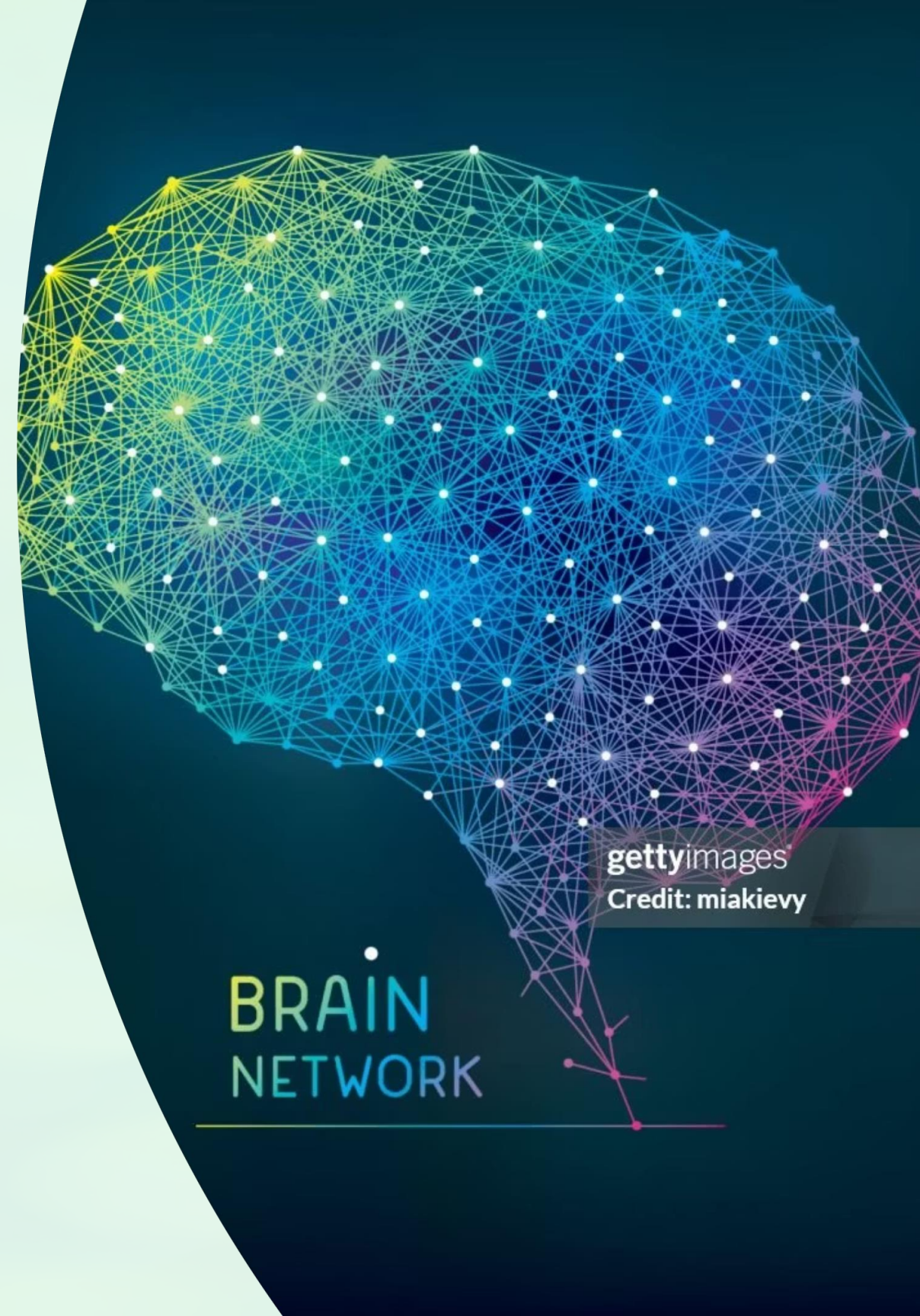
Neurodegeneratívne ochorenia

Huntingtonova chorea

Patofyziológia · Zubné lekárstvo · Akademický rok 2024/2025

PATOFYZIOLÓGIA

ZUBNÉ LEKÁRSTVO



ΓΝΩΣΤΟΝ ΟΙ ΠΟΛΛΟΙ

Čo je Huntingtonova choroba?

Huntingtonova choroba (HD) je autozomálne dominantné neurodegeneratívne ochorenie, charakterizované progresívnym úbytkom neurónov prevažne v oblasti striata a mozgovej kôry.

Prvýkrát komplexne opísaná Georgeom Huntingtomom v roku 1872 v práci „*On Chorea*“.

Prevalencia

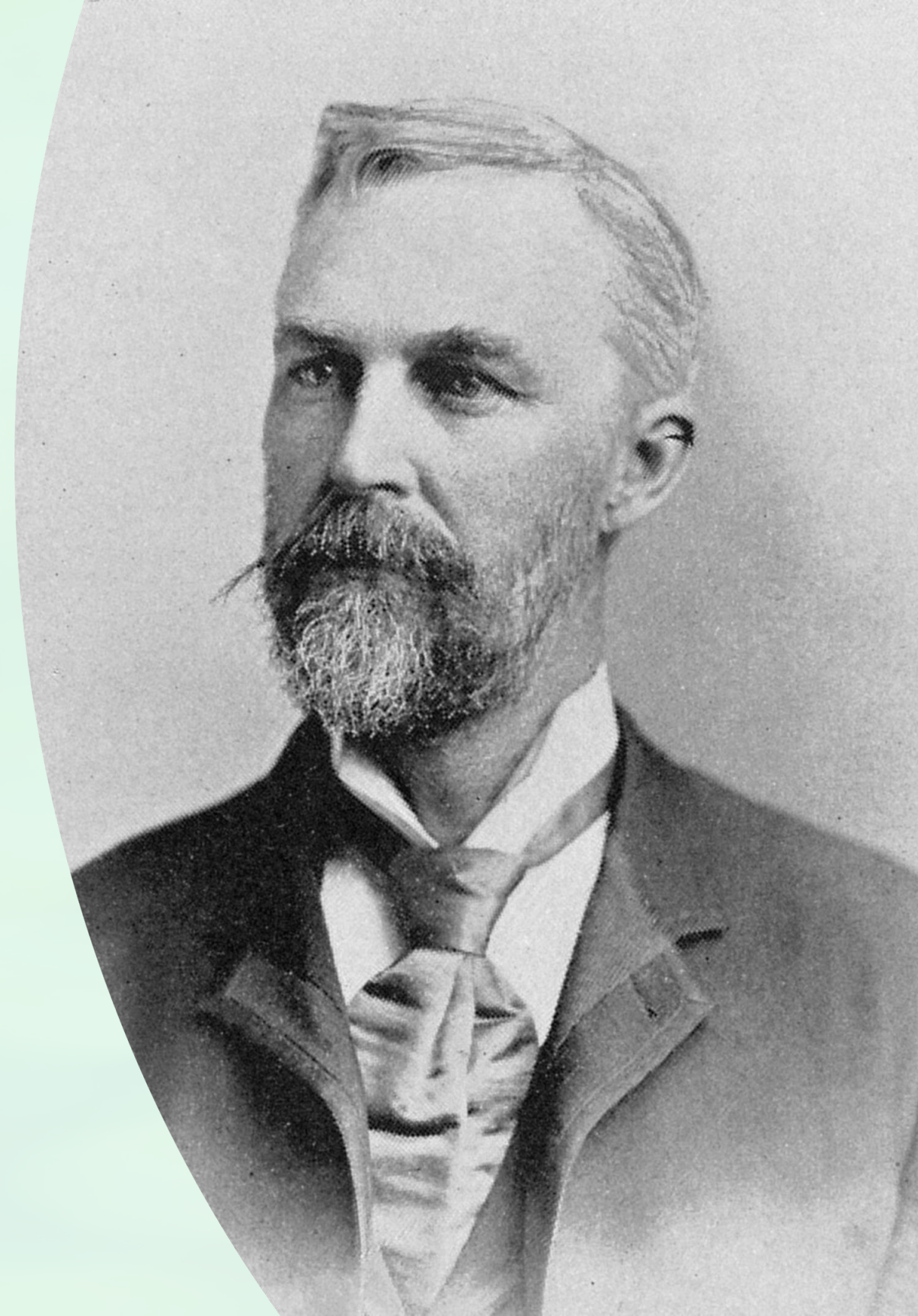
5–10 prípadov na 100 000 obyvateľov (európska populácia)

Vek nástupu

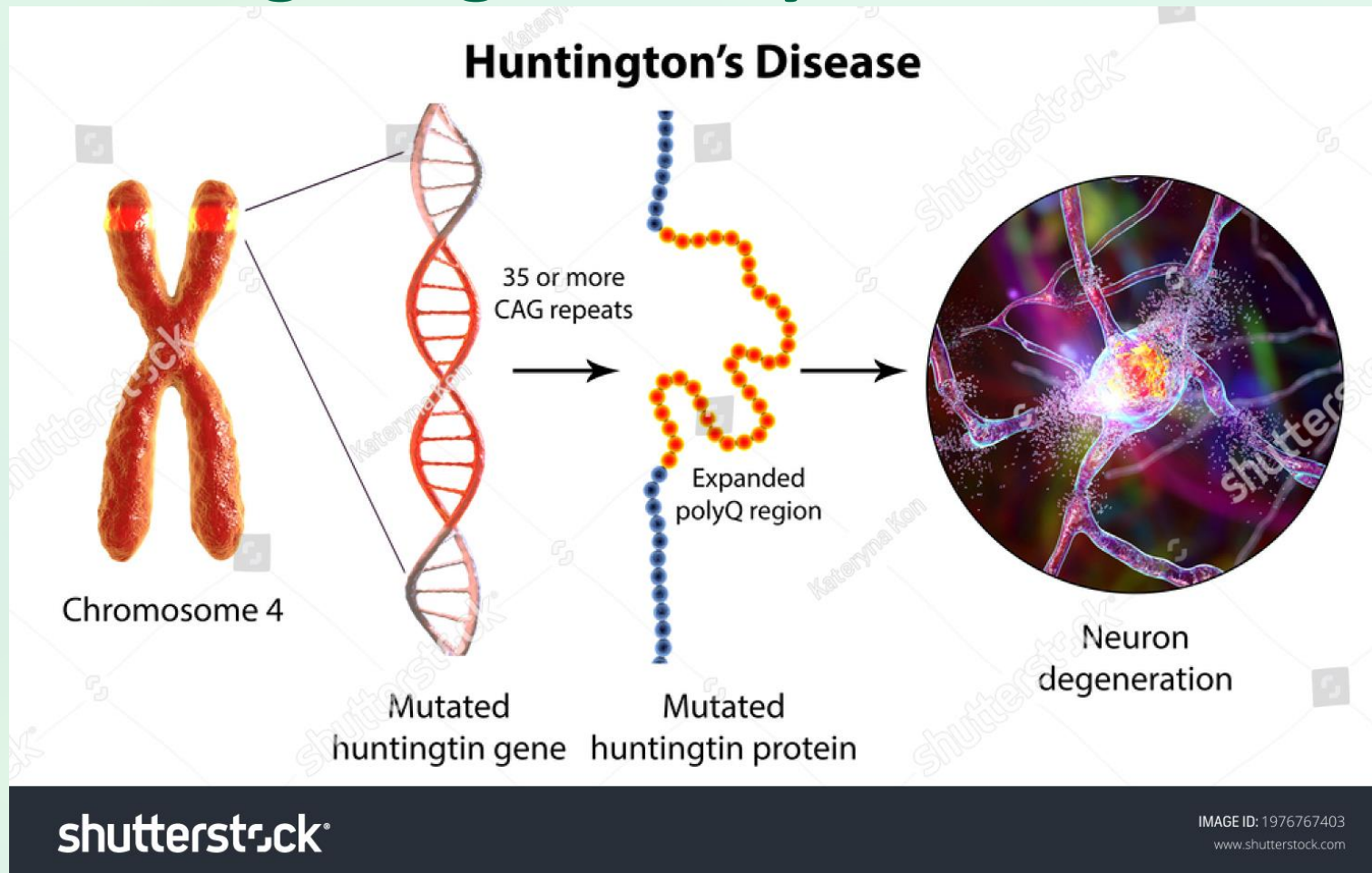
Najčastejšie 30–50 rokov; juvenilná forma pred 20. rokom

Διάρκεια

15–20 rokov od nástupu symptómov do exitu



Etiológia – genetický základ



Gén HTT – chromozóm 4p16.3

HD je spôsobená patologickou expanziou CAG trinukleotidových opakovaní v exóne 1 génu *HTT*, ktorý kóduje proteín huntingtín.

