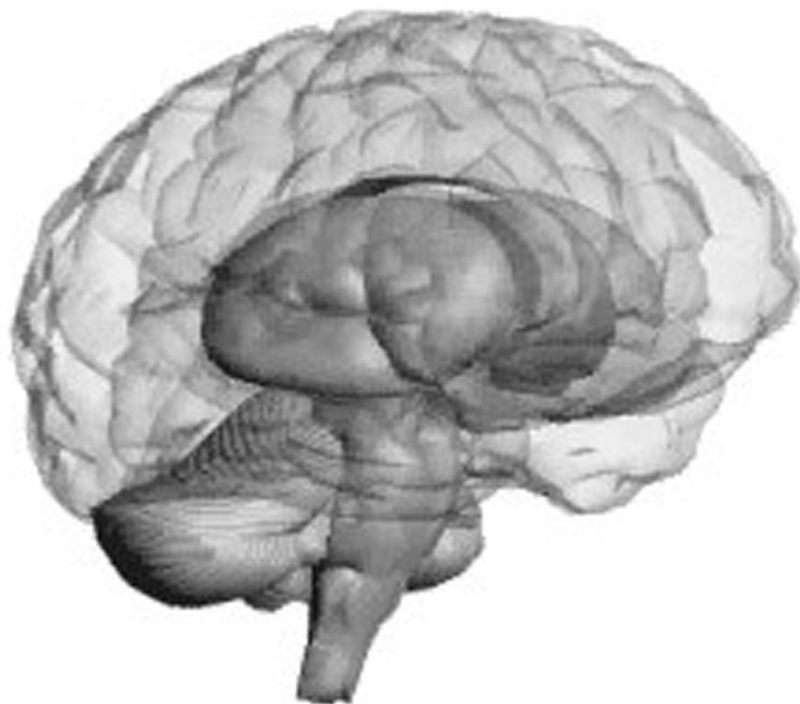


# TOURETTEŮV SYNDROM



Jako seminární práci z biologie ve školním roce 1998/1999 vypracoval:  
**Ondřej Fiala**, 4.E, Gymnázium Arabská





*Gilles de la Tourette*

# 1. Obsah

<b>1. Obsah</b> .....	4
<b>2. Úvod</b> .....	5
<b>3. Základní charakteristika Touretteova syndromu</b> .....	6
<b>4. Historický vývoj</b> .....	7
<b>5. Zobrazovací metody jako východisko k dalšímu zkoumání</b> .....	8
5.1 Pozitronová emisní tomografie - PET .....	9
5.2 Magnetická rezonance - MR .....	12
5.3 Magnetická rezonanční spektroskopie - MRS .....	13
5.4 Magnetoencefalografie - MEG.....	13
5.5 Mapování funkcí mozku elektroencefalografií .....	13
<b>6. Zobrazovací techniky a TS</b> .....	14
<b>7. Touretteův syndrom a poruchy chování</b> .....	15
7.1 Porucha pozornosti s hyperaktivitou - ADHD .....	16
7.2 Obsedantně nutkavá porucha - OCD .....	17
<b>8. Tiky a jejich klasifikace</b> .....	19
<b>9. Příznaky a průběh nemoci</b> .....	22
9.1 Diagnóza.....	22
9.2 Hybné a zvukové příznaky TS .....	22
9.3 Poruchy chování a TS .....	24
<b>10. Patofyziologie</b> .....	26
<b>11. Genetické faktory v TS</b> .....	27
11.1 Východisko pro výzkum souvislosti TS a vlivu genetického defektu .....	27
11.2 Genetika a TS .....	28
11.3 Interakce mezi geny a prostředím .....	29
<b>12. Epidemiologie</b> .....	31
<b>13. Touretteův syndrom a kreativita</b> .....	33
<b>14. Léčba</b> .....	35
<b>15. Touretteův syndrom očima pacienta</b> .....	38
15.1 Konkrétní podoba vývoje nemoci .....	38
15.2 Pravděpodobné příčiny nemoci .....	40
15.3 Tiky a jejich průběh.....	41
15.4 Vnější faktory, které ovlivňují tikové projevy .....	42
15.5 Projevy poruch chování.....	43
15.6 Touretteův syndrom a okolí .....	45
<b>16. Závěr</b> .....	46
<b>17. Literatura</b> .....	47
<b>Přílohy</b> .....	54
Slovníček základních pojmů .....	55
Přehled mediátorů .....	57

## 2. Úvod

Tato práce pojednává o problematice onemocnění zvaného *Touretteův syndrom (TS)*. Proč jsem se rozhodl psát právě o něm? Mám k tomu hned tři důvody.

Za prvé proto, že tato porucha je nesmírně zajímavá a její studium umožňuje pochopit lépe vztah lidského mozku k projevům chování. Je zde spousta neobjasněných otázek, které dávají široký prostor pro další výzkum.

Za druhé kvůli tomu, že v obecném podvědomí lidí zůstává *Touretteův syndrom* stále onemocněním, kterým trpí víceméně blázni. Lidé často přistupují k jedincům s *TS* nedůvěřivě a mají tendenci je vyřazovat z normální společnosti. To je dáno relativně nízkou informovaností o *TS* v naší republice. Je dobré si uvědomit, že rozdíl mezi duševní poruchou a třeba srdeční je pouze v tom, že jednou je stížena svalová hmota srdce, podruhé nervová tkáň. To zapříčiňuje i jejich rozdílné projevy. Ty by však neměly určovat vztah zdravých spoluobčanů k osobám trpícím daným onemocněním, jak tomu bohužel často bývá. V tomto ohledu je důležitá velká míra upřímného porozumění, tolerance a solidarity ostatních.

Třetím důvodem, proč jsem se rozhodl sestavit práci o *Touretteově syndromu* je fakt, že touto poruchou trpím sám. I když jsou moje příznaky pouze mírné, mám s tímto postižením dostatek zkušeností. Myslím, že právě pohled na *TS* z hlediska pacienta by mohl být v mé práci přínosem.

Následující řádky si kladou za cíl ozřejmit veškerá známá fakta o *TS*, jenž jsou zpracována v rozumné šířce, obecně odpovídající úrovni, kterou by měla mít seminární práce ve čtvrtém ročníku střední školy. Doufám, že v dalším textu naleznete alespoň některé nové informace, které vám budou třeba později k užitku.

### 3. Základní charakteristika Touretteova syndromu (cit. 3)

*Gilles de la Touretteův Syndrom (TS)* je poměrně vzácný. Je typickým představitelem onemocnění, při němž se k nerozlišení proplétají *neurologické* a *psychologické (organické a funkční)* příznaky. *TS* je možné přiřadit na okraj poruch vyšších úrovní *hybnosti*. Je považován za příležitost ke studiu vztahu mozku a chování.

Pravděpodobně první popis onemocnění je v *Kladivu na čarodějnice (Malleus maleficarum)* z roku 1489. Příznaky byly považovány za diagnostické znaky posedlosti ďáblem.

*Klinickými* příznaky jsou mnohočetné *motorické tiky* a jeden nebo větší počet *tiků vokálních*, které se objevují několikrát denně v průběhu alespoň jednoho roku bez *remise* (dočasné úlevy, přestávky). Počet, četnost i *anatomické* umístění tiků, jejich složitost a tíže se v průběhu doby mění. Onemocnění začíná před 21. rokem života.

*Diferenciálně diagnosticky* je nutné vyloučit *intoxikace psychoaktivními* látkami, onemocnění mozku doprovázená poruchami *hybnosti*, jejichž představitelem je *Huntingtonova nemoc* nebo následky *virové encefalitidy*.<sup>(22)</sup>

V některých případech mohou tiky vést k sebepoškození. Obvykle se objevují *kolem sedmého roku věku*, vzácně dříve. Postihují obličej, krk i šíji, paže, trup i končetiny. Kromě *vokalizací* se u části nemocných projevuje *manýrismus*.

Pacienti se nutkavě dotýkají předmětů, nutkavě bijí do vlastního těla, opakují vlastní i cizí slova a věty, napodobují vlastní i cizí pohyby, jsou *koprolaličtí* (chorobné nutkání neslušně mluvit) a *kopropraktičtí* (analogicky - chorobné nutkání neslušně jednat), což se projevuje *obscénní gestikulací* nebo doteky vlastní i cizí genitální krajiny.

*TS* se vyskytuje u všech ras a ve všech kulturách. *Muži* jsou postiženi *tříkrát častěji* než *ženy*. Určení *prevalence* (převládání znaků) *TS* je obtížné, protože řada případů onemocnění se považuje za hraniční.<sup>(13)</sup>

Novější *neuropatologické* studie popisují poškození *tegmenta mesencefala*, *gyrus cinguli* jakož i *orbitální frontální kůry*.<sup>(23)</sup>

*Magnetická rezonance (MR)* prokazuje v porovnání s normálními jedinci zmenšení objemu *bazálních ganglií*. V sestavě *monozygotických* (jednovaječných) dvojčat měl poškozenější člen páru více zmenšený *nucleus caudatus* (ocasaté jádro) pravé *hemisféry*.<sup>(24-26)</sup>

Přesná příčina *TS* není dosud známa. *TS* se vysvětluje *hypersenzitivitou* (přecitlivělostí) *D2 receptorů*. Kromě *dopaminergního mechanismu* se na syndromu uplatňují i další *monoaminoergní mechanismy*. Otázka vlivu změn dalších *přenašečových soustav*, zvláště systému *endogenních opiátů* a systému *druhých poslů*, zůstává otevřená. V naprosté většině případů je *TS geneticky* podmíněn.<sup>(23-26)</sup> *Klinické projevy* genetického defektu se však mohou značně lišit mezi jednotlivými členy postižené rodiny a u každého pacienta mohou výrazně kolísat v čase. Mnoho případů *TS* proto dosud zůstává nerozpoznáno nebo nesprávně považováno za pouhé zlovyky, poruchy osobnosti a chování.

*TS* může souviset s mimořádnou tvořivostí. Uvádí se, že člověkem stíženým tímto syndromem byl s vysokou pravděpodobností např. *Samuel Johnson* (1709-1784, anglický spisovatel, básník, literární kritik a historik), *W. A. Mozart* (1756-1791, rakouský hudební skladatel, jedna z nejvýznamnějších osobností světové hudby) a další.<sup>(15,16)</sup>

#### **4. Historický vývoj** (volně podle 13,14,17)

První *historický pramen*, který popisuje typické příznaky *Touretteova syndromu* je příručka středověkých inkvizitorů jménem ***Kladivo na čarodějnice*** (*Maleus maleficarum*) z roku **1489**. Jsou zde vylíčeny charakteristické rysy tohoto onemocnění, jenž byly považovány za známku posedlosti ďáblem. Není známo, že by se jim někdo tak podrobně věnoval dalších čtyři sta let.