≤ 26 opakovaní

Normálny rozsah, ochorenie nevznikne

27–35 opakovaní

Intermediárna zóna – riziko expanzie u potomkov

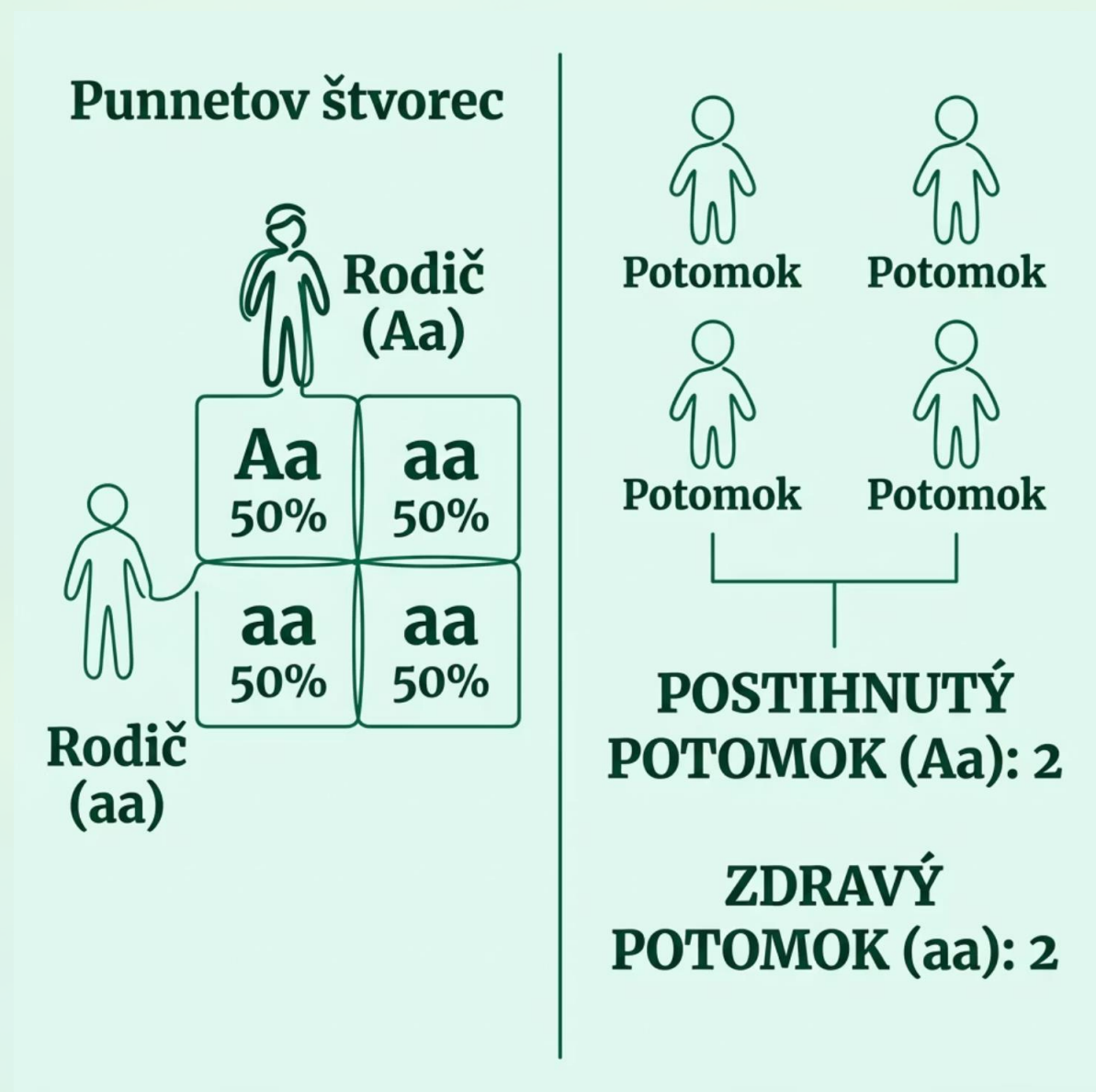
36–39 opakovaní

Redukovaná penetrancia – HD sa môže, ale nemusí rozvinúť

≥ 40 opakovaní

Plná penetrancia – HD sa rozvinie s istotou

Genetická dedičnosť HD



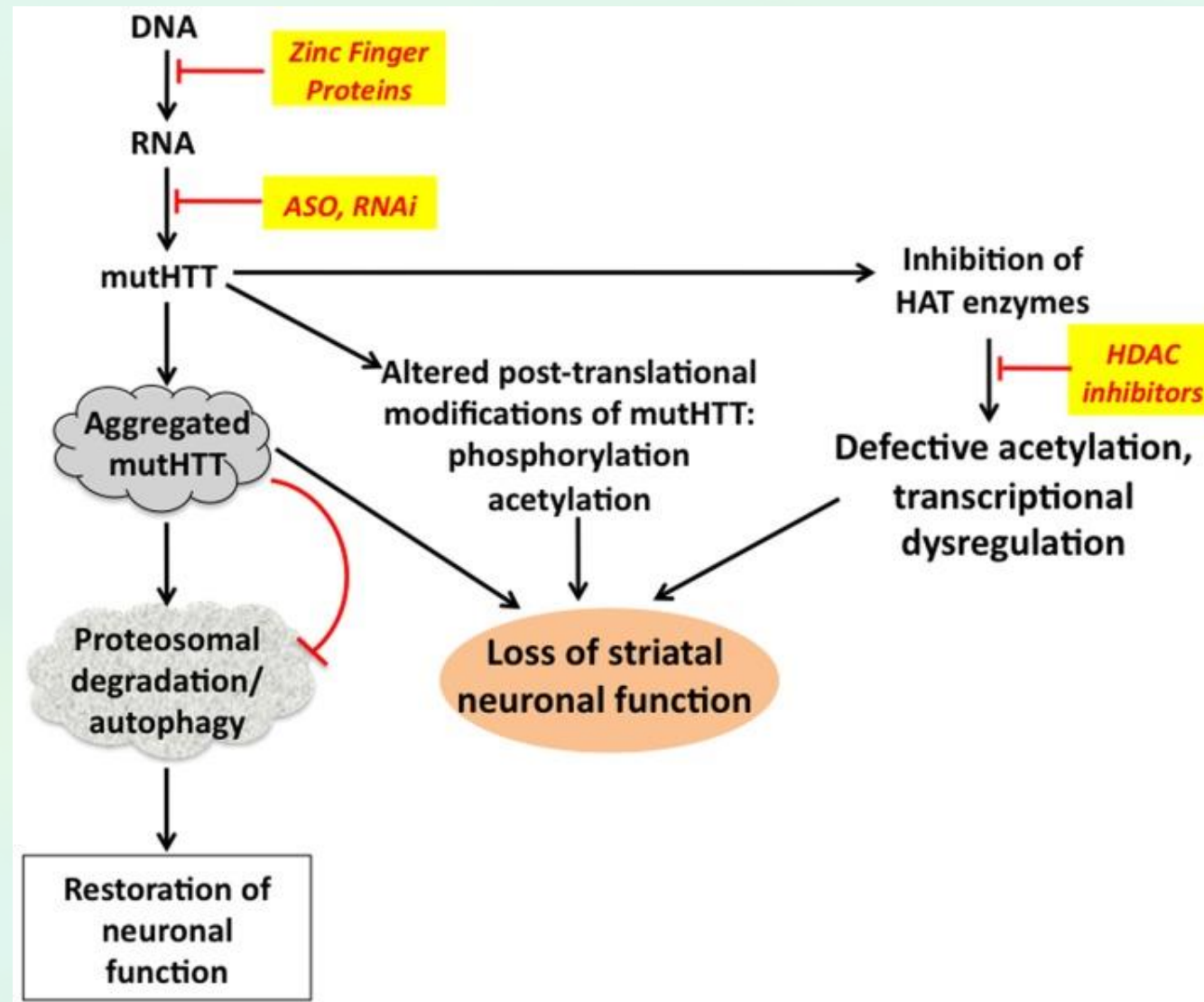
Autozomálne dominantná dedičnosť

Stačí jedna mutovaná kópia génu HTT na vznik ochorenia. Každý potomok postihnutého rodiča má **50% pravdepodobnosť** zdedenia mutácie.

- Pohlavie neovplyvňuje pravdepodobnosť prenosu
- Fenomén **anticipácie** – pri prenose otcom dochádza k ďalšej expanzii CAG opakovaní
- De novo mutácie sú zriedkavé

☐ Genetické poradenstvo je kľúčovou súčasťou starostlivosti o rodiny s HD.

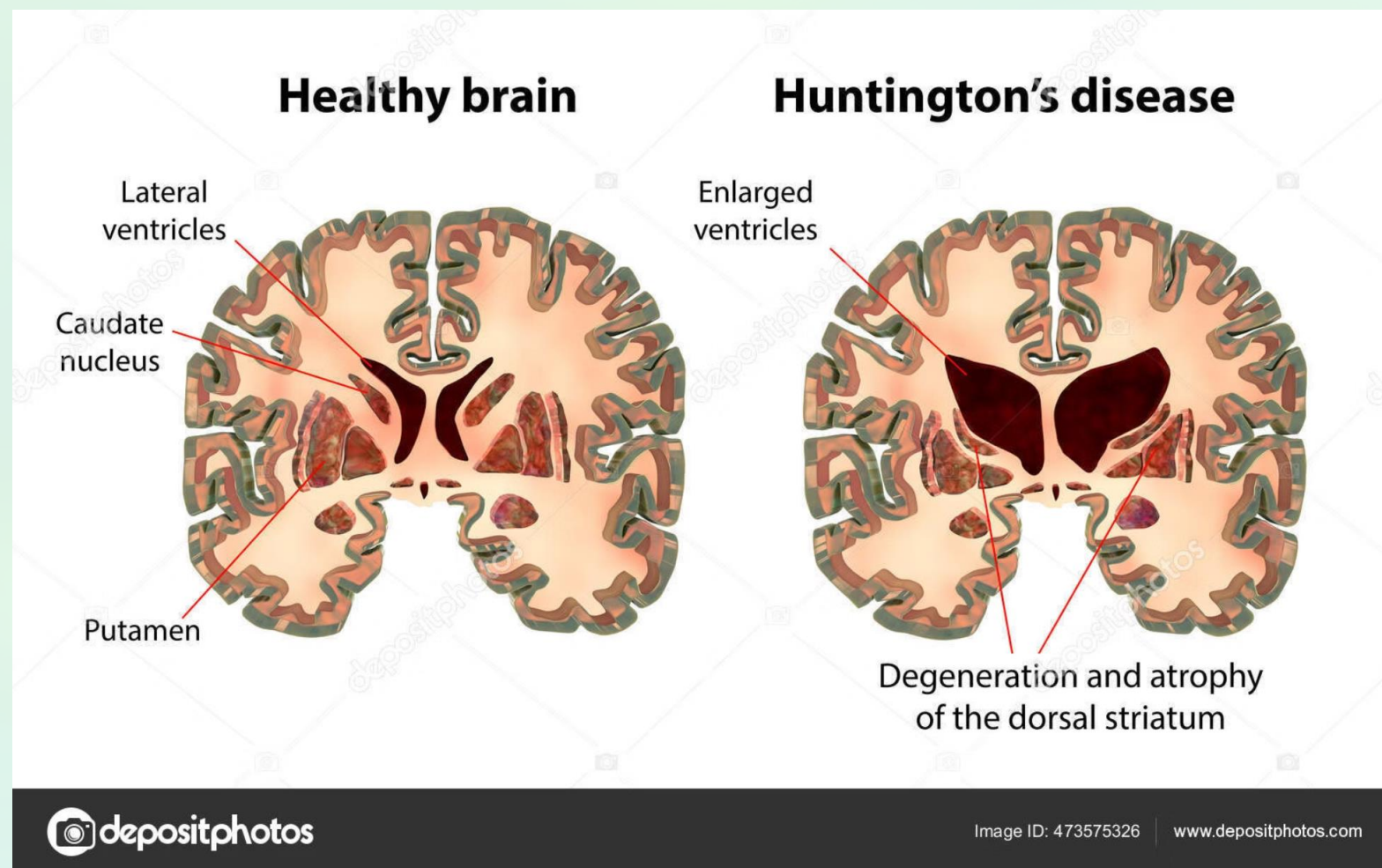
Patologický huntingtín – mHTT



Zdroj: [Huntington's disease: Molecular basis of pathology and status of current therapeutic approaches - PMC](#)

Mutovaný huntingtín (mHTT) nadobúda toxickú funkciu – interferuje s transkripciou, mitochondriálnou funkciou, axonálnym transportom a aktivuje apoptotické dráhy. Hlavne stredné trňovité neuróny striata (MSN) sú selektívne vulnerabilné.