Jeden z dalších popisů, tentokrát již více fundovaný, pochází z **19. století** od francouzského neurologa ***Jeana-Marca Itarda***.<sup>(27)</sup> Jeho nešťastná pacientka, francouzská šlechtična *de Dampierre*, začala v sedmi letech trpět motorickými tiky a brzy nato se u ní objevily mimovolní hlasové projevy tvořené výkřiky a podivným pláčem. O pár let později se k těmto symptomům přidala *koprolalie*. Vzhledem k těmto problémům byla markýza nucena žít v ústraní, kde bezděčně nadávala až do své smrti ve věku 85 let.

V roce **1885**, asi padesát let po *Itardově* zmínce, další francouzský neurolog ***Gilles de la Tourette*** podrobně popsal skupinu devíti pacientů s podobnými příznaky, do níž zahrnul i stárnoucí markýzu, a vytvořil tak ucelenou *klinickou jednotku*.<sup>(28)</sup> ***Jean Martin Charcot***, jeden z předních evropských neurologů 19. století a učitel *Gilles de la Tourette* v *Salpêtrière*, spojil tento syndrom se jménem svého žáka, které nese až dodnes.

Po většinu **20. století** byl *Touretteův syndrom* považován za psychiatrickou poruchu vzhledem k tomu, že jeho projevy jsou vůlí potlačitelné, zhoršují se v důsledku stresu a mnohé z uvedených tiků jsou velmi bizarní. Tyto symptomy se skutečně staly námětem mnoha komentářů v psychoanalytické literatuře. V posledních dvaceti letech však byla odhalena řada biologických faktorů ovlivňujících průběh *Touretteova syndromu* včetně možnosti *farmakologického* ovlivnění a *dědičnosti* této poruchy, takže toto onemocnění bylo *nově klasifikováno* jako ***neurologická porucha hybnosti***. Ve skutečnosti se *Touretteův syndrom* výrazně projevuje jak ve sféře chování, tak i motoricky, a zasahuje tedy do oblasti *psychiatrie* i *neurologie*.

## **5. Zobrazovací metody jako východisko k dalšímu zkoumání** <sup>(cit. 3)</sup>

Mnohé klíčové poznatky, o něž se následující text opírá, vyplývají z výsledků moderních *zobrazovacích metod* <sup>(Obr. 3)</sup>, zejména *pozitronové emisní tomografie (PET)*, *(nukleární) magnetické rezonance (MR)* a její *funkční* podoby (*FMR*). Proto pokládám za nutné se s nimi před dalším výkladem blíže seznámit. Při určování výsledků získaných pomocí těchto metod je důležité mít na mysli řadu skutečností, na které se často zapomíná. Jejich opominutí by mohlo vést k mylným závěrům. <sup>(30-32)</sup>



## 5.1 Pozitronová emisní tomografie - PET

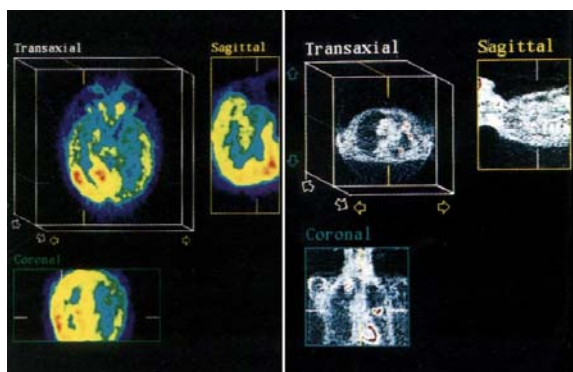
**Pozitronová emisní tomografie (PET)** <sup>(Obr. 1, 2)</sup> je *neinvazní* zobrazovací metoda používaná především v *neurologii, kardiologii a onkologii*. Umožňuje *kvantitativní měření metabolických funkcí a základních biochemických reakcí* v živém organismu, aniž by jej ovlivnila. Má velké prostorové rozlišení.

*Radiofarmakum* označované *izotopem emitujícím (vyzařujícím) pozitrony* je aplikováno pacientovi *nitrožilně* nebo *inhalací*. *Tomograf pozitronové emise* umožňuje sledovat *preparát* uvnitř těla. Nejčastěji se pracuje s izotopem *uhlíku*  $^{11}\text{C}$ ,  *dusíku*  $^{13}\text{N}$ ,  *kyslíku*  $^{15}\text{O}$  a *fluoru*  $^{18}\text{F}$  se *specifickými poločasy rozpadu*.<sup>(Tab. 1)</sup> Vyzařované *pozitrony* pronikají na vzdálenost 1 - 3 mm. Ve tkáni pak *anihilují s elektronem*. Výsledkem *anihilace* jsou dva *gamma fotony* se stejnou energií (511 keV) putující opačnými směry. *Detektory* umístěné kolem hlavy vyšetřovaného zachytí jejich *distribuci*. *Simultánní dopad gamma fotonů* do opačných detektorů se hodnotí jako *událost*. Z těchto událostí se vytvoří *mapa prostorového a časového rozložení jader*, která vyzářila *pozitrony*. Prostorová rozlišovací schopnost systému je kolem pěti milimetrů. *PET* vzhledem k neurologii nejčastěji měří poměry *perfuse* (prokrvení) mozku nebo *utilizaci glukózy*.<sup>(29)</sup>

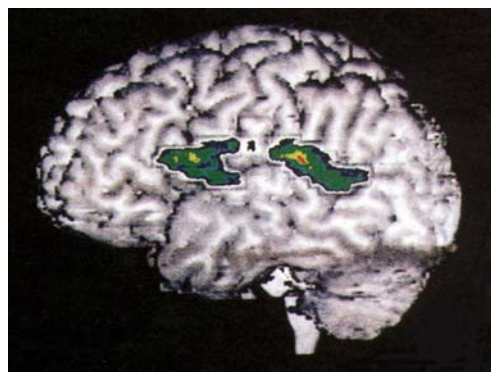
### Základní PET izotopy a nosiče

Izotop	Poločas rozpadu	Nosiče
$^{11}\text{C}$	20 min	mastné kyseliny, aminokyseliny
$^{13}\text{N}$	10 min	čpavek
$^{15}\text{O}$	2 min	voda
$^{18}\text{F}$	110 min	cukry, aminokyseliny

Tab. 1 (cit. 12)



**Obr. 1** Snímky PET se sestávají z 31 řezů a každý z nich obsahuje 128 x 128 elementů (pixelů). Posloupnost řezů umožňuje sledovat prostorové rozložení radiofarmak: *(vlevo)* absorpce fluorodesoxyglukózy označené fluorem  $^{18}\text{F}$  v mozku pacienta s hepatickou encefalopatií. Je patrný hypermetabolismus v korové oblasti pravé hemisféry související s epileptickým záchvatem. *(vpravo)* absorpce fluorodesoxyglukózy v těle pacienta s diagnózou nádoru hrtanu. Vyšetření bylo prováděno, aby se zjistil charakter neznámých uzlin v plicích, zjištěných při rentgenu hrudníku. Kromě fyziologického hypermetabolismu myokardu byla zaznamenána četná a oboustranná hypermetabolická ohniska v plicích. To svědčí o přítomnosti metastáz. Toto zjištění vedlo k rozhodnutí neprovádět zbytečný a bolestivý chirurgický zákrok. (cit. 12)



**Obr. 2** Aplikace PET v neurofyziologii: aktivované oblasti (barevné) v mozku při plnění krátkodobého úkolu zapamatování slov, např. když se snažíme zapamatovat si telefonní číslo. Aktivované oblasti byly pozorovány pomocí PET srovnáním cerebrálního prokrvení při zapamatování s referenčním stavem. Tyto části zahrnují *(vlevo)* Brocovu oblast a *(vpravo)* temporo-parietální spojení levé hemisféry. Aktivované oblasti jsou zobrazeny do MRI obrazu téhož subjektu (výzkum byl proveden v Ospedale San Raffaele, Miláno). (cit. 12)

Výklad výsledků *PET* vychází z následujících předpokladů <sup>(30)</sup>:

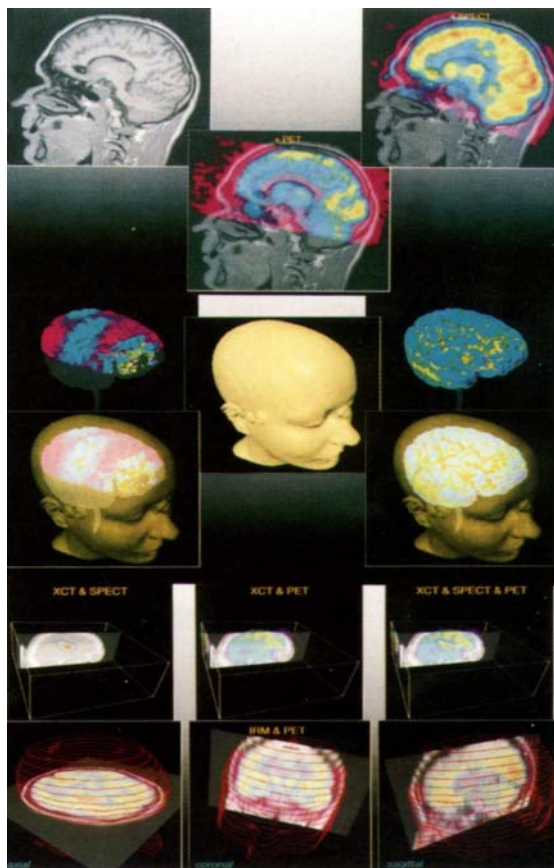
1. Měřené proměny *perfuse* odpovídají činnosti neuronů resp. jejich synapsí.
2. Z proměn mozkové činnosti je možné soudit na mozkovou stavbu. Výsledky však může ovlivnit *denní doba*, ve které se vyšetřuje, *léky*, *nikotin*, *únava* i *úzkost*.
3. Vzestup *perfuse* mozkem odpovídá *excitaci*. Problém je, že excitace některých částí mozku může být doprovázena *inhibicí* jeho jiných částí. Všechny špičky místní aktivity tedy musí odpovídat realizaci zkoumané funkce.
4. Vzestup *perfuse* (průtoku krve) mozkovou oblastí je mírou *neuronální aktivity*.
5. Vyšší vzestup *perfuse* mozkové oblasti odpovídá jejímu většímu podílu na *realizaci* úkolu. Tato zvýšená *neuronální aktivita* však může souviset s opakováním nějaké akce. *Neuronální aktivita* při řešení úlohy také klesá *habituací* (*zvykem*) a *učením*.
6. Vzestup podílu nějaké oblasti mozku na řešení úlohy je sledován vzestupem *perfuse* této oblasti. Problémem je, že optimální zpracování informace nemusí znamenat stejnou *neuronální aktivitu* v různých oblastech mozku. Ty mohou mít různě vysoký *práh synaptického převodu*. Relativně menší *perfuse* tudíž může odpovídat strukturám, které mají nižší *práh synaptického převodu*. Kromě toho není známo, zda hustota *vaskularizace (cév)* v mozku je konstantní.