Neuropatológia – mozgové zmeny



Makroskopické a mikroskopické zmeny

- Atrofia kaudátneho jadra a putamenu – charakteristický nález na MRI
- Rozšírenie postranných komôr (ex vacuo hydrocephalus)
- Difúzna kortikálna atrofia v pokročilých štádiách
- Intranukleárne inklúzie mHTT v neurónoch
- Astrogliaza a mikrogliovú aktivácia

Celková hmotnosť mozgu môže byť znížená o 25–30% v terminálnom štádiu ochorenia.

Rizikové faktory



Počet CAG opakovaní

Vyšší počet opakovaní koreluje s **skorším nástupom** a závažnejším priebehom. Juvenilná forma: ≥ 60 opakovaní.



Rodičovský pôvod mutácie

Anticipácia je výraznejšia pri **paternálnom prenose** – otec s HD má vyššie riziko prenosu expandovaného alelu.



Genetické modifikátory

Polymorfizmy v génoch *GWAS* štúdií (napr. **FAN1**, **MLH1**) ovplyvňujú vek nástupu nezávisle od dĺžky CAG.



Životný štýl a fyzická aktivita

Fyzická aktivita a kognitívna rezerva môžu **mierne oddialiť** nástup symptómov, nie však zabrániť ochoreniu.

Symptomatológia – prehľad

HD je charakterizovaná **triádou príznakov**: motorické poruchy, kognitívny úpadok a psychiatrická symptomatológia. Príznaky sa objavujú plynule a progredujú počas rokov až desaťročí.

Motorické

Chorea, dystónia, rigidita, dysfágia, dysartria

Kognitívne

Demencia, poruchy exekutívnych funkcií, pamäti

Psychiatrická symptomatológia

Depresia, úzkosť, iritabilita, psychóza, apatia

HUNTINGTON'S DISEASE SYMPTOMS



Involuntary Movements (Chorea)



Cognitive Decline



Emotional Changes



Impaired Coordination



Mood Swings



Difficulty Concentrating



Unsteady Gait



Slurred Speech

Zdroj: [What is Huntington's Disease? - Lone Star Neurology](#)

Motorické príznaky

Chorea

Chorea (grécky: tanec) je nedobrovoľný, nepredvídateľný, plynulý pohyb postihujúci distálne aj proximálne svalové skupiny. Na začiatku sa môže javiť ako nepokoj alebo tik.

Progresia motoriky

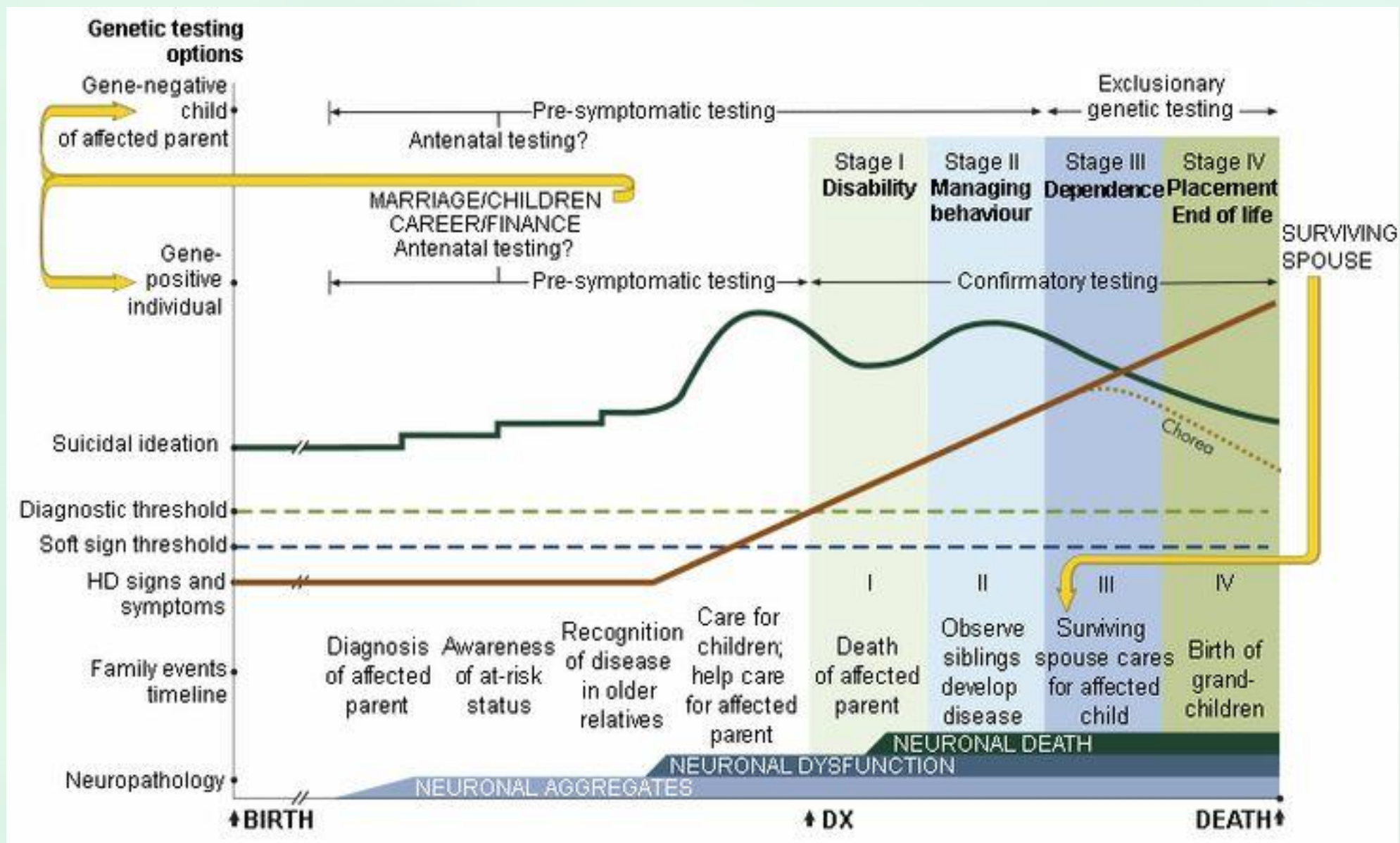
- Včasné štádium: chorea, jemná inkoordinácia, zmeny chôdze
- Stredné štádium: dystónia, bradykinéza, pády
- Neskoré štádium: rigidita, akinéza, imobilita

Dysartria a dysfágia sú klinicky veľmi relevantné – priamo ohrozujú výživu a komunikáciu pacienta.

Včasné štádium
chorea, tremor,
zmeny chôdze

Stredné štádium
dystónia,
bradykinéza,
pády, dysartria

Neskoré štádium
rigidita, akinéza,
imobilita, dysfágia



Zdroj: [stages of huntington's disease](#)
[Huntington's disease - Diseases Club Center 2](#)

Kognitívne príznaky

Poruchy exekutívnych funkcií

Plánovanie, organizácia, kognitívna flexibilita a inhibícia sú postihnuté **skoro** v priebehu ochorenia – ešte pred manifestáciou motorických príznakov.

Poruchy pamäti

Primárne je postihnutá **pracovná pamäť a procedurálna pamäť**. Epizodická pamäť je zachovaná dlhšie ako pri Alzheimerovej chorobe.

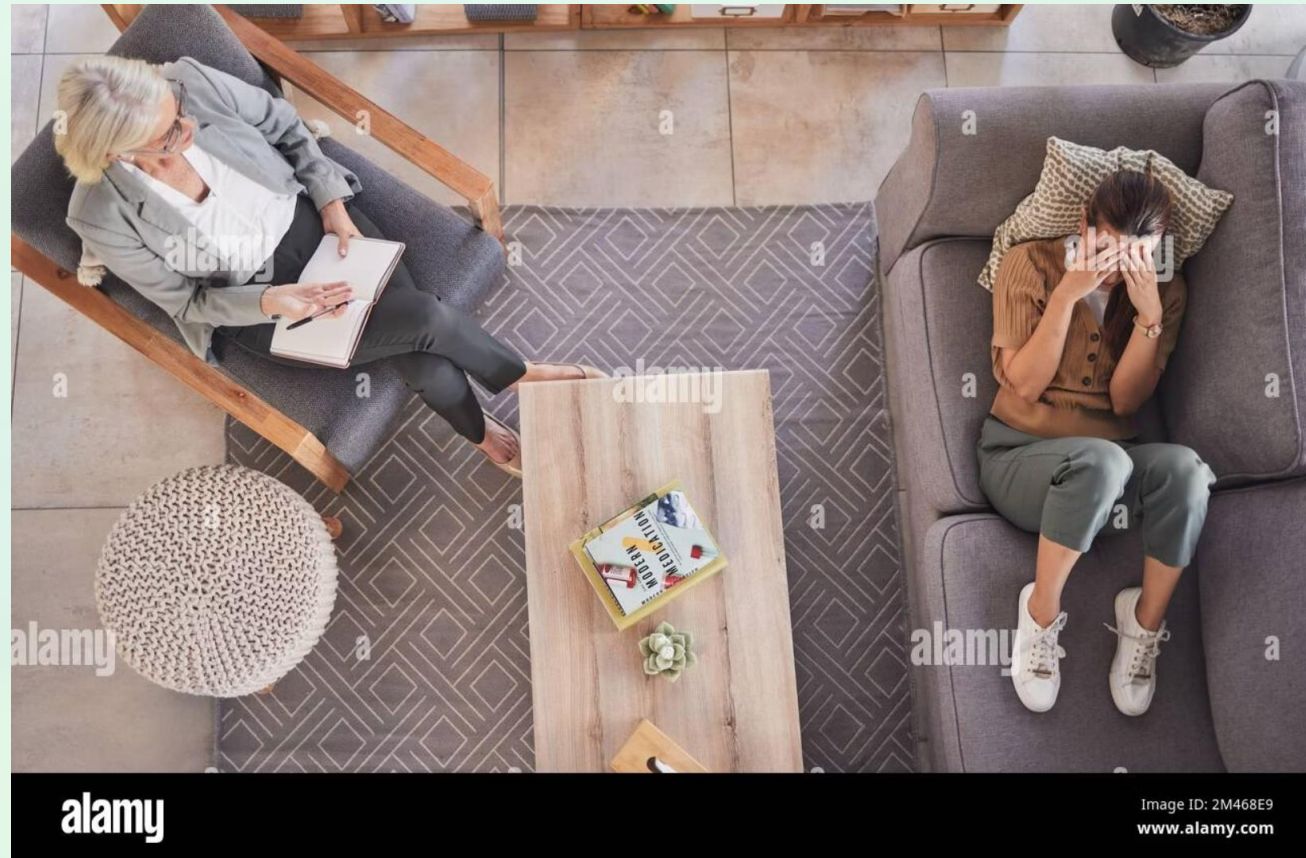
Spomalenie psychomotorického tempa

Bradyfrénia – spomalenie myslenia a spracovania informácií – je charakteristickým znakom HD demencie (subkortikálny vzor).

Demencia

HD vedie k **subkortikálnej demencii**, odlišiteľnej od Alzheimerovej choroby zachovaním reči a gnózie v počiatočných štádiách.

Psychiatrické príznaky



Psychiatrická záťaž HD

Psychiatrické príznaky môžu **predchádzať** motorickým prejavom o roky a sú hlavnou príčinou zníženej kvality života.

Depresia

Najčastejší príznak – až 40% pacientov; riziko suicídia zvýšené 4–6×

Impulzivita

Impulzívne správanie, verbálna a fyzická agresivita

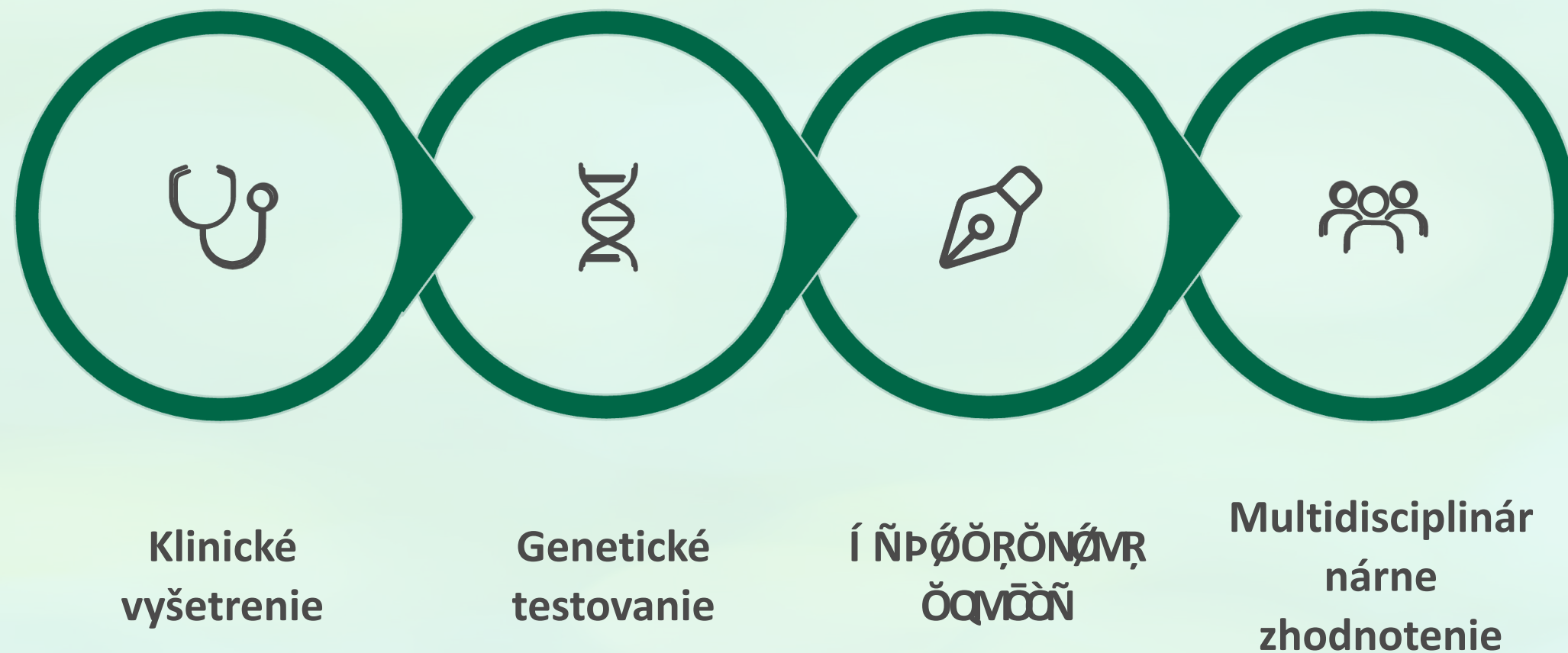
Apatia

Nezáujem o aktivity, sociálna izolácia – odlišiť od depresie

Psychóza

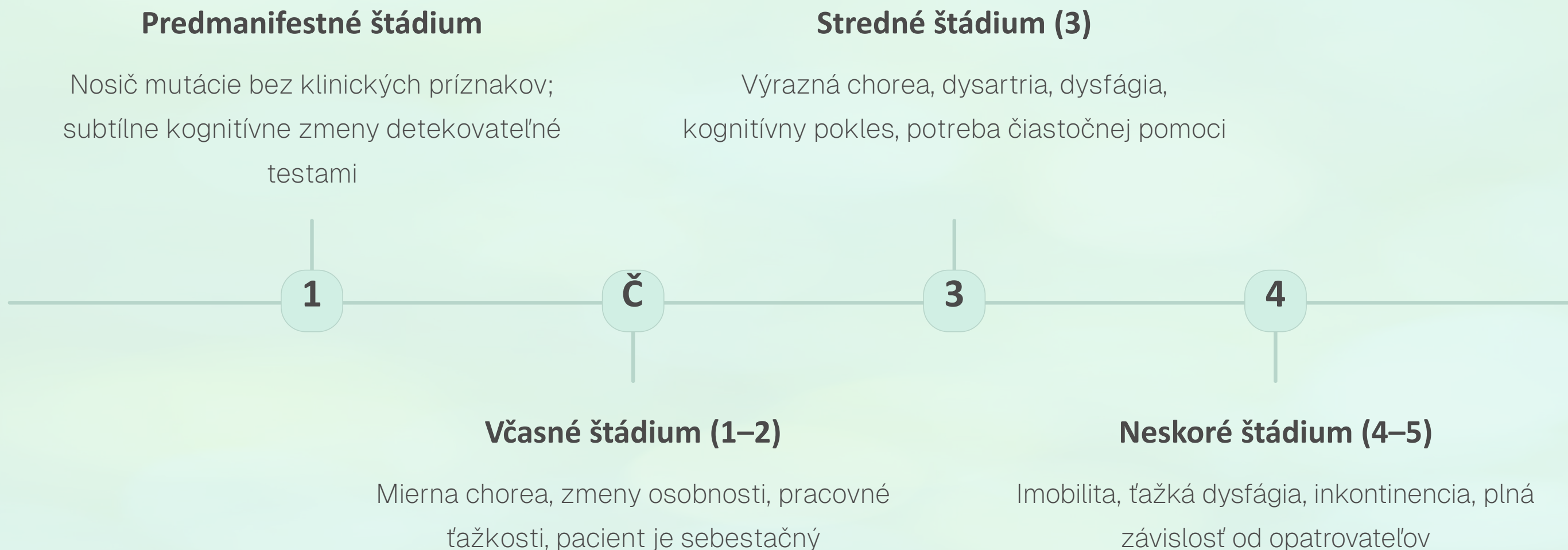
Paranoidné bludy, halucinácie – menej časté, ale závažné

Diagnostika HD



Zlatý štandard: molekulárno-genetické potvrdenie expanzie CAG opakovaní v géne HTT. Prediktívne testovanie je možné aj u asymptomatických jedincov s rodinnou anamnézou, vždy po dôkladnom genetickom poradenstve.

Priebeh a štádiá ochorenia



Hodnotenie záťaže ochorenia: **UHDRS škála** (Unified Huntington's Disease Rating Scale) – štandardizovaný nástroj na meranie motoriky, kognície, správania a funkčnej kapacity.

UHDRS scale

Total Functional Capacity Rating Scale ¹ (Source: UHDRS ²)		
Domain	Ability	Score
Occupation	Unable	0
	Marginal work only	1
	Reduced capacity for usual job	2
	Normal	3
Finances	Unable	0
	Major assistance	1
	Slight assistance	2
	Normal	3
Domestic Chores	Unable	0
	Impaired	1
	Normal	2
Activities of Daily Living	Total care	0
	Gross tasks only	1
	Minimal impairment	2
	Normal	3
Care level	Full-time nursing care	0
	Home for chronic care	1
	Home	2
TOTAL	Range 0 - 13	

Shoulson and Fahn Staging Scale¹

TFC Total Score	Stage
11 - 13	I
7 - 10	II
3 - 6	III
1 - 2	IV
0	V

Least Impaired

[OT 537 Huntington's disease | PPT](#)

Liečba HD – súčasný stav

Symptomatická liečba

- Tetrabenazín / deutetrabenazín – schválené na liečbu chorey (inhibícia VMAT2)
- Antidepresíva (SSRI) – depresia a iritabilita
- Antipsychotiká (haloperidol, olanzapín) – psychóza, závažná chorea
- Fyzioterapia – zachovanie mobility a prevencia pádov
- Logopédia – dysartria, dysfágia

Experimentálna a budúca liečba

ĽÚŽNĚNÍ ŽŮNŮM ČÍ ĚČĚĚĚ

Zníženie expresie
mutovaného HTT génu –
klinické skúšania fázy III

CRISPR-Cas9

Génová editácia –
experimentálna fáza,
veľký potenciál

Neuroprotektívne látky

Koenzým Q10, kreatín – výsledky klinických štúdií zatiaľ
nepresviedčajú

Význam pre zubné lekárstvo I

Orálne zdravie a manažment pacienta s HD



Motorická inkoordinácia a kognitívny pokles

Motorická inkoordinácia a kognitívny pokles sťažujú samostatnú hygienu – vyššie riziko kazu a parodontitídy. Nevyhnutná asistovaná starostlivosť.



Bruxizmus a parafunkcie

Choreatické pohyby a dystónia postihujú žuvacie svaly a temporomandibulárny kĺb. Časté je nedobrovoľné hryzenie líc a jazyka.



Dysfágia a riziko aspirácie

Dysfágia je závažným rizikom počas stomatologického ošetrovania – nutná správna poloha pacienta, odsávanie a skrátené ošetrovania.



Liekové interakcie

Tetrabenazín a antipsychotiká môžu interagovať s lokálnymi anestetikami a ovplyvňovať sedáciu. Vždy zistiť aktuálnu medikáciu.



Praktické odporúčania pre klinickú prax

Praktické odporúčania pre klinickú prax

→ Krátke ošetrenia

Rozdeliť na viacero krátkych návštev – znížiť únavu a involuntárne pohyby

→ Poloha pacienta

Semi-sedená poloha na prevenciu aspirácie; použiť rubber dam tam, kde je to možné

→ Komunikácia

Jasné, jednoduché pokyny; zapojenie opatrovateľa; písomné inštrukcie domov

→ Ľúčová ošeta

Fluoridácia, chlorhexidínové výplachy, ochranné dlahy pri bruxizme

→ Multidisciplinárna spolupráca

Koordinácia s neurológom a praktickým lekárom pred plánovanými výkonmi

❏ **Kľúčový princíp:** Adaptovať každý aspekt ošetrenia individuálne podľa štádia ochorenia, kognitívnych schopností a celkovej funkčnej kapacity pacienta.



Kazuistika – príklad z praxe

Prípad: 42-ročný muž s HD (štádium 3)

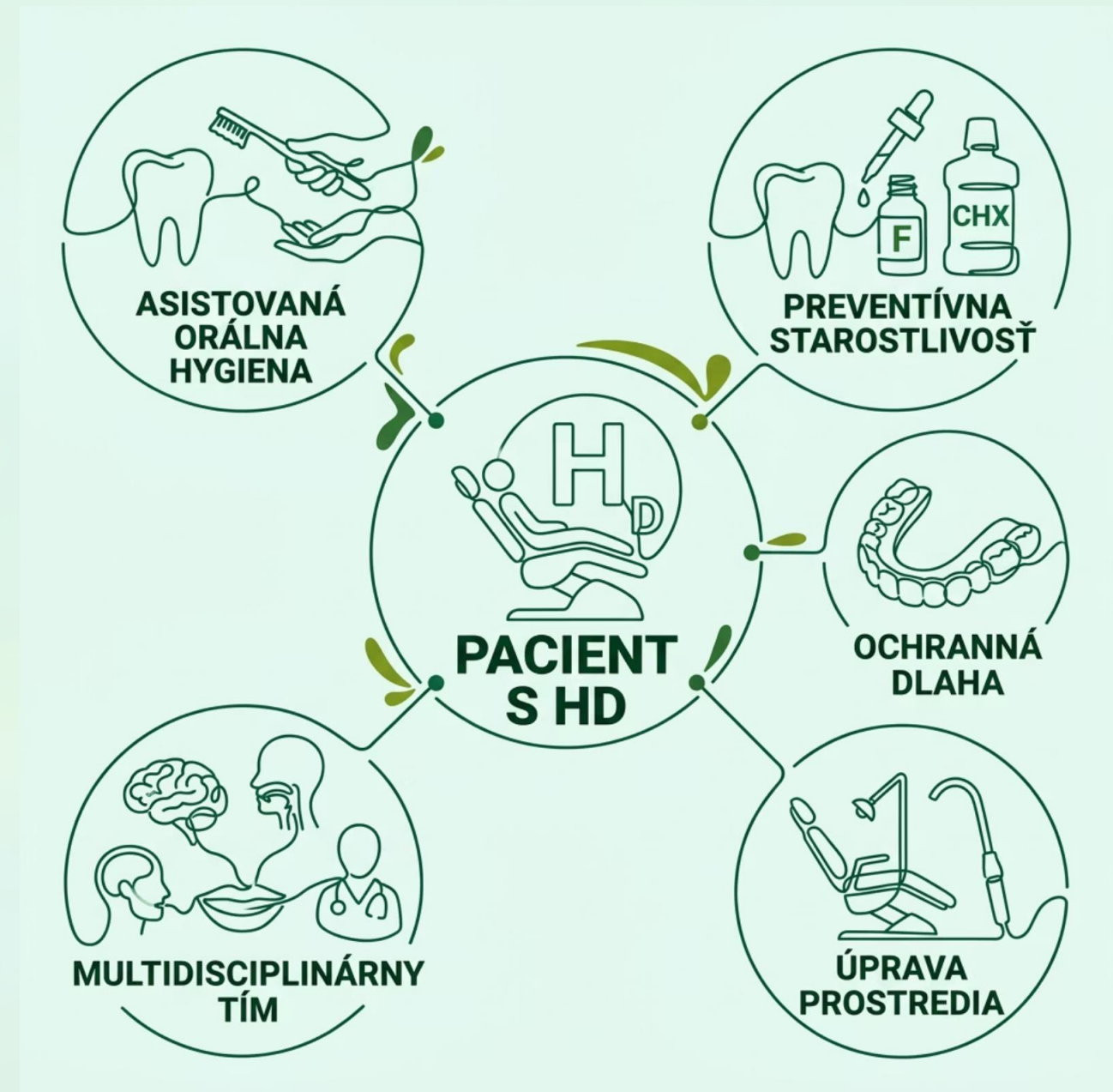
Pacient prichádza so sťažnosťami na **bolesť** v oblasti TMK a opakované hryznutia líc. Medikácia: tetrabenazín 25 mg, sertralín 100 mg.