7. Nepřítomnost změny *perfuse* znamená, že v činnosti mozku nedošlo ke změně. Vzestup a útlum *neuronální aktivity* některé oblasti se může vzájemně vyrušit. Ke změně *perfuse* tedy nedojde, přesto se oblast na řešení úlohy podílí. *PET* je metoda zkoumající vztah struktury a funkce, obecně mozku a vědomí. Při experimentu je nutné mít zcela přesnou představu o povaze zadávaného úkolu.

Několik laboratoří například zkoumalo mapování bolesti příkládáním horké a studené zkumavky na paži. Ve všech případech stoupla *perfuse* přední části *gyrus cinguli*. Bylo by však chybou soudit, že bolest je reprezentována právě v této oblasti. Za normálních okolností by každý jedinec paži odtáhl. Vyšetřovaní však byli instruováni, aby bez ohledu na nepříjemný pocit paži nepohybovali. Museli tedy věnovat pozornost tomu, aby se neuplatnil reflexní pohyb. Taková "protiakce" má jistě *neuronální základ*, jemuž se musí věnovat alespoň jedna mozková oblast. Je tudíž pravděpodobné, že zvýšená aktivita přední části *gyrus cinguli* od-

vidá potlačení *automatické reflexní reakce* na bolest.

8. Jádrem využití *PET* je tzv. *subtrakční metoda*. Spočívá v řešení podobných, ale kontrastujících následných úloh při nichž se užívá nejmenší možné množství proměnných. Příkladem může být *subtrakce* (odečtení) aktivity mozkové oblasti při řešení zrakové úlohy od aktivity stejné oblasti podmíněné jen pasivním zrakovým sledováním. Porovnání *perfuse*



**Obr. 3** Příklady multimodálních nebo multisenzorových aplikací: nádor zaznamenaný pouze MRI, MRI plus PET a MRI plus SPECT; iktální EEG s SPECT vnější kůry; transverzální, frontální a sagitální řezy zkoumanou oblastí s použitím různých multisenzorů. Všechny snímky byly pořízeny v ženevské univerzitní kantonální nemocnici. (cit. 12)

mozku teoreticky může identifikovat aktivaci těch oblastí, které mají vztah k operacím, jež dvě zkoumané úlohy odlišují.

*Subtrakční metoda* vychází z předpokladu, že je činnost mozku *sériová* a *hierarchická*, odvíjí se pouze z nižších úrovní zpracování k úrovním vyšším (nikoli zpětně nebo laterálně) a zahrnuje pouze *relevantní operace mozku*, nikoli operace jiné. Dalším předpokladem je, že účast dané oblasti na řešení úlohy je dána principem *vše nebo nic*.

Soudobý výklad výsledků *PET* příliš nebere v úvahu *empiricky* doložené, *modelové* představy mozku jako *paralelně distribuovaného, interaktivního systému* zpracování informace, v němž se uplatňují rozsáhlé *neuronální soubory*, které nejsou specializované na jeden druh informace a jejichž činnost není ani *hierarchická* ani *modulární*.

9. Je dlužno mít rovněž na mysli, že *PET* je mírou *časově integrované neuronální činnosti*. *Perfuze* se měří průběžně, *koincidence* (prostorové a časové shody) dopadlých fotonů se sčítají po celou dobu měření (40-70 sec). V mozku se při tom mohou odehrávat jak *relevantní* (významné, podstatné) tak *irelevantní* (nevýznamné, nepodstatné) operace. Takto nízké rozlišování v čase nedovoluje zjistit změny v *synchronizaci neuronální aktivity*. Jestliže by *kognitivní proces* byl podmíněn jen změnou *synchronizace* činnosti *neuronálních oblastí*, aniž by při tom došlo k absolutní změně jejich činnosti, *PET* tuto změnu nerozliší, přestože se oblast na řešení úlohy výrazně podílí.

10. Nálezy *PET* jsou podmíněny druhem užitých kontrolních úloh. Proměňují-li se kontrolní úlohy, proměňují se i výsledky *subtrakce* úloh zkoumaných. Výsledky *PET* jsou v tomto smyslu *relativní*, protože jsou funkcí jak operací podmiňujících řešení pokusné úlohy, tak operací podmiňujících řešení úlohy kontrolní.

## 5.2 Magnetická rezonance - MR

Princip *magnetické rezonance (MR, MRI)* spočívá v umístění vyšetřované osoby (nebo předmětu) do silného *homogenního magnetického pole*. V něm se atomy vyšetřovaného objektu uspořádají a dosáhnou *tepelné rovnováhy*. Vyšetřovaný objekt je tím *zmagnetizován*.<sup>(31)</sup> *Precese* (rotační pohyb atomů kolem volné osy, která opisuje plášť kužele) *jader vodíkových atomů (protonů)* vyšetřovaného jedince má v užitém magnetickém poli *charakteristickou frekvenci*. Fáze, neboli vzájemná orientace jednotlivých jader, je však náhodná. Poté se dosažená rovnováha poruší krátkým *radiofrekvenčním pulzem*. Tím se dosáhne *přechodné fázové koherence (souvislosti, spojitosti = stejné frekvence)*: rotující protony (vodíková jádra), které mají charakteristickou *precesi*, se vlivem *pulzu* na krátkou dobu uspořádají do vzájemné orientace. Po skončení *pulzu* se navrátí do předchozího stavu. Tuto proměnu je možné zachytit jako radiový signál. Tento radiový signál se převádí do vyobrazení.

*Magnetická rezonance* užívá dva základní *časové parametry: T1 a T2*.

*T1* je doba, po kterou se protony v daném magnetickém poli exponenciálně blíží *tepelné rovnováze*. V *biologických tkáních* se její rozsah pohybuje od desítek milisekund do sekund. Rozdíly v *T1* v různých tkáních jsou jedním ze základů *kontrastu* v klinické *MR*.

*T2* je doba, po kterou zaniká *signál MR* podmíněný *radiofrekvenčním pulzem*. Pohybuje se v rozsahu od několika milisekund do desítek milisekund.

*Funkční magnetická rezonance (fMR)* je v této době přibližně stará pět let. Slučuje výhody *MR* (metoda *není invazivní*, je levnější a relativně jednodušší než *PET*, nezatěžuje organismus radioaktivitou) s výhodami *PET* (jde o metodu zobrazující funkci mozku). Její *prostorová rozlišovací schopnost* je méně než *jednosekundová*.

Jedna z hypotéz vysvětluje rozlišování mírou *oxygenace venózní (žilné) krve*. Jakmile totiž stoupne v nějakém místě *neuronální aktivita*, stoupne zde i *perfuze* krví. Spotřeba kyslíku se však nezvětšuje, *oxygenace venózní krve* je tudíž vyšší. To zvyšuje *intenzitu signálu*.

*Prostorovou rozlišovací schopnost funkční magnetické rezonance (fMR)* lze teoreticky přivést k mezi 0,1 mm, tedy do úrovně *korového modulu (neuronálního sloupce)* probíhajícího všemi vrstvami kůry od *piálního povrchu* k hranici kůry s bílou hmotou, tzv. *cortical column*). V praxi, ve zřetelné kůře, *fMR* rozlišuje velikost 1-2 mm. Metoda je velmi citlivá. Umožňuje rozlišit změny signálu u vyšetřovaného jedince *zatěžovaného rozličnými podněty* nebo *poznávacími úlohami*. Na rozdíl od *PET* při *fMR* není nutné za účelem dobrého rozlišování kombinovat *mozkové funkční mapy* většího z jedinců. *fMR* se tím vyhýbá nutnosti *transformovat souřadnice* jednotlivých mozků. Jde tedy o nedocenitelně individuální postup.

*fMR* podobně jako *PET* a pravděpodobně i *magnetická encefalografie (MEG)* a *elektroencefalografie (EEG)* lépe rozlišují velké aktivity malé oblasti mozku než malé aktivity velké mozkové oblasti. Z toho plyne riziko zkreslení výsledků.

Problémem *fMR* je síla *magnetického pole*. Poměr signálu k šumu, tedy *efektivnost* metody, stoupá se silou užitého magnetického pole. S ní však rychle roste i cena přístroje. Dalším omezením je nutnost zabránit pokud možno i nejmenším pohybům hlavy vyšetřovaného. Metodu nelze tedy užít u pacientů s *pacemakerem* a nositelů *kovových kloubních a kostních náhrad*.

### **5.3 Magnetická rezonanční spektroskopie - MRS**

*Nukleární magnetická rezonanční spektroskopie (MRS)* je nově vyvinutá technika, která dovoluje *neinvazivní* hodnocení *látkové výměny (metabolismu)* v mozku sledováním některých klíčových molekul. Je vhodná zejména pro *kvantitativní* hodnocení mechanismů oxidace mozku, diagnózu mozkové smrti, látkové výměny *lipidů*, dále pro mapování a hodnocení *neuronálních* poškození včetně proměn *membrán* a popis různých *encefalopatií* zejména *toxických, metabolických*, ale i *infekčních*. Metoda je zatím výzkumná, očekává se že v průběhu pěti let bude toto vyšetřování doplňovat standardní vyšetření *MR*.

Při klinických vyšetřeních se obvykle pracuje se signálem *protonu* (jádro vodíku)  $^1\text{H}$  a *fosforu*  $^{31}\text{P}$ , několik studií užilo signál *uhlíkový*  $^{13}\text{C}$ , který však znamená zátěž podanou dávkou *radioaktivního izotopu*.