SYMPTÓMY

- Výrazný bruxizmus a choreatické pohyby mandibuly
- Erózia okluzálnych plôch, abrázie hrán zubov
- Chronická lézia sliznice líca (linea alba)
- Dysfágia – sťažená komunikácia

Manažment

- Zhotovenie mäkkej okluzálnej dlahy
- Preventívny plán s asistovanou hygienou
- Konzultácia s neurológom ohľadom medikácie



Zhrnutie kľúčových poznatkov

Genetika

Autozomálne dominantná; ≥ 40 CAG opakovaní v géne HTT;
plná penetrancia

Patofyziológia

Toxický mHTT $\rightarrow$ zánik MSN neurónov striata $\rightarrow$ atrofia
bazálnych ganglií

Symptómy

Triáda: chorea + kognitívny pokles + psychiatrické
príznaky; progresia po desaťročia

Stomatológia

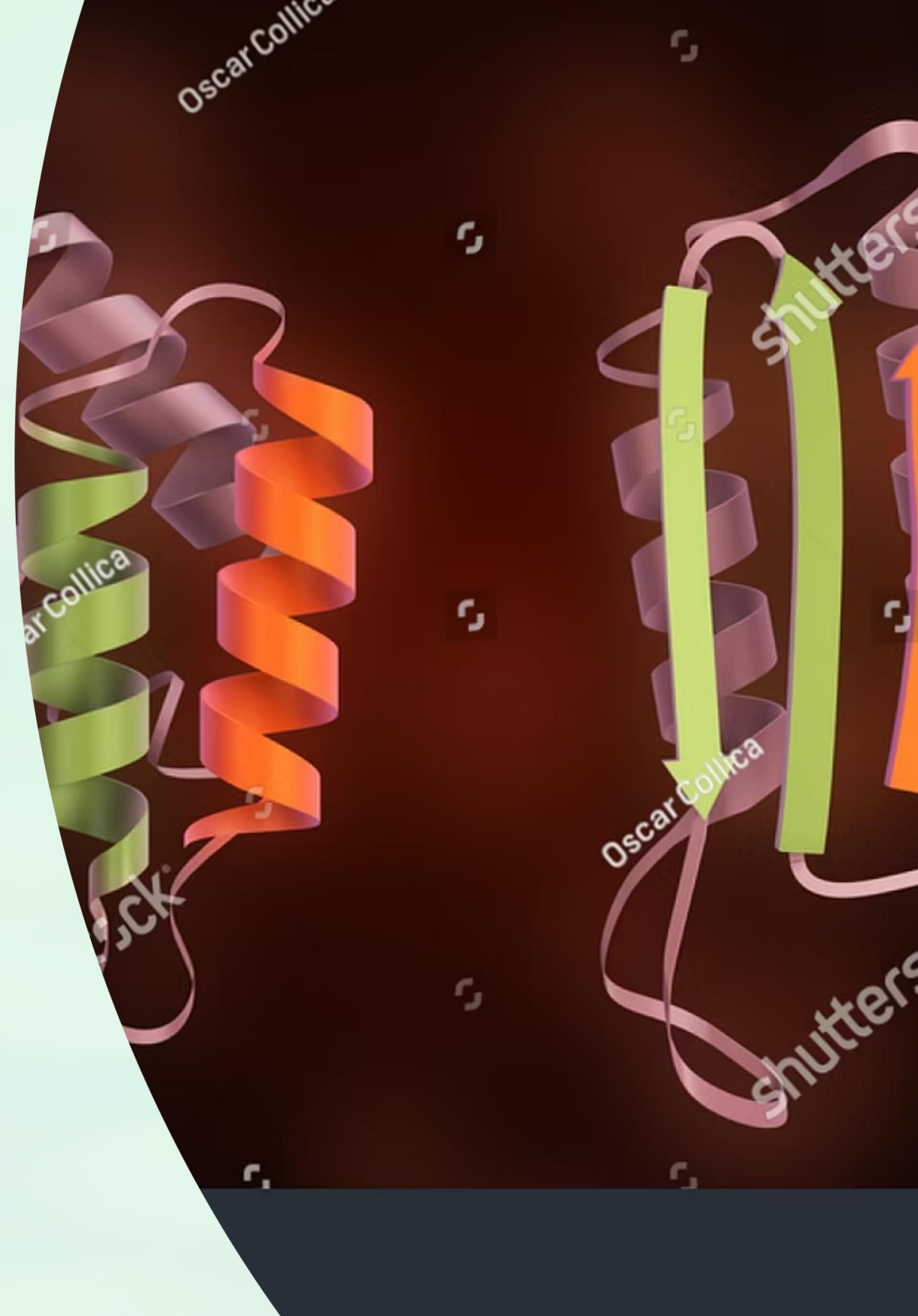
Bruxizmus, dysfágia, zhoršená hygiena, liekové interakcie –
nutná adaptovaná starostlivosť

 **Pamätajte:** HD je nevyliečiteľná, ale symptomatická liečba a multidisciplinárny prístup výrazne zlepšujú kvalitu života pacienta a jeho rodiny.

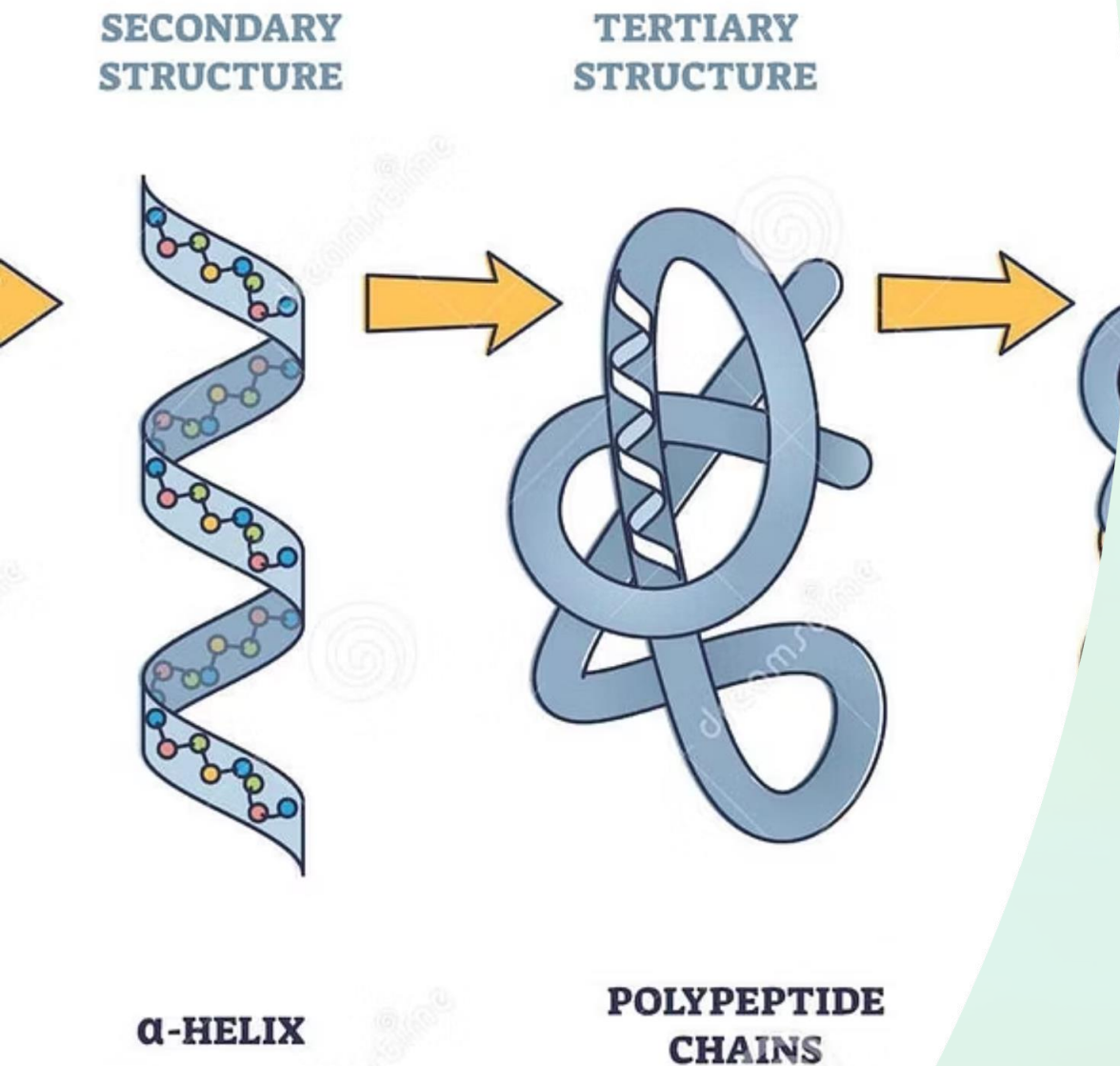
PATOLOGICKÁ FYZIOLOGIA

Neurodegeneratívne ochorenia: Prionózy (pre zaujímavosť)

Transmisívne spongiformné encefalopatie — skupina fatálnych chorôb mozgu spôsobených abnormálnymi proteínmi



PROTEIN STRUCTURE



Čo je prión?

Prión (z angl. *proteinaceous infectious particle*) je patologická izoforma bunkového proteínu PrPC, ktorá nadobudla aberantnú priestorovú konformáciu. Na rozdiel od baktérií a vírusov **neobsahuje nukleovú kyselinu**.

PrPC (normálny)

Prevažne α -helikálna štruktúra, rozpustný, physiologická funkcia nejasná

PrPSc (patologický)

Prevažne β -skladaná štruktúra, nerozpustný, rezistentný na proteázy

Kódujúci gén

Gén *PRNP* na chromozóme 20p13 — kóduje oba proteíny

Functions of normal Prion protein

$\text{PrP}^{\text{C}} + \text{Cu}$ (Copper)



Antioxidant



Resistance to oxidative stress



Prevent neuronal dysfunction

(Brown *et al.*, 2002)

Vlastnosti priónu — prečo je tak nebezpečný?

Odolnosť voči sterilizácii

Prióny prežívajú bežnú autoklávovú sterilizáciu (121 °C), UV žiarenie, formalín aj ionizujúce žiarenie

Dlhá inkubačná doba

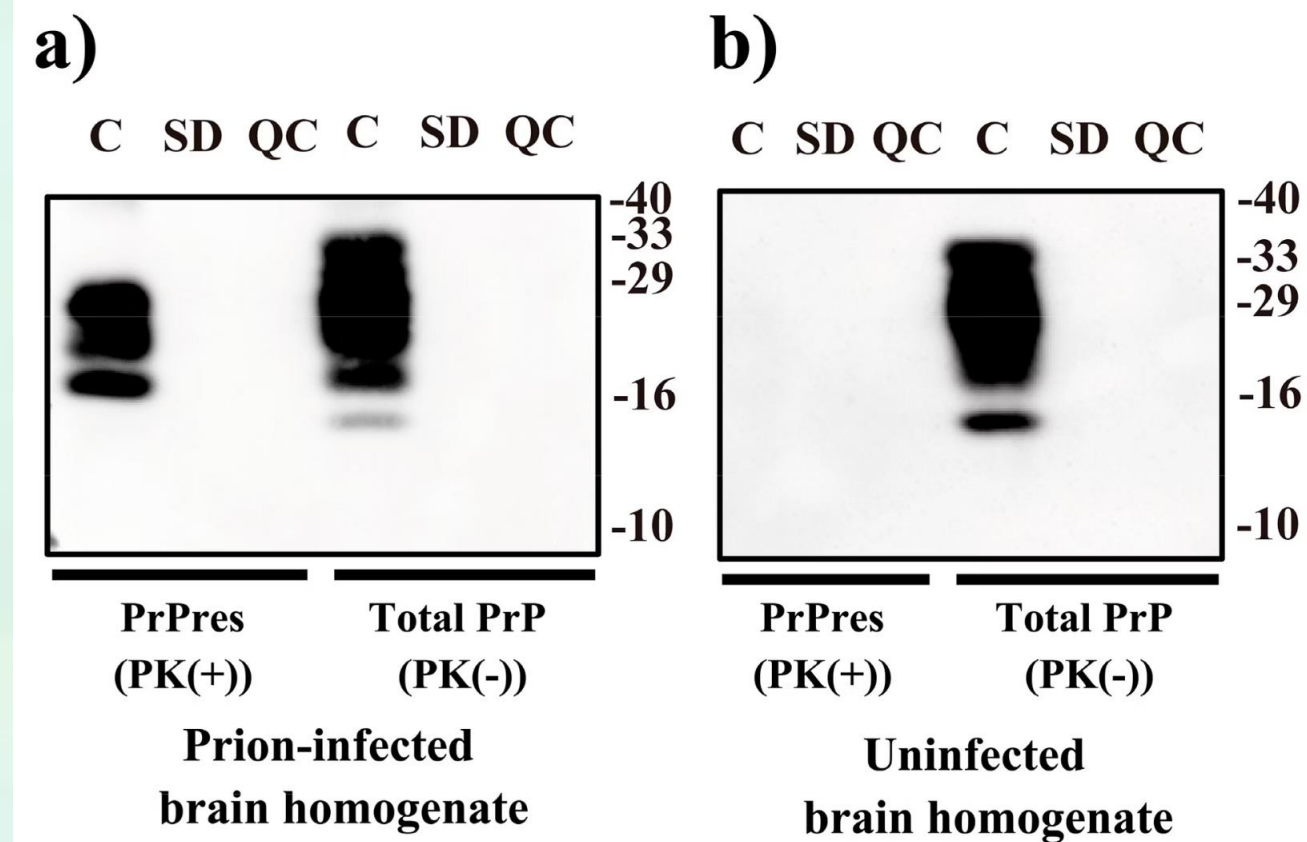
Mesiace až desaťročia — klinické príznaky sa objavujú dlho po infekcii

Bez imunitnej odpovede

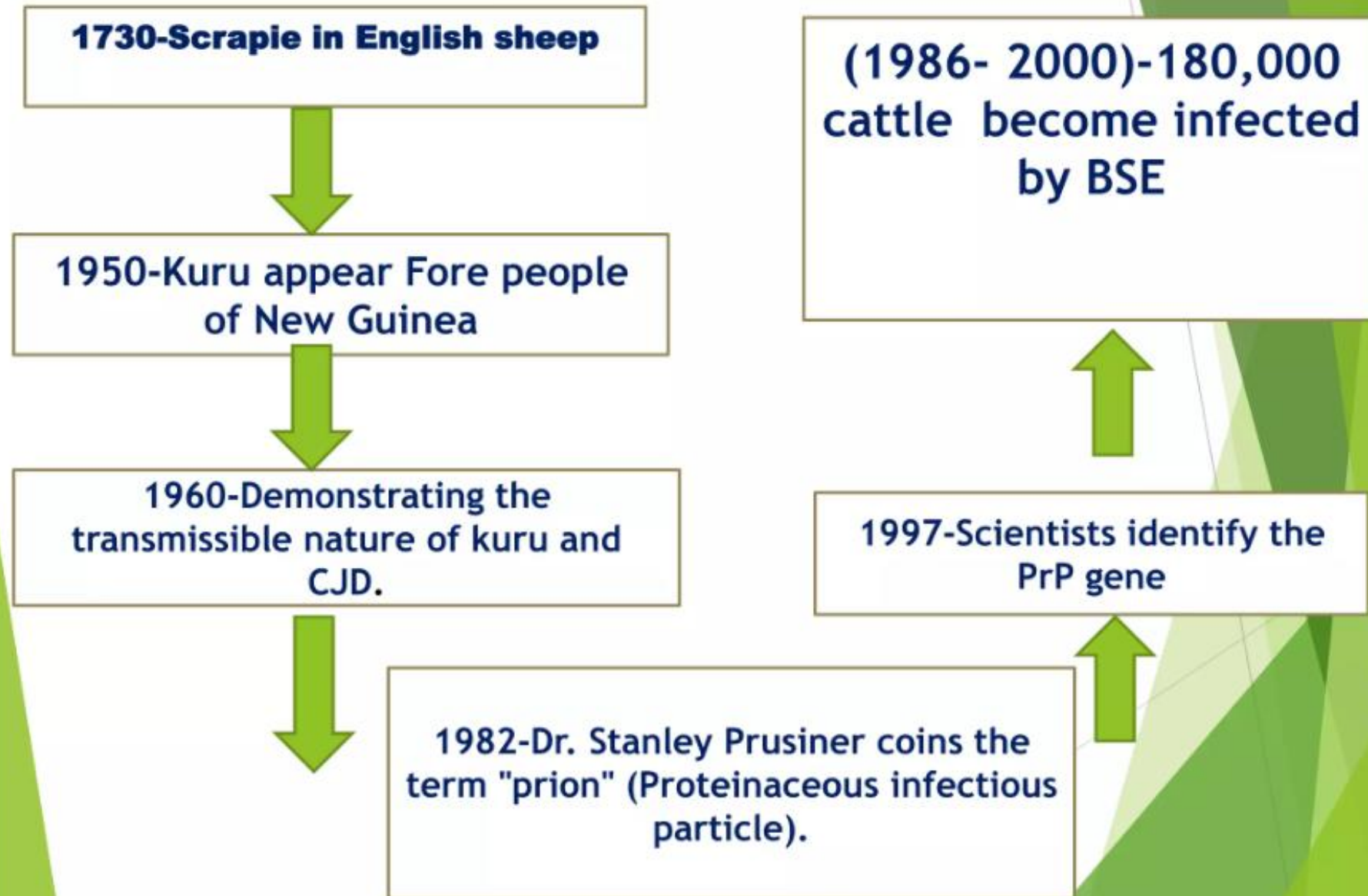
Prión je „vlastný“ proteín — imunitný systém ho nerozpozná ako cudzí antigén

Bez účinnej liečby

Ochorenie je vždy fatálne, neexistuje kauzálna terapia



THE HISTORY OF PRION



Etiológia — tri cesty vzniku prionózy



Sporadická forma

~85 % prípadov. Spontánna konformačná zmena PrPC → PrPSc bez známej príčiny



Familiárna / genetická forma

~15 % prípadov. Mutácia génu *PRNP* (napr. E200K, D178N) zvyšuje náchylnosť na misfolding

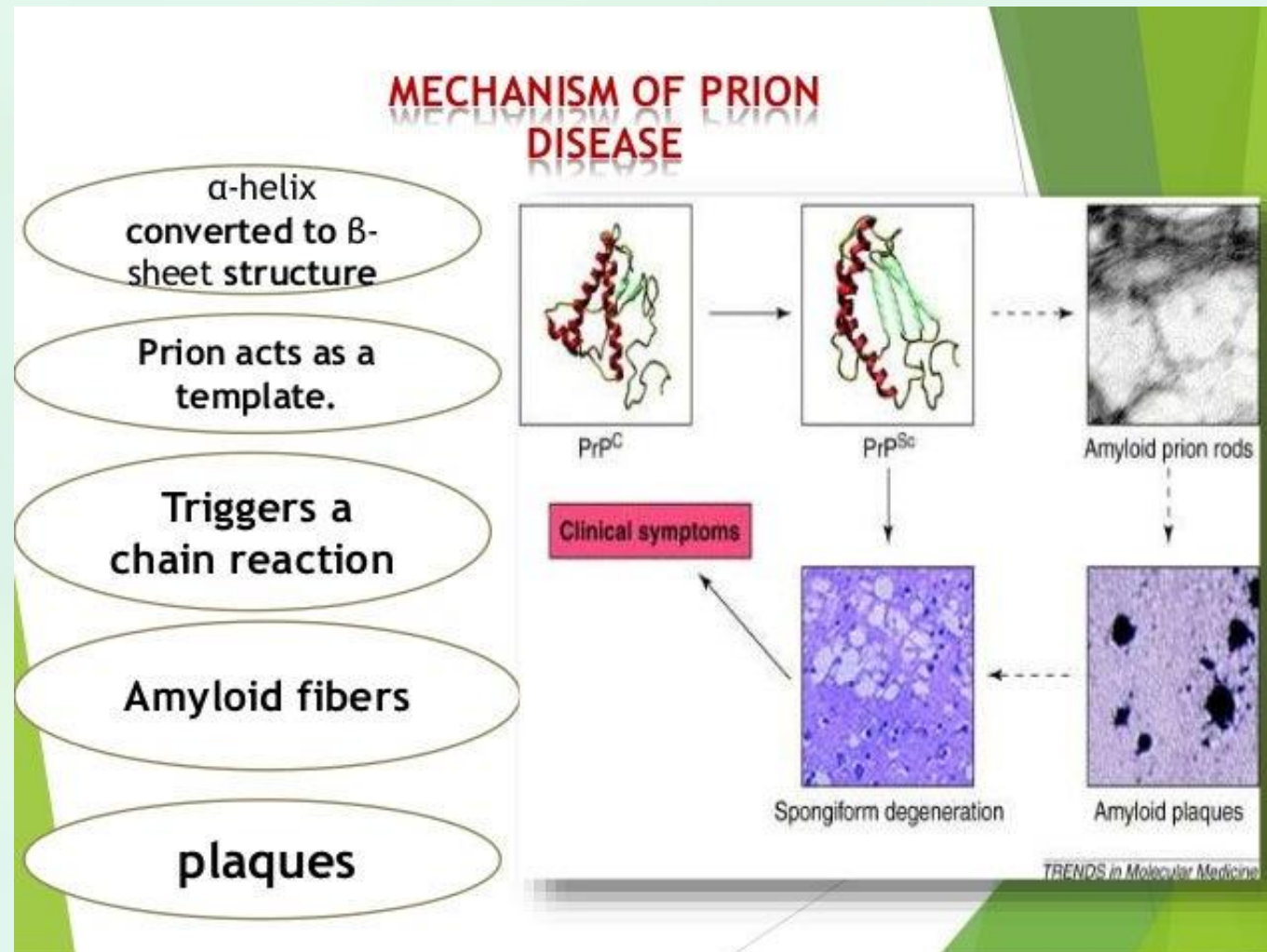


Získaná / iatrogénna forma

<1 % prípadov. Prenos kontaminovanými transplantátmi, nástrojmi, potravinami (vCJD) alebo rituálmi (Kuru)