*MRS* využívající signál protonu za obvyklých okolností rozlišuje objem 6-8 ml, který se blíží objemu hlavních *podkorových jader* - například *thalamu* nebo *striata*. Rozlišovací schopnost je možné zvýšit až na 1 ml prodloužením doby vyšetřování na 20-30 min. *MRS* využívající signál fosforu rozlišuje v *klinicky únosné době* vyšetřování objem přibližně 20 ml. <sup>(33)</sup>

### **5.4 Magnetoencefalografie - MEG**

S činností mozku souvisí *proměny jeho magnetického pole*. Ty je možné *neinvazně* snímat. V současnosti je k dispozici 122 kanálový *supravodivý kvantový interferenční přístroj (SQUID)* umožňující snímat proměny magnetického pole z celé vlasaté části hlavy. *Magnetoencefalografii (MEG)* se dá sledovat odpověď smyslových korových oblastí při proměnách smyslových podnětů, například mapovat činnost sítnice proměnami činnosti zrakové kůry nebo sledovat činnost sluchové kůry při zátěži různými druhy podnětů. Jinými možnostmi jsou *studium mechanismů pozornosti, paměti i plasticit mozkové kůry závislých například na smyslových vstupech*. Rozlišovací schopnost *MEG* je v čase *milisekundová*, horší je rozlišování prostorové, zejména v případě více než jednoho ložiska změn. *MEG* je jednou z technik, kterou je možné zkoumat *problém vazby (binding problem)*. <sup>(34)</sup>

### **5.5 Mapování funkcí mozku elektroencefalografií s vysokým stupněm rozlišování**

Základní výhodou *elektroencefalografie (EEG)* je milisekundová rozlišovací schopnost v čase. Klasická technologie *EEG* však nedosahuje takovou prostorovou rozlišovací schopnost, která by dovolovala určovat vztah mezi proměnami elektrické činnosti mozku a proměnami stavby a činnosti mozku rozlišitelné *PET* a *MR*. Současný technický vývoj tento problém překonává užitím většího počtu *elektrod* a *korelací (vzájemnou souvislostí, porovnáním) informace získané EEG s vyobrazením MR případně FRM po korekci zkreslení signálů EEG podmíněného jejich průchodem lebkou*. *Kombinací EEG s vysokým rozlišováním s MR* je možné docílit prostorové rozlišení v milimetrové úrovni a časové citlivosti na úrovni zlomků sekundy. <sup>(35)</sup>

*ERP, event-related potentials*, jsou změny *EEG* vázané na *senzorické, motorické nebo kognitivní události* a považují se za *elektrofyzilogické vyjádření dějů*, které při zpracování těchto událostí probíhají. U nás se obvykle označují jako *evokované* nebo *kognitivní potenciály*.

## **6. Zobrazovací techniky a TS** (cit. 13)

Díky studiím založeným na využití zobrazovacích metod *in vivo* (v živém organismu) byly odhaleny některé skutečnosti týkající se *neurobiologického substrátu TS*. Tyto studie se soustředily především na **bazální ganglia** a z jejich výsledků lze předběžně usuzovat na existenci drobných strukturních abnormalit v této oblasti. Tři skupiny pacientů s *TS* byly vyšetřeny metodou *magnetické rezonance (MR)* a výsledky těchto vyšetření byly *podrobeny morfometrické analýze*. U první skupiny, kterou tvořili jednotliví pacienti trpící *TS*, bylo prokázáno *zmenšení objemu bazálních ganglií* ve srovnání s normálními osobami.<sup>(25)</sup> Výsledky získané od druhé skupiny jednotlivých pacientů s *TS* byly méně jednoznačné.<sup>(26)</sup> V rámci 10 párů jednovaječných dvojčat bylo u dvojčat s těžším postižením pozornosti *statisticky významné 7 % zmenšení objemu pravého nucleus caudatus* proti dvojčatům s lehčím postižením. Výsledky studií zaměřených na skupinu pacientů, v nichž se vyskytovali jednotliví pacienti i dvojčata, svědčí o důslednějších odchylkách od *normální asymetrie mozkových komor a bazálních ganglií*.<sup>(25)</sup> Dvojčata *Anthony* a *Brian* (uvedená v kapitole 11.1) se navzájem odlišovala jak rozměry *nucleus caudatus*, tak i objemy *postranních komor* a jejich *asymetrií*. Vyšetření *PET* a *SPECT*, s jejichž pomocí lze hodnotit *neurochemické pochody* a funkce různých oblastí mozku, svědčí pro *změny aktivity v bazálních gangliích* a v *prefrontální kůře*, ovšem jednotlivé *nálezy se úplně neshodují*. Není pochyb o tom, že objasnění *anatomických a funkčních* změn charakteristických pro tuto poruchu bude vědce stát ještě mnoho práce.

## **7. Touretteův syndrom a poruchy chování**

*Touretteův syndrom* často doprovázejí některé *poruchy chování*, které s ním úzce souvisí. Jsou to především tyto dvě: *porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD)* a *obsedantně nutková porucha (OCD)*. Pro správné pochopení následujícího textu je tedy dobré se s nimi úžeji seznámit. Na konci této kapitoly jsou volně přidruženy dvě tabulky které, znázorňují vztah *poruch chování* (nejen *ADHD* a *OCD*) k onemocnění *bazálních ganglií* <sup>(Tab. 2)</sup> a jiných *anatomických částí mozku*. <sup>(Tab. 3)</sup>

## **7.1 Porucha pozornosti s hyperaktivitou - ADHD** (cit. 3)

**Porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD, attention deficit hyperactivity disorder)** se považuje za vývojovou poruchu, která je *chronická*, má výrazně *dědičné* a "*biologické*" pozadí, děti i dospívající poznamenává *negativně* a přibližně v polovině případů přechází do dospělosti.<sup>(36)</sup> Předchází často *epizodickou poruchu chování* a další podoby *chování asociálního*.

U dospělých s pozůstatky *ADHD* bylo zjištěno *snížení látkové výměny glukózy* v polovině ze šedesáti zkoumaných míst mozku, v mnohých případech *subkortikálně*.<sup>(37)</sup>

**Deset nejčastějších příznaků**, které doprovázejí *ADHD* jsou *hyperaktivita, poruchy vnímání a motoriky, emoční labilita, poruchy koordinace, poruchy pozornosti* (těkání, rozptýlitelnost a *perseverace* tj. chorobné opakování slov nebo pohybů), *impulzivita, poruchy paměti a myšlení, specifické poruchy učení* (čtení, psaní, počítání), *poruchy řeči a slyšení, nespecifické neurologické změny a odchylky EEG*.

Mnohočetnost postižených míst mozku nasvědčuje možnosti, že se jedná o poškození rozsáhlého systému, zahrnujícího *korové a subkortikální inhibiční mechanismy*. Tato domněnka by vysvětlovala *poruchy pozornosti, hyperaktivitu i impulzivitu*.

*MR* prokazuje, že u zdravých lidí je *pravý nucleus caudatus* sice o málo, nicméně *statisticky významně větší* než levý, a to ve všech věkových skupinách. Vyšetření mozku padesáti mužů s *ADHD* ve věku 6-19 let dokázalo "*symetrizaci*" *pravého nucleus caudatus*, jehož objem je vůči zdravým lidem menší a rozdíl velikosti vůči levému přestává být statisticky významný. Kromě toho mají chlapci s *ADHD* celkový objem mozku o 5% menší než chlapci zdraví. U zdravých chlapců objem *nucleus caudatus* s věkem významně klesá (o 13%). Tento pokles u chlapců s *ADHD* nebyl zaznamenán. Zmenšení objemu celého mozku není u chlapců s *ADHD* ve *statistické závislosti* na objemu *nucleus caudatus* ani na jeho *symetrizaci*.<sup>(38)</sup>

S ohledem na tento nález by bylo možné vysvětlovat *ADHD* jako druh *dysfunkce pravé hemisféry* v souvislosti s porušením *systému orientované pozornosti, systému záměru resp. kortiko-striatio-thalamického obvodu dorzolaterálního a orbitofrontálního*.

Citované nálezy jsou v rozporu s výsledkem vyšetření 11 pacientů s *ADHD* a 11 kontrol, které dokazuje, že osm z jedenácti vyšetřených zdravých dětí mělo větší *levou* než *pravou caput nucleus caudatus*, zatímco u osmi z jedenácti pacientů tomu bylo opačně. Malý počet členů skupiny a velký rozptyl hodnot výsledků v této sestavě však nasvědčují možnosti omylu.<sup>(39)</sup>

*Genetická zátěž* se uvádí u čtvrtiny pacientů s *ADHD*.<sup>(40)</sup>

*Konglomerát nepříznivých rodinných vztahů* (těžký nesoulad manželství, nízká socioekonomická úroveň, příliš početná rodina, kriminalita rodičů, duševní onemocnění matky, umístění dítěte do náhradní péče) jsou *rizikovým faktorem*.<sup>(41)</sup>



## 7.2 Obsedantně nutková porucha - OCD (cit. 3)

**Obsedantně - nutková porucha (OCD, Obsessive-compulsive disorder)** byla považována za poruchu *funkční*. V posledních letech se však hromadí poznatky, na jejichž základě je možné poruchu uvést do souvislosti s *dysfunkcí* vymezených *neuronálních systémů*.

U řady jedinců, kteří touto poruchou trpí, jsou prokazatelné rozmanité mírné *neurologické příznaky*. A opačně - řadu onemocnění, považovaných za neurologická, mohou doprovázet obsedantně nutkové příznaky. Příkladem je *postencefalitický parkinsonismus*, *Huntingtonova nemoc*, poškození *neostriata*, *globus pallidus*, **Touretteův syndrom** anebo poškození *čelních laloků*.<sup>(42)</sup>

Pro *OCD* je typické (jak již plyne z názvu) *obsedantní* a *nutkové (kompulzivní)* chování.

**Obsese** jsou charakterizovány jako *intenzivní vtíravé myšlenky* (např. nepřiměřený zájem o vyměšování, neopodstatněné obavy, potřeba přesnosti, souměrnosti a pořádku, nadměrné náboženské zájmy, zvrhlé sexuální myšlenky) a *vtíravá slova, věty* nebo *hudba*.

**Kompulze (nutkové jednání)** často vychází ze *subjektivního* nucení opakovat nesmyslné a *iracionální rituály* jako neustálé ověřování, počítání, čištění, mytí, ohmatávání, čichání, uschovávání a přerovnávání věcí.

Vyšetřování *jednofotonovou emisní tomografií (SPECT)* prokazuje u pacientů s touto poruchou - v porovnání s lidmi zdravými - zvýšený obrat vazebné látky značené *techneciem (Tc)* ve vnitřních oblastech *čelních laloků* a *cingulární kůře*, dále *kůře orbitofrontální, dorsální parietální kůře* a zadních částech *frontální kůry* vlevo. V *caput nucleus caudati* byl obrat této látky oboustranně snížen.<sup>(43,44)</sup>

Část těchto nálezů byla zjištěna i pěti studii, které při zkoumání vztahu mozku a *OCD* využily techniku *pozitronové emisní tomografie (PET)*.<sup>(45)</sup>

Čtyři z nich zjistily zvýšenou aktivitu *orbitální kůry* buď levé nebo oboustranné, jedna zvýšenou *prefrontální* aktivitu vlevo, další sníženou aktivitu *latetální prefrontální kůry*, jedna zvýšenou aktivitu levé *kůry cingulární*. Další dvě, při nichž bylo toto měření prováděno, nezjistily rozdíl aktivity *cingulární kůry* vůči *kontrolám*. Jedna nezjistila vůči *kontrolám* ani rozdíl v *aktivitě orbitální resp. prefrontální kůry*.