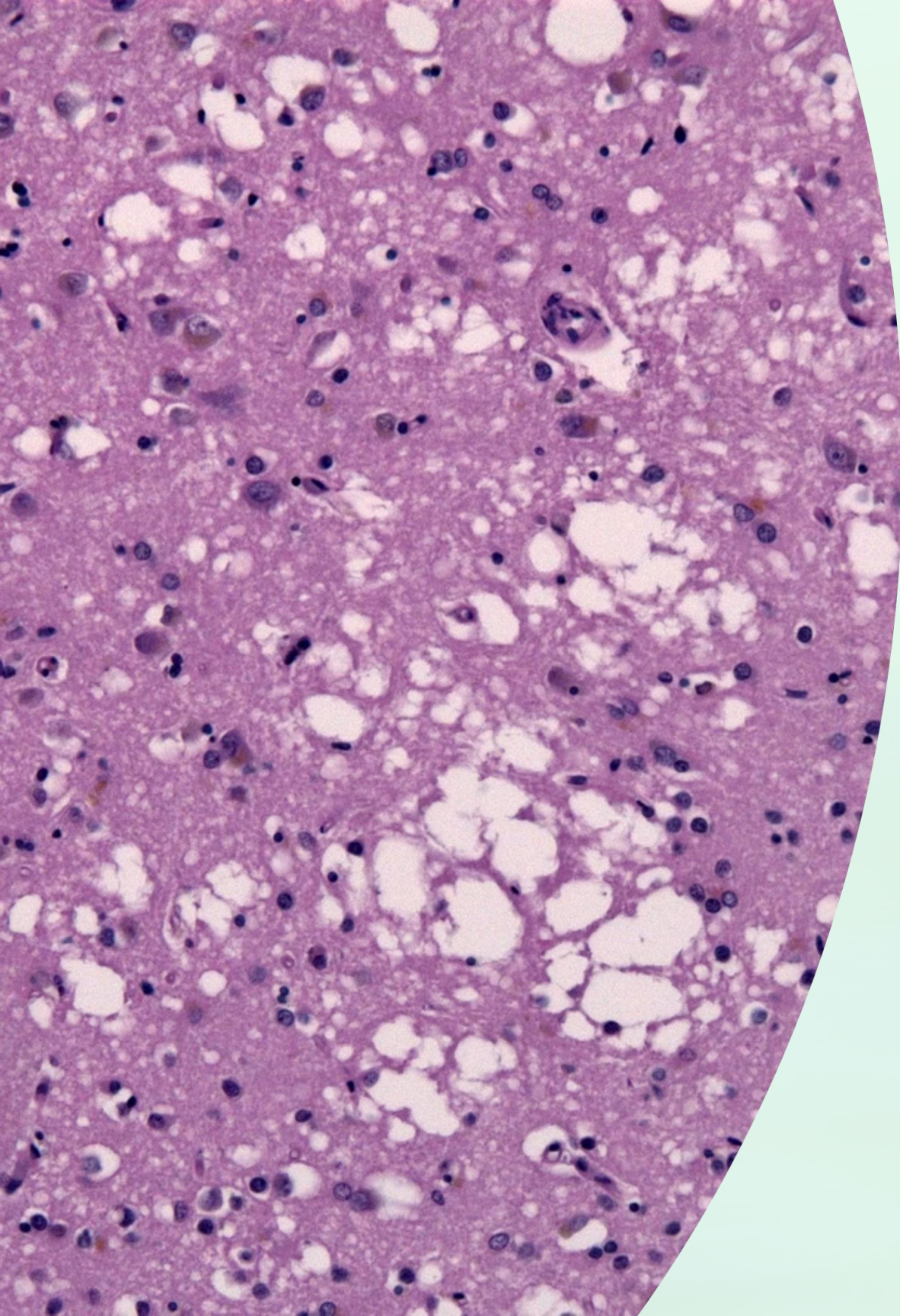
📌 Sporadické formy dominujú, no iatrogénne prípady majú zásadný preventívny a medicínsko-právny význam.

Patogenéza — molekulárny mechanizmus



Zdroj: [Prion disease](#) | PPTX

Kľúčový princíp: PrP^{Sc} funguje ako molekulárna šablóna — prekonvertuje normálne PrP^C na patologickú izoformu. Tento autokatalytický proces vedie k exponenciálnemu hromadeniu agregátov v CNS.



Histopatológia mozgu pri prionózach

Ľubovníkovec ovčí

Charakteristické vakuoly v neuropile — „hubovitý" vzhľad mozgového tkaniva pri HE farbení

Strata neurónov

Apoptóza a nekróza neurónov bez zápalovej infiltrácie — zápal chýba!

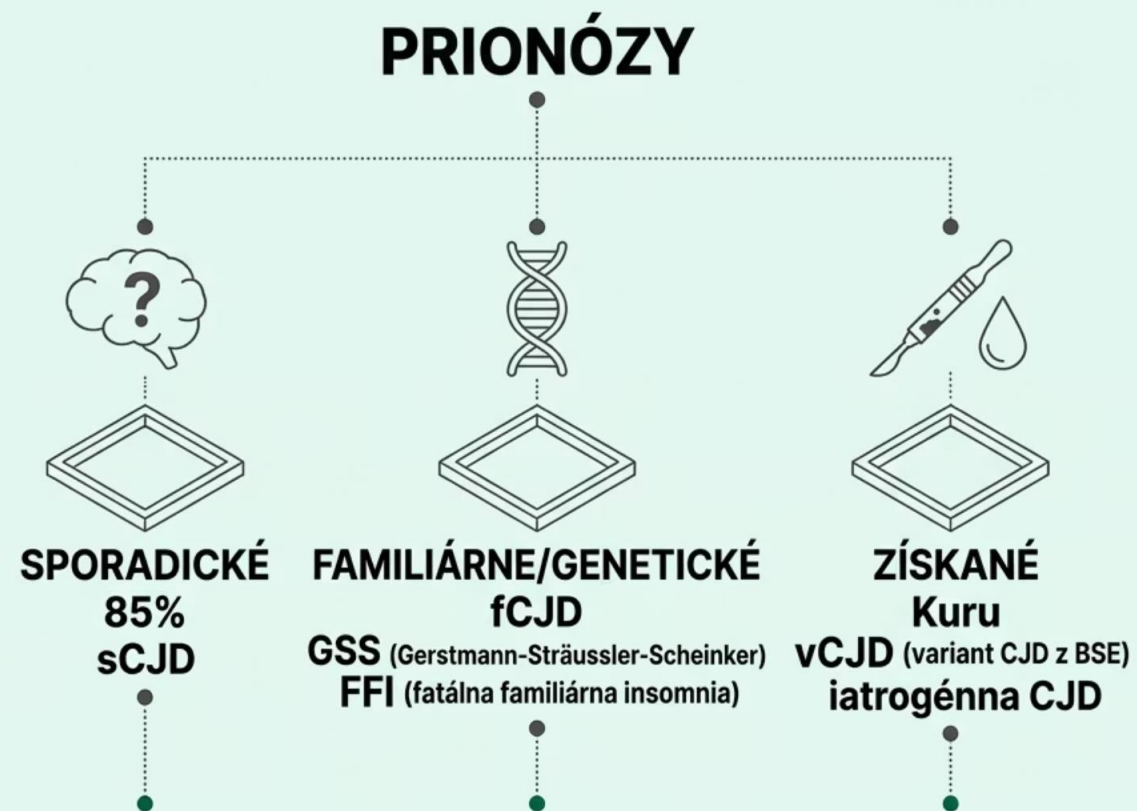
Astrogliaza

Reaktívna proliferácia astrocytov ako odpoveď na neuronálne poškodenie

Amyloidové plaky

Depozity PrPSc — PAS pozitívne, rezistentné na proteinázu K

HŮVĚRNOSTI? NĚJNO OXŮ



Najdôležitejšie formy

- sCJD — najčastejšia, sporadická, rýchlo progredujúca demencia
- vCJD — variant, mladší pacienti, spojený s konzumáciou BSE-infikovaného hovädzieho mäsa
- FFI — fatálna insomnia, mutácia D178N génu PRNP
- Kuru — rituálny kanibalizmus, kmeň Fore, Papua Nová Guinea
- GSS — cerebelárna ataxia, dlhší priebeh



Creutzfeldt-Jakobova choroba (sCJD) (sCJD) — symptomatológia

1

Prodromálna fáza

Únava, depresia, úzkosť, poruchy spánku, bolesti hlavy — mesiace pred neurologickým nástupom

2

Ľahká ataxická forma

Cerebelárna ataxia, zraková porucha, myoklonus, kognitívny úpadok

3

Rozvinutá demencia

Rýchlo progredujúca demencia, akinetický mutizmus, pyramídové a extrapyramídové príznaky

4

Terminálna fáza

Kóma, smrť — priemer prežitia 4–6 mesiacov od začiatku príznakov

ΓΑΝΥΘΑΡΟΜΟΪΩΪΧΡ

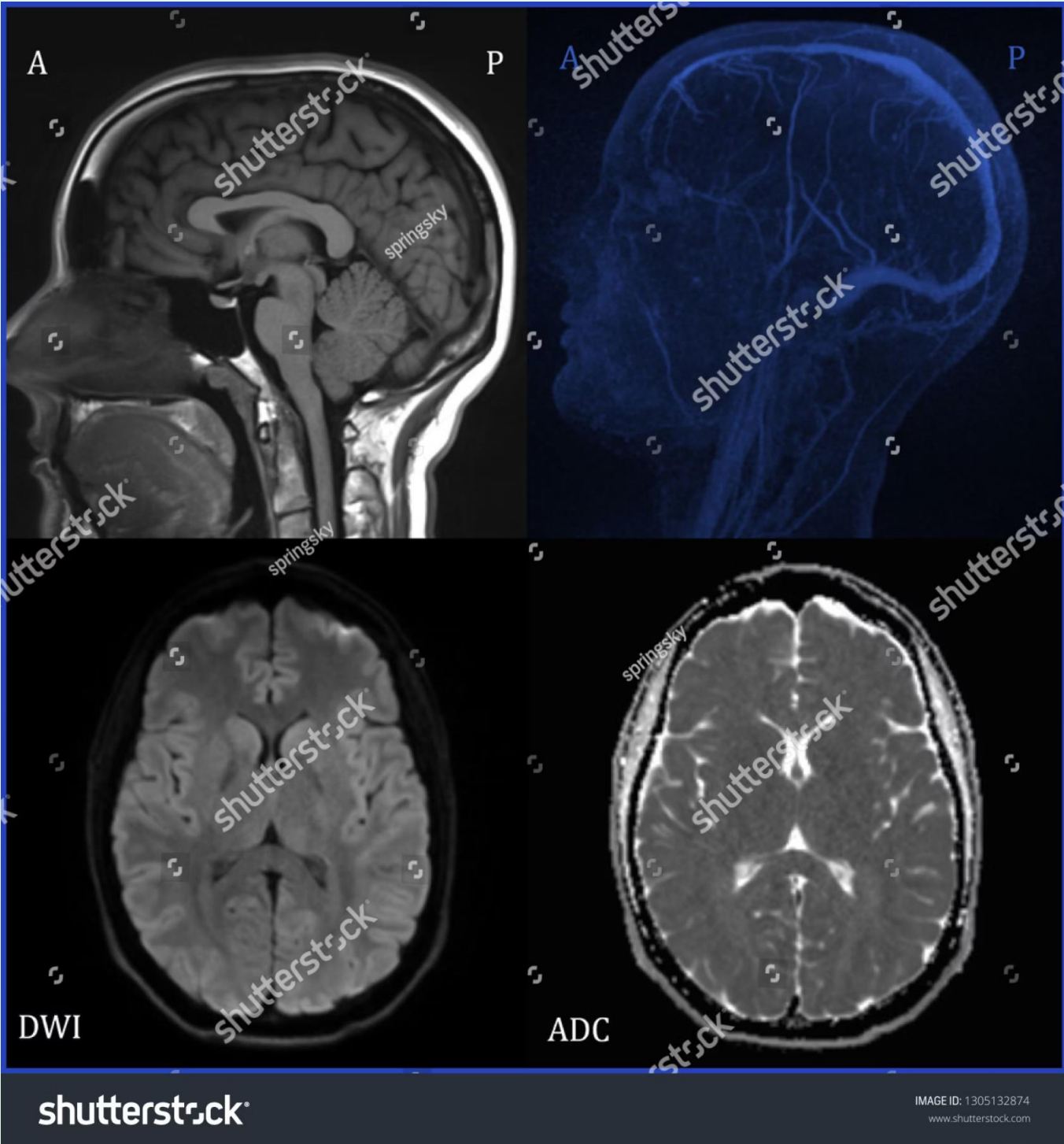
- 1

EEG
Periodické synchronné výboje (PSDs) — charakteristické pre sCJD
- 2

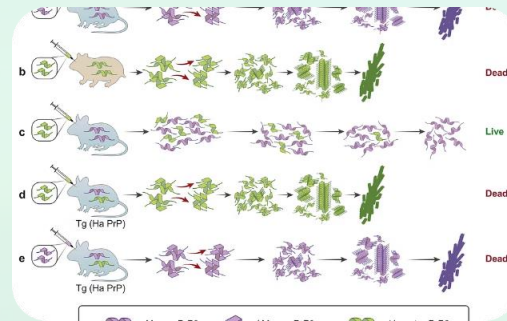
MRI mozgu
DWI sekvencia — kortikálny „ribboning“, hyperintenzity bazálnych ganglií
- 3

RT-QuIC
Proteín 14-3-3, RT-QuIC test — vysoko senzitívny a špecifický biomarker
- 4

Bioptická verifikácia
Definitívna diagnóza: histopatológia mozgu post mortem, imunohistochemia PrPSc



Zvieracie prionózy — zoonózy a ich ľudský dopad



BSE — Bovine Spongiform Encephalopathy

„Choroba šialených kráv" (UK, 80. roky).
Kontaminované krmné zmesi. Spojená s
vCJD u ľudí.

Prionové choroby

Historicky prvá prionóza (18. stor.). Ataxia,
pruritus, chudnutie. Neprenáša sa na
človeka.



CWD — Chronic Wasting Disease

Jeleňovité zvieratá (Severná Amerika).
Rastúca prevalencia — monitorovaná ako
potenciálna hrozba pre ľudí.

Fatálna familiárna insomnia (FFI) a Kuru

Fatálna familiárna insomnia (FFI)

Mutácia D178N génu PRNP. Selektívne postihnutie thalamu.
AD typ dedičnosti.

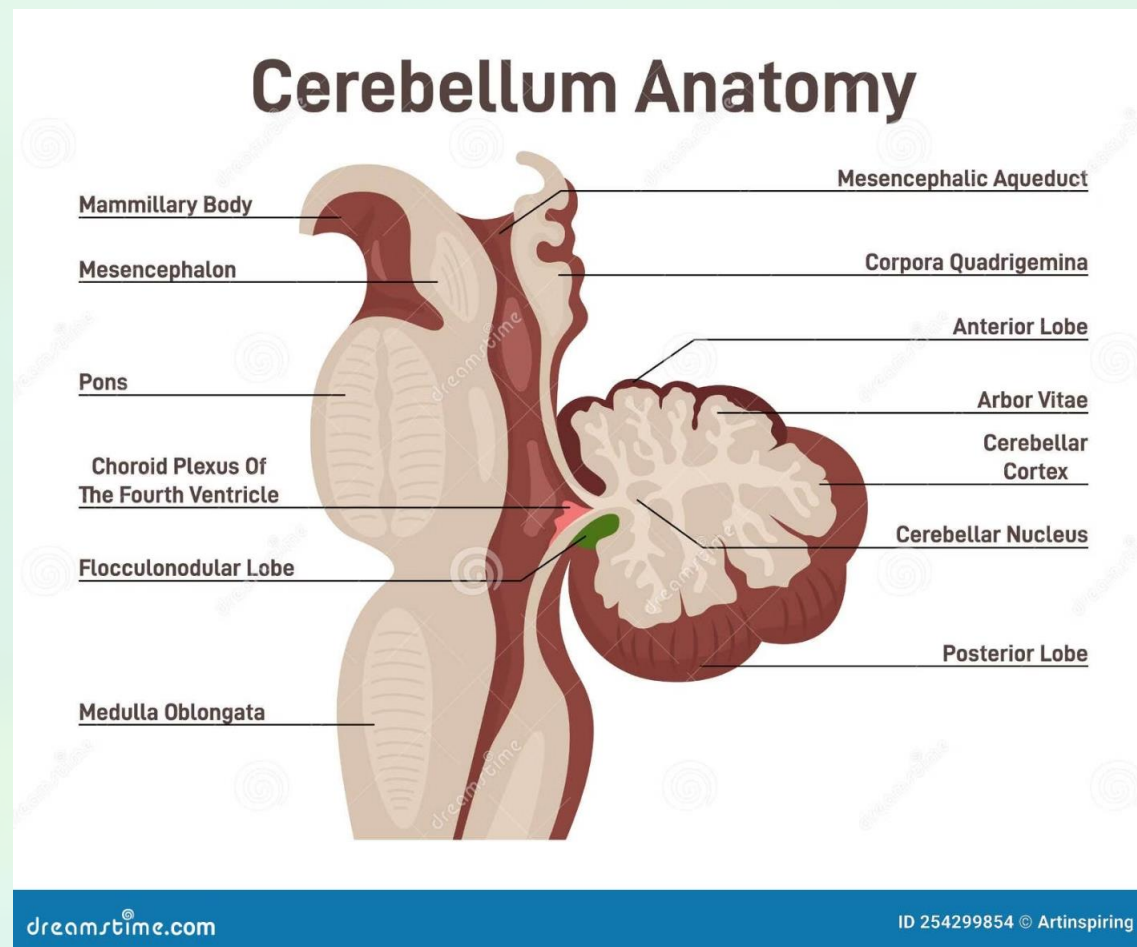
- Neliečiteľná insomnia → totálna nespavosť
- Missence GAC-to-AAC mutácia
- Autonómna dysregulácia (hyperhidróza, hypertermia)
- Demencia, ataxia, myoklonus
- Smrť do 7–36 mesiacov

Кору

Epidémia u kmeňa Fore (Papua Nová Guinea). Prenos
rituálnym kanibalizmom — konzumácia mozgu zosnulých.

- Cerebelárna ataxia → strach z chôdze
- „Smejúca sa smrť“ — patologický smiech
- Smrť do 3–24 mesiacov
- Po zákaze kanibalizmu vymiznutie epidémie

Gerstmann-Sträussler-Scheinkerova choroba (GSS)



Klinický obraz

Vzácná autozomálne dominantná prionóza (mutácia P102L a iné v géne PRNP). Začiatok v 4.–5. dekáde.

- Cerebelárna ataxia — dominantný príznak, porucha chôdze a koordinácie
- Demencia — nastupuje neskôr v priebehu ochorenia
- Dysartria, dysfagia — bulbárne príznaky v pokročilom štádiu
- Prežitie 2–10 rokov — dlhší priebeh ako pri CJD

Video: Mechanizmus prionóz — animácia

Nasledujúce video vysvetľuje molekulárny mechanizmus konverzie PrPC → PrPSc a patogenézu prionóz na animovanom modeli.

 Pozrieť: Prion Disease Mechanism (YouTube)

 Pozrieť: What are Prions? (Kurzgesagt)

 Odporúčané sledovanie pred prednáškou alebo seminárnym cvičením. Videá sú v anglickom jazyku s dostupnými titulkami.

Kľúčový bod 1

PrPSc funguje ako šablóna — „nakazí“ normálne molekuly PrPC autokatalyticky

Kľúčový bod 2

Bez nukleovej kyseliny — prión je čisto proteínový infekčný agens (Prusiner, Nobel 1997)

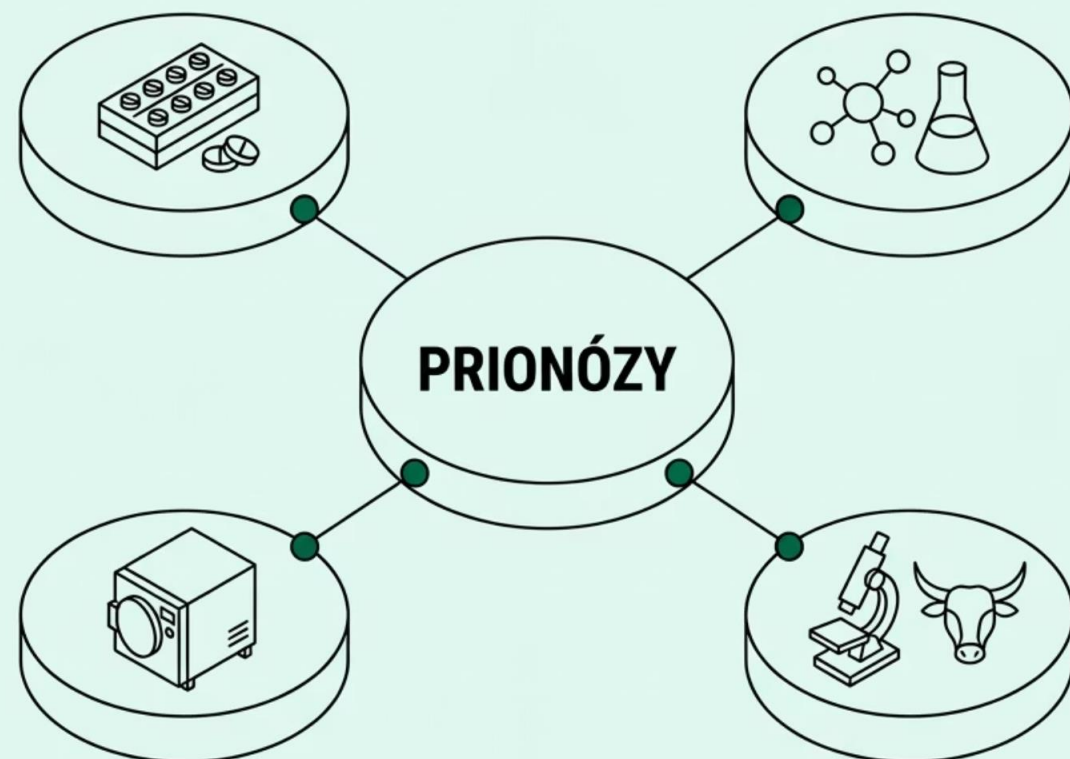
Kľúčový bod 3

Agregácia → amyloidové fibrily → spongiformná degenerácia CNS

Terapia a prevencia — súčasný stav

SYMPTOMATICKÁ LIEČBA:
Antikonvulzíva,
Sedatíva, Analgézia

EXPERIMENTÁLNA LIEČBA:
Pentosán polysulfát,
Doxycyklín, Protilátky



PREVENCIA:
Sterilizácia nástrojov

PREVENCIA:
Darcovstvo a BSE
Skríning

Dekontaminácia nástrojov

Prióny sú odolné voči bežnej sterilizácii. Odporúčané postupy WHO:

- Autoklákovanie pri 134 °C / 18 min (porous load)
- 1M NaOH (1 hodina) + autoklákovanie
- Hypochlorit sodný (20 000 ppm) / 1 hodina
- Jednorazové nástroje pri vysokorizikových výkonoch

❑ Žiadna dostupná liečba nevylieči prionovú chorobu — prevencia a správna sterilizácia sú jediné účinné nástroje.

Prionózy a infekčné riziko v zubnej praxi

Sliznica ústnej dutiny, slinné žľazy a lymfatické tkanivo tonzíl môžu obsahovať infekčné prióny u pacientov s prionózou, a to aj v presymptomatickom štádiu.



Sliny a sliznica

PrPSc detegovaný v slinných žľazách pri niektorých formách prionózy — riziko kontaminácie nástrojov



Chirurgické výkony

Extrakcie, implantáty, parodontálne výkony — kontakt s kostným tkanivom a krvou zvyšuje riziko



Iatrogénny prenos

Kontaminované endodontické nástroje, frézy a retraktory môžu preniesť prióny na ďalšieho pacienta



Preventívne opatrenia v stomatológii



Odporúčania WHO a ESCMID

- Anamnestický skríning — neurodegeneratívne ochorenia v rodine, transplantácie, pobyt v endemickej oblasti
- Separácia nástrojov — quaranténne skladovanie pri podozrení
- Jednorazové rotačné nástroje — endodontická liečba u rizikových pacientov
- Ochranné pomôcky — dvojité rukavice, štít, plášť

☐ Zubný lekár môže byť jedným z prvých klinickej, ktorý zachytí neurologické príznaky — dôležitá je včasná konzultácia s neurológom.

Štatistické údaje a epidemiológia

1–2

Prípadov / milión / rok

Globálna incidencia sCJD — vzáčne, ale sledované ochorenie

~230

Prípadov vCJD celkovo

Väčšina vo Veľkej Británii, spojená s BSE epidémiou 80.–90. rokov

~2500

Kuru obetí

Zaznamenaných prípadov v komunite kmeňa Fore od 50. rokov

100%

Letalita

Všetky prionózy sú nevy liečiteľné a vždy fatálne