Další *PET* studie provedená  $H_2^{15}O$  u čtyř pacientů s *OCD* dokázala u skupiny jako celku *pozitivní korelaci (vzájemnou závislost)* mezi *intenzitou příznaků* a *regionální perfuzí mozku* v pravém dolním čelním závitě, *nucleus caudatus*, *putamen*, *thalamu*, levém *hipokampu* a zadní části *gyrus cinguli*.

*Negativní korelaci* dokázalo toto vyšetření mezi *intenzitou příznaků* a *aktivitou pravého horního čelního závitě*, jakož i *aktivitou kůry* na hranicích *spánkového* a *temenního laloku* pravé hemisféry.

Je možné, že aktivita *orbitofrontální kůry*, *neostriata*, *g. pallidus* a *thalamu* může mít vztah k *nutkavým pohybům*, zatímco aktivita *hipokampu* a *zadní cingulární kůry* může mít vztah k *úzkosti*, která je doprovází.<sup>(42)</sup>

Léčení *OCD inhibitory obratu (re-uptake) serotoninu*, které vede k zlepšení klinických příznaků, se vyznačuje poklesem *metabolické aktivity cingulární kůry* oboustranně měřeném *PET*. Zlepšení klinických příznaků je poklesu aktivity těchto korových oblastí úměrné. I z této *klinicko-farmakologické studie* plyne vztah *OCD* k *dysfunkci cingulo-striato-palido-thalamického obvodu*.<sup>(46)</sup>

*Počítačová tomografie (CT)* i některá vyšetření *magnetickou rezonancí (MR)* dokládají při *OCD* zmenšený objem *nucleus caudatus*.<sup>(47,48)</sup> Jiné *MR* vyšetření vztah mezi touto poruchou a rozlišitelnými změnami v mozkových funkčních systémech nezjišťují.<sup>(49)</sup>

Kromě obecných problémů, spjatých s výkladem výsledků získaných zobrazovacími metodami mozku, je nutné mít na mysli zejména možnost, že vzestup činnosti některých oblastí je výrazem *kompenzace* danou metodou nerozlišeného poklesu činnosti oblastí jiných.

<b><u>Choroba</u></b>	<b><u>Změna osobnosti</u></b>	<b><u>Manie</u></b>	<b><u>Deprese</u></b>	<b><u>OCD</u></b>	<b><u>Subkortikální demence</u></b>
<i>Touretteův syndrom</i>	Není	Není	Je	Je	Není
<i>Parkinsonova</i>	Je	Není	Je	Není	Je
<i>PSO</i>	Neznámo	Není	Je	Neznámo	Je
<i>Huntingtonova</i>	Je	Je	Je	Je	Je
<i>Wilsonova</i>	Je	Je	Je	Není	Je
<i>Neuroakantocytosa</i>	Je	Je	Je	Je	Je
<i>Fahrova</i>	Neznámo	Je	Je	Není	Je

**Tab. 2** Vztah onemocnění bazálních ganglií a poruch chování. (PSO - progresivní supranukleární obrna, OCD - obsedantně nutková porucha) (cit. 21)

<b><u>Systém</u></b>	<b><u>Nálada</u></b>	<b><u>Osobnost</u></b>	<b><u>OCD</u></b>
<i>Dorsolat. prefron. kůra</i>	Deprese	Neznámo	Není
<i>Orbitofront. kůra</i>	Manie	Desinhibice Podrážděnost	Je
<i>Přední cingulární kůra</i>	Beze změn	Apatie	Je
<i>Nc. caudatus</i>	Deprese (s,b) Manie (d,b)	Desinhibice Podrážděnost	Je
<i>Nc. accumbens</i>	Beze změn	Apatie	Není
<i>G. pallidus</i>	Neznámo	Apatie Podrážděnost	Je
<i>Thalamus</i>	Manie (d)	Apatie Podrážděnost	Není

**Tab. 3** Neuropsychiatrické poruchy ve vztahu k poškození jednotlivých frontálních-subkortikálních systémů. (d - pravá strana, s - levá strana, b - obě strany, OCD - obsedantně nutková) (cit. 21)

## 8. Tiky a jejich klasifikace (cit. 14)

Tiky *dominující v klinickém obrazu TS* jsou *relativně krátké intermitentní (přerušované)* pohyby (pohybové tiky) nebo zvuky (zvukové, *vokální tiky*). V současnosti uznávaná *diagnostická kritéria TS* vyžadují přítomnost obou druhů tiků.<sup>(50,51)</sup> Toto dělení na pohybové a zvukové tiky se však zdá být umělé, protože zvukové tiky jsou vlastně pohybové tiky postihující dýchací, hrtanové, ústní a nosohltanové svalstvo. Stahy těchto svalů mohou působit zvuky pohybem vzduchu nosem, ústy a hrtanem.

Z hlediska *klasifikace pohybů* může být většina tiků zařazena mezi *částečně volní* nebo *potlačitelné mimovolní pohyby*<sup>(52)</sup> (Tab. 4). Tiky jsou obvykle náhlého začátku a rychlého průběhu (*klonické tiky*), ale mohou být i pomalé a přetrvávající (*dystonické* nebo *tonické tiky*).

<b>Klasifikace pohybů</b>	
<b>Volní pohyby</b>	- <i>úmyslné</i> (plánované, samostatně zahajované, vnitřně tvořené) - <i>odpověď na zevní podnět</i> (otočení hlavy za zvukem, odtažení ruky od horkého předmětu)
<b>Částečně volní pohyby</b>	- vyvolané <i>vnitřními senzoryckými podněty</i> (potřeba protáhnout část těla) - vyvolané <i>nechtěnými pocity či nutkáním</i>
<b>Mimovolní pohyby</b>	- <i>nepotlačitelné</i> (reflexy, epileptické záchvaty, myoklonus) - <i>potlačitelné</i> (tiky, třes, dystonie, chorea, stereotypie)
<b>Automatické pohyby</b>	- <i>naučené hybné stereotypy</i> vykonávané bez vědomého úsilí (chůze nebo řeč)

Tab. 4 Klasifikace pohybů

**Prosté pohybové tiky** postihují jedinou svalovou skupinu a projevují se v případě *klonických tiků* krátkým škubavým pohybem (mrkání, záškuby nosem, trhání hlavou). Prosté *dystonické tiky* zahrnují *blefarospasmus*, *valivé pohyby bulbů*, *bruxismus*, *otevírání úst*, *torticollis* a *izometrické vytáčení ramen*, ale patří sem i *izolované tonické stahy* břišní stěny a jiných svalů. Na rozdíl od dřívějších názorů se dnes *dystonické tiky* nepovažují za neobvyklou součást TS. V souboru 156 nemocných s TS byly *dystonické tiky* přítomny v 57 % případů, nejčastěji *valivé pohyby bulbů*, méně *blefarospasmus* a *cervikální dystonie*.<sup>(53)</sup>

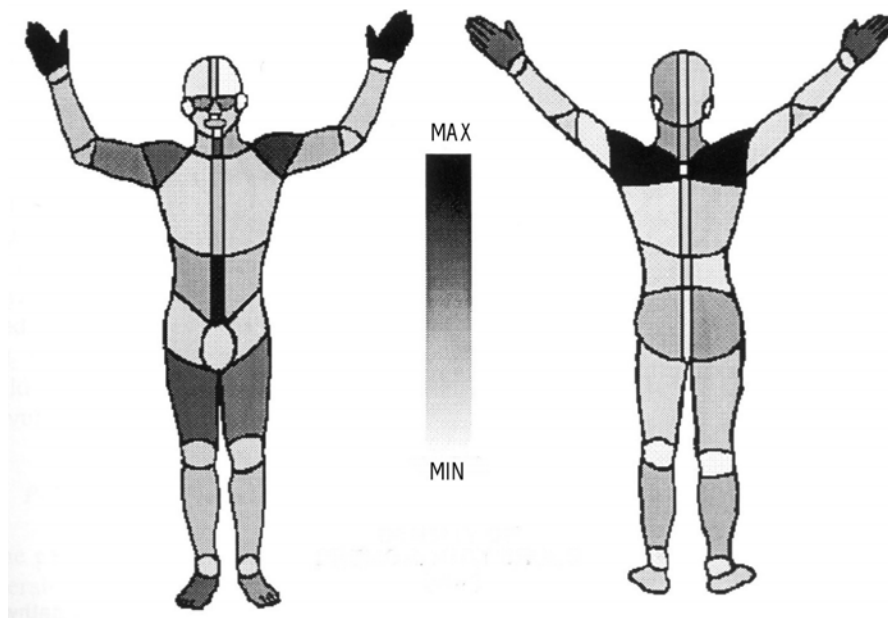
**Komplexní pohybové tiky** jsou tvořeny sledem *koordinovaných pohybů* podobajících se normální *motorické aktivitě* nebo *gestikulaci*, která je *nevhodně intenzivní* a *nesprávně časovaná*. Mohou se zdát být bezúčelné (potřásání hlavou, kývání trupem) nebo cílené (ohmatávání a házení předmětů, výskoky, údery, kopání). Dalším příkladem *komplexních pohybových tiků* může být *gesto "zdviženého prstu"*, ohmatávání nebo vystavování genitálií (*kopropraxie*) nebo napodobování gest (*echopraxie*).

**Prosté zvukové tiky** jsou jednoduché zvuky charakteristického rázu posmrkávání, odkašlávání, chrochtání, vzlyků, kašle, hvízdání a sacích zvuků.

**Komplexní zvukové tiky** jsou tvořeny jazykově smysluplnými projevy, jako jsou obscenní nebo urážlivé výkřiky (*koprolálie*), opakování cizích slov nebo vět (*echolálie*) a opakování vlastních výroků, zvláště poslední slabiky, slova nebo části věty (*palilálie*).

Tiky jsou u většiny pacientů (s TS v 73 - 94 %) předcházeny *výstražnými pocity nebo vjemy*<sup>(54)</sup>, pro které je typická dočasná úleva při vykonání příslušného tiků (někdy se proto

používá výrazu *senzorické tiky*). *Výstražnými projevy* mohou být nejrůznější *lokalizované* pocity nebo nepohoda (pálení v očích před mrknutím, ztuhnutí šíje ustupující protažením krku nebo záškubem hlavy, pocit zaškrcení paže nebo dolní končetiny ustupující natažením, ucpání nosu před vtažením vzduchu, sucho nebo bolest v hrdle před odkašláním nebo svrbění před rotačním pohybem lopatky). Pro ilustraci uvádím následující obrázek. (Obr. 4)



**Obr. 4** Hustota výstražných pocitů v anatomických lokalitách. (cit. 1)

Výstražným projevem může být i *nelokalizované, málo specifické a špatně popsatelné* nutkání, úzkost, strach nebo jiné psychické projevy. Pacienti nejčastěji vnímají tiky jako neodolatelné, ale vědomě vykonané. Záměrná složka těchto pohybů může být užitečným rysem pro odlišení tiků od jiných *hyperkinetických* poruch hybnosti. Vjemy a pocity předcházející *motorickým tikům* jsou naopak *čistě mimovolní*. *Dystonické tiky* jsou častěji než *klonické tiky* předcházeny výstražnými příznaky, které neustupují ani po jinak úspěšné léčbě *botulotoxinem*. Některé *koordinované pohyby* se mohou podobat *komplexním motorickým tikům*, ale ve skutečnosti jde o "pseudovolní" pohyby (*parakinézy*), jejichž účelem je zakrývat tiky jejich vtělením do zdánlivě účelných činností (např. upravování účesu při záškubu hlavou). Někteří nemocní trpí náhlými přechodnými zástavami právě probíhající *hybné aktivity*, tzv. *blokačními tiky*.

*Komplexní motorické tiky* mohou být obtížně odlišitelné od *kompulzí (nutkavých činností)*, které často doprovázejí tiky, *zvláště u TS*. *Komplexní repetitivní pohyb* může být považován za *kompulzi*, je-li předcházen či spojen s prožitkem úzkosti nebo paniky, nebo jde-li o neodolatelné puzení k pohybu strachem, že nebude-li pohyb vykonán rychle a správně, stane se něco neblahého. Toto rozlišení však není vždy možné, zvláště když pacient není schopen sdělit své pocity.

Oproti ostatním *hyperkinetickým poruchám hybnosti* jsou tiky obvykle *intermitentní*, ale mohou být *repetitivní a stereotypní*.<sup>(Tab. 5)</sup> Kolísání četnosti, mohutnosti a rozložení je jejich typickým rysem. *Tiky obvykle mohou být vůlí potlačeny, avšak za cenu značného duševního úsilí*. Potlačitelnost není jedinečná nebo specifická pro tiky a byla prokázána i u jiných poruch hybnosti. Mimo dočasné potlačitelnosti jsou tiky charakterizovány také *sugestibilitou* a *dále zhoršováním ve stresu, při vzrušení, únavě, nudě a v horku*. *Tiky se ale mohou zvýraznit i při uvolnění následujícím po období stresu*. Oproti jiným *hyperkinetickým poruchám hybnosti*,

kteře jsou obvykle zcela potlačeny spánkem, pohybové a zvukové tiky *mohou* přetrvávat ve všech stadiích spánku. Mnoho nemocných udává, že jejich tiky se zmírní, když jsou zaujati duševními nebo fyzickými činnostmi vyžadující soustředění (jako hra na počítači nebo prožívání orgasmu). Při rozptýlení, když není již tiky potlačovat, se naopak jejich četnost a mohutnost zvyšuje. Tiky se také typicky zhoršují po *dopaminergních látkách a stimulancích CNS* včetně *metylfenidátu a kokainu*.

Charakteristika tiků	Diferenciální diagnóza
<b>⇒Klasifikace</b>	
<b>Prosté motorické tiky</b>	
-Klonické tiky	myoklonus, chorea, epileptické záchvaty
-Dystonické tiky	dystonie, atetóza
-Tonické tiky	svalové splazmy nebo křeče,
<b>Komplexní motorické tiky</b>	manýrismus , stereotypie, neklidná lýtka, epileptické záchvaty
<b>⇒Fenomenologie</b>	
-Náhlý vznik	myoklonus, chorea, hyperekplexie, paroxysmální dyskineze, epileptické záchvaty
-Senzorické projevy (nutkání - úleva)	stereotypie (akatize), neklidná lýtka, dystonie
-Vnímané jako volní	akatize
-Potlačitelnost	všechny hyperkineze, ale méně než tiky
-Pokles při rozptýlení	akatize, psychogenní pohyby
-Vzestup při stresu	většina hyperkinéz
-Vzestup při uvolnění	parkinsonský třes
-Multifokální, cestující	chorea, myoklonus
-Spontánní fluktuace	paroxysmální dyskineze, epileptické záchvaty
-Přítomnost ve spánku	myoklonus (segmentální), periodické pohyby, epileptické záchvaty, "painful legs / moving toes", jiné hyperkineze

Tab. 5 Diferenciální diagnóza tiků.

## 9. Příznaky a průběh nemoci (cit. 14)

### 9.1 Diagnóza

*Touretteův syndrom* je nejčastější příčinou tiků. Jeho *klinická* různorodost však působí *diagnostické* potíže a je překážkou pro *genetické* studie. Proto byla pracovní skupinou *Tourette Syndrome Study Group*<sup>(55)</sup> stanovena následující *diagnostická kritéria jistého TS*:

1. Výskyt jak mnohačetných pohybových, tak jednoho či více zvukových (fonačních) tiků kdykoli v průběhu onemocnění, nikoli nutně současně.
2. Výskyt tiků mnohokrát za den, buď téměř denně, nebo občas po dobu delší 1 roku.
3. Tělesná lokalizace, počet, četnost, typ, komplexita a tíže tiků se časem mění.
4. Začátek do věku 21 let.
5. Mimovolní pohyby a zvuky nelze vysvětlit jiným onemocněním.
6. Pohybové a/nebo zvukové (fonační) tiky musí být v průběhu nemoci dosvědčeny důvěryhodným pozorovatelem nebo videozáznamem.

Výše uvedená *kritéria* přesněji *definují TS* zejména pro účely *genetických studií* a umožňují jeho *diferenciaci* od ostatních příčin *tikových poruch*.<sup>(Tab. 6)</sup> Existuje však řada důkazů svědčících pro to, že jiné formy ***idiopatických tikových poruch*** představují jen různé konce *kontinuálního spektra TS*. Nejběžnější a nejlehčí formou *idiopatické tikové poruchy* je ***přechodná tiková porucha*** v dětství. Tato porucha je v zásadě totožná s *TS* kromě toho, že příznaky trvají méně než 1 rok. *Diagnóza* tedy může být stanovena jen zpětně. Výskyt *přechodné tikové poruchy* se udává až u 24 % školáků.<sup>(56)</sup> ***Chronická mnohotná tiková porucha*** je rovněž podobná *TS*, ale nemocný trpí pouze pohybovými nebo méně často pouze zvukovými tiky, nejméně po dobu 1 roku. ***Chronická prostá tiková porucha*** se liší od předchozí tím, že pacient má jen jeden druh pohybového nebo zvukového tiků. Toto rozdělení na tři různé tikové poruchy se nicméně jeví jako umělé, protože všechny typy se mohou vyskytnout v rámci jediné rodiny a pravděpodobně představují *měnlivé vyjádření* stejného *genetického defektu*.

### 9.2 Hybné a zvukové příznaky TS

Přestože *diagnostická kritéria TS* připouštějí začátek projevů do 21 let věku, u 96 % nemocných k němu dochází již do 11 let.<sup>(50)</sup> Téměř u *poloviny* nemocných bývá počátečním příznakem ***mrkání očí***, v dalším průběhu se *téměř u všech* nemocných objeví ***tiky postihující obličej a hlavu***. *Dvě třetiny* pacientů mají ***tiky horních končetin***, *polovina* má ***tiky trupu a dolních končetin***. *Vokalizace (zvukové tiky)* se udávají jako počáteční projev u 12 až 37 % pacientů, nejčastěji ve formě "***odkašlávání***". ***Koprolálie***, snad nejznámější a jistě jeden z nejsvízelnějších příznaků *TS*, ve skutečnosti postihuje pouze asi polovinu pacientů.

## I. "Fyziologické tiky" (navyklé pohybové stereotypy, manýrismy, gesta)

## II. Patologické tiky

### • Primární (idiopatické)

1. Přejídná tiková porucha
2. Chronická mnohotná tiková porucha
3. Chronická prostá tiková porucha

### • Dědičné

1. Touretteův Syndrom
2. Huntingtonova choroba
3. Torzní dystonie
4. Neuroakantocytóza

### • Sekundární tiky ("tourettismus")

1. Infekce: - Encefalitidy  
- Jacobova-Creutzfeldova nemoc  
- Sydenhamova chorea
2. Polékové: - Stimulancia (metylfenidát, amfetamin, kokain)  
- L-DOPA  
- Antikonvulziva  
- Neuroleptika (tardivní tiky)
3. Intoxikace CO
4. Perinatální encefalopatie
5. Jiné příčiny (mentální retardace, autismus, úrazy hlavy, iktus, neurokutánní syndromy, chromozomální abnormality, schizofrenie, degenerativní onemocnění)

### • Příbuzné poruchy

1. Nutkavé jednání
2. Nadměrná úleková reakce
3. Syndrom hyperaktivity
4. "Jumping Frechmen of Maine", latah, myriachit

Tab. 6 Klasifikace tiků

Tento příznak je však výrazně ovlivněn *kulturním prostředím*. Je často přítomen v USA (až 60 %), ale udává se pouze u 26 % dánských a 4 % japonských pacientů.<sup>(50)</sup> Jeden z pacientů při popisu svého soužení s těžkou *koprolálií* uvádí, že ihned po vykřiknutí *obscénního* výrazu natahuje ruku ve snaze "zachytit slovo a vrátit ho zpět dřívě, než je ostatní uslyší". **Kopropraxie** se vyskytuje asi u 20 % nemocných, **echolálie** u 30 %, **echopraxie** u 25 % a **palilálie** u 15 %. Stupeň tíže tiků v dětství nemá *prediktivní hodnotu* pro další průběh nemoci, ale pacienti s lehkými tiky v *adolescenci* mají lehké tiky i v dospělosti. *Špatná*

*pohybová koordinace* může znesnadňovat písmo takřka k nečitelnosti, což může přispět ke vzdělávacím problémům postihujících mnoho nemocných s *TS*.

### **9.3 Poruchy chování a TS**

Mimo pohybové a zvukové tiky se u značné části pacientů s *TS* v průběhu onemocnění objevují také různé **poruchy chování**, zvláště *hyperaktivita s deficitem pozornosti ADHD* (*attention deficit hyperactivity disorder*) a *obsedantně nutkavá (kompulzivní) porucha OCD* (*obsessive-compulsive disorder*).<sup>(Schéma 1)</sup> Příznaky *ADHD* mohou být počátečními projevy *TS* a mohou předcházet pohybovým a zvukovým tikům až o 3 roky. *Porucha pozornosti*, jeden z nejběžnějších a nejhůře *invalidizujících* příznaků *TS*, je u mnoha pacientů působena také neovladatelným pronikáním *nutkavých myšlenek*. Jiní nemocní nemohou dávat pozor pro *nutkavou fixaci zraku*. Například sedí-li ve *školní třídě* nebo v *divadle*, jejich pohled náhle může být upoután na určitý předmět, a navzdory soustředěnému úsilí nejsou schopni tuto *fixaci* přerušit, takže nemohou sledovat, co píše učitel na tabuli, nebo co se děje na jevišti. Jiným důvodem pro poruchu pozornosti u některých pacientů s *TS* je duševní soustředění ve snaze potlačit tiky. S ohledem na volbu *léčebného postupu* je tedy nutné určit, který *mechanismus* nejspíše odpovídá za *poruchu pozornosti* u daného pacienta.

---

*EXACERBACE*

*REMISE?*

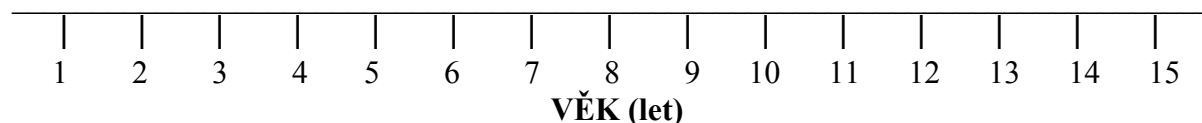
---

#### **Obsedantně nutkavá porucha (OCD)**

**Zvukové tiky** (prosté → komplexní)

**Pohybové tiky** (rosto-kaudální progrese)

#### **Porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD)**



**Schéma 1.** Rozvoj příznaků v průběhu Touretteova syndromu

*OCD* je většinou *kliniků* přijímána jako součást spektra *neurobehaviorálních* projevů *TS*. Hranice mezi normálním a *obsedantně-nutkavým chováním* však nejsou přesně stanoveny. Mělo by se rozlišovat mezi *obsedantně-nutkavými příznaky* nebo *rysy*, *obsedantně-nutkavou poruchou pozornosti* a *OCD*. *Obsese* jsou charakterizovány jako *intenzivní vtíravé myšlenky* (např. nepřiměřený zájem o vyměšování, neopodstatněné obavy, potřeba přesnosti, souměrnosti a pořádku, nadměrné náboženské zájmy, zvrhlé sexuální myšlenky) a *vtíravá slova, věty* nebo *hudba*. *Kompulze (nutkavé jednání)* často vychází ze *subjektivního* nucení opakovat nesmyslné a *iracionální rituály* jako neustálé ověřování, počítání, čištění, mytí, ohmatávání, čichání, uschovávání a přerovnávání věcí.



I když jak *ADHD*, tak *OCD* jsou považovány za *nedílné součásti syndromu*, *genetická vazba s TS* byla prokázána pouze pro *OCD*. *Patogenetické* spojení mezi *TS* a *OCD* je též podporováno faktem, že *nadpoloviční většina* pacientů s *OCD* v *anamnéze* vykazuje *tikové projevy*.

Společným znakem spojujícím *hybné* a *behaviorální* projevy *TS* je ***porucha ovládní impulzů***. Většina příznaků *TS* (*komplexní tiky, koprolálie, kopropraxie, a různé poruchy chování*) může být vysvětlena tímto mechanismem. Zdá se, jako by nemocní ztratili schopnost potlačovat zbytky primitivního chování. *Špatným ovládním impulzů* může být rovněž vysvětlena *neschopnost potlačovat hněv* a u některých nemocných i *prudké výbuchy zlosti*. Někteří pacienti s *TS* vykazují *nepřiměřenou sexuální agresivitu* a *asociální* nebo *násilné sklony*. Jedním z nejsvízelnějších příznaků *TS* je *autoagresivní jednání*, které se vyskytuje u *více než poloviny* pacientů. *Poruchy chování* a *disciplinární problémy* doma a ve škole jsou častými tématy v rodinách dětí postižených *TS*. Někteří odborníci se domnívají, že *gen TS* se může projevit také jako *porucha učení, schizoidní* nebo *afektivní porucha* nebo jako jiný *psychiatrický problém*. U *TS* byl rovněž popsán výskyt *spánkových poruch* (*somnambulismus, mluvení ze spánku, noční pomočování*).

## 10. Patofyziologie (cit. 14)

Ačkoli *patofyziologické* mechanismy *TS* nejsou dosud objasněny, řada nálezů svědčí spíše pro **organický** než pro *psychogenní* původ. Přestože *tiky* jsou alespoň částečně *ovlivnitelné vůlí*, *neurofyziologické* studie ukazují, že **tiky** nejsou vedeny *normálními motorickými drahami* určenými pro řízení *volných pohybů*. Tikům *nepředchází normální přípravný potenciál* (*Bereitschaftspotential*)<sup>(57)</sup> a *polysomnografie* prokázala *tiky* v různých stádiích *spánku*.<sup>(58)</sup> *Volumetrie magnetických rezonancí (MR)* prokázala u nemocných s *TS* *levostrannou striopalidální hypotrofii*.<sup>(26)</sup> Předpokládají se změny v *centrálních neurotransmiterech*, zejména v **dopaminergní modulaci**. *Antagonisté* a *depletory dopaminu* zlepšují *tiky*, zatímco léky, které zesilují *centrální dopaminergní aktivitu*, je zhoršují. Nejzajímavější *hypotéza* předpokládá, že *podkladem TS* je **vývojová porucha** vedoucí k **dopaminergní hyperinervaci striata**. *Anatomické a funkční propojení* mezi *bazálními ganglii* a *limbickým systémem* může vysvětlovat *současný výskyt tiků* a *komplexních behaviorálních problémů* u *TS*. Bylo prokázáno, že **bazální ganglia**, zvláště **nucleus caudatus** a **ventrální striatolimbický komplex** hrají významnou roli v *patogenezi OCD* a *primitivního reprodukčního chování*.<sup>(59)</sup> *Vliv pohlavních hormonů* na vývoj těchto *struktur* může vysvětlit *zřetelný rozdíl* ve výskytu *TS* mezi *pohlavími* (*tříkrát častější u mužů*), **exacerbaci** příznaků v *pubertě* a v *estrogenní fázi menstruačního cyklu* a *charakteristický výskyt komplexních motorických a zvukových tiků* i *behaviorálních projevů* se *sexuálním obsahem*. Podle uvedené *hypotézy* vede **genový defekt** u *TS* k *abnormální tvorbě gonadálních steroidních hormonů* a ke *zvýšenému trofickému vlivu excitačních aminokyselin*, jež *působí vývojové poruchy* a *zvýšenou inervaci striata* a *limbického systému*.<sup>(60)</sup> Tomu odpovídá *zvýšení presynaptického vychytávání dopaminu* v *mozcích pacientů s TS*.<sup>(61)</sup>

## 11. Genetické faktory v TS (cit. 13)

### 11.1 Východisko pro výzkum souvislosti TS a vlivu genetického defektu

*Anthony* a *Brian* (jména pacientů byla pozměněna) jsou *monozygotní (jednovaječná) dvojčata*, které přišla na svět přirozeným *vaginálním porodem* v předpokládaném termínu po normálně probíhajícím těhotenství. Porod trval tři hodiny, přičemž *Brian* se narodil koncem pánevním o 8 minut později než *Anthony*, v jehož případě šlo o porod hlavičkou. Obě dvojčata se narodila zdravá, *Brian* měl hmotnost 3000 g, *Anthony* 3254 g. Vývoj jejich nervových funkcí probíhal normálně, u žádného z chlapců se neprojevovaly problémy s učením ani *hyperaktivita*, *úzkost*, *fobie* či *paměťový deficit*. Ve věku *kolem dvou let* se u *Briana* objevily *poruchy pozornosti* a *lehké narušení motorických funkcí*.

V *šesti letech* začal *Brian* trpět *motorickými tiky*, jejichž prvním projevem bylo *mrkání očí*, v *devíti letech* se k nim přidaly *zvukové tiky* v podobě "*popotahování*". U *Anthonyho* se *motorické tiky* poprvé objevily v *sedmi letech*, prvním symptomem bylo opět *mrkání*. *Hlasové tiky* se u něj nikdy *nemanifestovaly*. Ve věku *12 let a 10 měsíců* byla obě dvojčata podrobně vyšetřena v *National Institute of Mental Health Neurosciences Center*. U *Briana* byly zjištěny *motorické tiky* zahrnující *mrkání*, *otáčení hlavou ze strany na stranu*, *podupávání*, *opakované strkání prstů do úst* a *popotahování*. K *Anthonyho motorickým tikům* patřilo *mrkání*, *očichávání vlastních rukou* a *očichávání neznámých předmětů*. *Hlasové tiky* se u tohoto chlapce neprojevovaly. Oba byli schopni své *tiky vůli potlačit* a oba udávali jejich *zesilování při stresu*, *úzkosti* a *únavě*. Při hodnocení různých *standardizovaných diagnostických kritérií* používaných pro výzkum dosahoval *Brian* opakovaně vyššího počtu bodů než jeho bratr (např. v *Yale Global Tic Severity Scale* dosáhl *Brian* 35 bodů, zatímco *Anthony* získal 11 bodů). *Brian* splňoval *kritéria pro diagnózu Touretteova syndromu*, *Anthonyho* postižení bylo podle *Tourette Syndrome Study Group*<sup>(55)</sup> *diagnostikováno jako chronická motorická tiková porucha*. Testování *krevních vzorků* provedené *Americkým Červeným křížem* odhalilo dokonalou shodu v *19 z 19 odlišných antigenů*, čímž bylo potvrzeno, že se jedná o *monozygotní pár*.

*Otec dvojčat* trpěl v dětství řadou *motorických tiků*, které postupem času z větší části zmizely až na občasné *mrkání* a *ťukání prsty* objevující se při *únavě* a *emočním zatížení*. *Usilovné mrkání* se u *otce* několikrát projevilo i během návštěvy. *Babička dvojčat z otcovy strany* vykazovala *symptomy příznačné pro obsedantně-nutkavou neurózu*.

Oba chlapci byli *praváci* a *strukturované neurologické vyšetření* neodhalilo kromě tiků žádné další *abnormality*. Dvojčata byla podrobena i *strukturovanému psychiatrickému vyšetření*, při kterém byly použity různé *soubory diagnostických kritérií* pro *formální hodnocení symptomů*. Tímto postupem byly odhaleny následující významné *psychiatrické symptomy*: u *Briana* byla *diagnostikována středně těžká hyperaktivita* spojená s *poruchami soustředění*, a to na podkladě vyšetření pacienta a údajů získaných od rodičů a od učitele za pomoci *standardizovaných dotazníků* (např. *Connor Rating Scale*). *Brian* rovněž udával *lehkou obsedantně-nutkavou symptomatologii* zahrnující *počítací* a *kontrolovací rituály*. *Anthony* měl pouze *prostou fobii z pavouků*.

Chlapci byli vyšetřeni širokou škálou *neuropsychologických testů*. Oba sice dosáhli výsledků, jež nepřekračovali hranice normy, ovšem v testech zaměřených na *pozornost*, *zrakoprostorové vnímání* a *motorické funkce* měl *Brian* horší výsledky než *Anthony*. I při celkovém hodnocení *neuropsychologických testů* dosáhl *Brian* ve srovnání s *Anthonyem* horších výsledků.

Vyšetření *magnetickou rezonancí (MR)* přineslo u obou dvojčat v podstatě *normální* výsledky, ovšem srovnání různých *objemových parametrů* odhalilo následující drobné rozdíly: pravý *nucleus caudatus* byl u Briana o 11 % menší než u Anthonyho, jeho levý *nucleus caudatus* byl o 5 % menší a jeho levá *postranní komora* byla o 16 % menší, zatímco pravá *postranní komora* byla o 13 % větší. U Anthonyho byla prokázána *normální asymetrie komor* (tj. levá komora dosahovala větších rozměrů než pravá), *Brianovy postranní komory* vykazovaly větší *symetrii*. Jednotlivé oblasti mozku na *sagitálním řezu* byly téměř *identické* (< 1 % rozdíly). Výsledky *šestnáctivodového EEG* vyšetření hodnoceného při zavřených očích byly u obou dvojčat v podstatě *normální*, u Briana byla ve srovnání s Anthonyem zjištěna lehce zvýšená *frontocentrální theta aktivita*. Žádné z dvojčat neužívalo *psychotropní látky*.

## **11.2 Genetika a TS**

*Touretteův syndrom* je nejzávažnějším představitelem skupiny příbuzných *tikových poruch*, jež mají pravděpodobně společnou *genetickou etiologii*.<sup>(62,63)</sup> **Genealogické studie** ukazují, že existuje řada *geneticky spřízněných tikových poruch* od *transientních motorických a hlasových tiků* až po plně vyvinutý *Touretteův syndrom*. Jednotlivé poruchy se navzájem liší délkou trvání, počtem a typem tiků. Vlastní charakter tiků je však u všech těchto poruch podobný. Zmíněné *studie* rovněž naznačují *genetickou spřízněnost* mezi *tiky* a *obsedantně-nutkovou neurózou*, jež se v mnoha rodinách vyskytuje společně s *TS*. Pokud jde o případ zmíněných dvojčat, splňuje *Anthony diagnostická kritéria* pro *chronickou motorickou tikovou poruchu*, zatímco *Brianovy symptomy* odpovídají *kritériím* pro *diagnózu TS*. Vzhledem k *Anthonyho věku* není vyloučeno, že se u něj dodatečně objeví i *vokální tiky*, čímž by byla *kritéria* pro *diagnózu TS* splněna i v jeho případě. *Vokální tiky* se zpravidla objevují až po *motorických*.

Zdá se, že **dědičnost TS a chronických tikových poruch má autosomálně dominantní charakter a variabilní penetranci**.<sup>(63)</sup> *Segregační analýza rozsáhlých rodokmenů* prokázala, že *penetrance* je *vázána na pohlaví*. Může však jít ale i o složitější typ *semidominantní-semirecesivní dědičnosti*, pro nějž svědčí běžný nález *lehčích forem TS* u obou rodičů dětí s těžkým postižením *hybnosti a chování* představujícím *homozygotní stav*.<sup>(64)</sup> Vezmeme-li v úvahu všechny *tikové poruchy*, je *penetrance* u *mužského pohlaví* téměř *úplná*. V případě ženského pohlaví se *penetrance* pohybuje od 56 % pro *tikové poruchy* do 70 %, pokud mezi *fenotypické exprese genu(ů)* pro *TS* zahrneme i **OCD**. Toto pozorování a současný rodinný výskyt *TS* a *OCD* vedly k *teoretické úvaze*, podle níž je *OCD klinickou variantou exprese genetického defektu(ů)* zodpovědného za projevy *TS*.<sup>(55, 63, 65)</sup> *OCD symptomatika* je u pacientů s *TS* skutečně velice častá, přestože jen malá část z nich splňuje běžná *diagnostická kritéria* pro *OCD*. *Rodokmen dvojčat* odpovídá *autosomálně dominantnímu charakteru dědičnosti*, zvláště pokud budeme *OCD* považovat za součást *fenotypu*. *Babička dvojčat z otcovy strany* v minulosti trpěla *OCD* a jejich *otec* měl *chronickou motorickou tikovou poruchu* přetrvávající i v dospělosti. Ani *intenzivní výzkum* řady *DNA fragmentů*, zahrnující více než *dvě třetiny lidského genomu*, zatím neodhalil ve vztahu k *TS specifický genetický defekt*.

### 11.3 Interakce mezi geny a prostředím

Ukázalo se, že o *fenotypické expresi genotypu TS* rozhoduje *interakce mezi geny a prostředím*. Podle dvou prací zabývajících se studiem dvojčat existuje u *monozygotních dvojčat* 50 % *konkordance* výskytu *TS*, u *heterozygotních dvojčat* je *konkordance* menší než 10 %.<sup>(66,67)</sup> Vezmeme-li v úvahu všechny *tikové poruchy*, vzroste *konkordance* u *monozygotních dvojčat* téměř na 80 % a u *heterozygotních* přibližně na 25 %.<sup>(66)</sup> Tyto výsledky svědčí pro **primární genetickou zátěž** predisponující ke vzniku *TS*. Z těchto výsledků však zároveň vyplývá, že důležitou roli hrají i jiné než genetické faktory, neboť u obou *monozygotních dvojčat* se projeví plně vyvinutý *TS* jen v *polovině případů*. Tuto skutečnost dobře ilustruje výše uvedený výzkum dvojčat *Anthonyho* a *Briana*, v němž se mezi oběma dvojčaty projevovaly značné *rozdíly ve frekvenci, intenzitě a charakteru tiků*, ačkoli měla shodnou *genetickou výbavu*.

Vzhledem k tomu, že *TS* se vyskytuje mnohem častěji u *mužů* než u *žen*, lze předpokládat, že jeho *manifestaci* výrazně ovlivňují **pohlavní hormony**, např. **testosteron**.<sup>(50,68,69)</sup> Navíc je prokázáno, že řada **farmak**, např. **stimulancia** a **neuroleptika**, může vyvolávat *tiky* u osob bez známé *genetické predispozice*.<sup>(70-72)</sup> *Stimulancia* mohou rovněž *zhoršovat již existující tikové poruchy*.<sup>(50,72,73)</sup> U zmíněných dvojčat šlo o jedince mužského pohlaví, z nichž žádné neušlo *riziková farmaka*, a přesto trpěla odlišnými *tikovými poruchami*.

*Monozygotní dvojčata* mají *identickou genetickou výbavu* a jsou podobným (ačkoli ne zcela shodným) způsobem ovlivňována *prostředím*, a proto představují *ideální model* pro studium *relativního podílu genetických faktorů* a vlivu *prostředí na etiologii onemocnění*. Studie šesti párů *monozygotních dvojčat*, z nichž jedno trpělo *TS*, zatímco druhé nikoli, odhalila, že postižené dvojčce mělo ve všech případech **nižší porodní hmotnost** než dvojčce zdravé.<sup>(74)</sup> Další studie prokázala, že u 12 ze 13 párů *monozygotních dvojčat* trpělo dvojčce s *nižší porodní hmotností* závažnější *tikovou poruchou* než druhé.<sup>(67)</sup> Navíc byla nalezena výrazná *korelace* mezi *rozdílem porodní hmotnosti* obou dvojčat a *rozdílem v počtu bodů*, kterých každé z nich dosáhlo později v dětství podle *kritérií pro diagnostiku tikových poruch*. *Rozdíl porodních hmotností dvojčat* popsaných výše činil asi 250 g, přičemž u dvojčete s *nižší porodní hmotností (Brian)* probíhalo onemocnění *závažnějším* způsobem.

Z těchto nálezů vyplývá, že *fenotypová exprese TS* je *prostředím nejvíce ovlivněna* v období **intrauterinního (nitroděložního) vývoje plodu**, přičemž za *rozhodující faktory* lze považovat *velikost placenty, polohu plodu* a případné *intrauterinní kolize dvojčat*. *Cirkulační změny krve* mohou vést k **hypoperfuzi** jednoho z dvojčat, čímž vznikají *rozdíly v zásobení* vyvíjejících se mozků *kyslíkem a živinami*. **Bazální ganglia**, jež pravděpodobně představují *strukturu*, ve které se při *TS* stejně jako při dalších *poruchách hybnosti* odehrávají *rozhodující patofyziologické změny*, jsou zvláště citlivá na *prenatální* a *perinatální hypoxicko-ischemické poškození*. Zdá se, že též *stresové situace* v životě *matky* a některé další *perinatální faktory* (např. *těhotenské zvracení v prvním trimestru*) mohou mít souvislost s *vyjádřením genu TS*.

Rovněž výsledky *neuropsychologických testů* (jiné než *motorické vyšetřování funkce mozku*) v rámci studií zabývajících se páry *monozygotních dvojčat* s *tikovými poruchami* svědčí o *interakci* mezi *genetickou predispozicí* a *prostředím*. Byla odhalena významná *korelace* mezi *závažností tikové poruchy* a výsledky *neuropsychologických testů*. To z *monozygotických dvojčat*, jež trpí *závažnější tikovou poruchou*, dosahuje při *neuropsychologickém vyšetření* celkově horších výsledků, což ilustruje i případ *Anthonyho* a *Briana*.<sup>(75)</sup> Studie srovnávající 12 párů *monozygotických dvojčat* prokázala, že dvojčce trpící *závažnějšími tiky* dosahovalo ve všech případech horších výsledků při *neuropsychologickém vyšetření*.<sup>(75)</sup> *Rozdíl v hodnocení*, jehož obě dvojčata dosáhla v *neuropsychologických testech*, navíc významně *koreloval* s *rozdílem v počtu bodů*, jímž byla obě dvojčata ohodnocena podle

*diagnostických kritérií pro tikové poruchy. Nejvýznamnější rozdíly byly zaznamenány ve výsledcích testování pozornosti, zrakoprostorového vnímání a motorických funkcí. Tytéž odchylky byly pozorovány i u jednotlivých pacientů trpících TS.*<sup>(75,76)</sup>

Je nutno zdůraznit, že výsledky *neuropsychologických testů* u osob s *TS* ve většině případů nepřesahují rámec normy. Podle údajů získaných studiem *monozygotických dvojčat* ovšem **mimogenetické faktory** ovlivňují nejen *závažnost tiků*, ale i **kognitivní funkce**. *Kognitivní profil TS* a *poruchy chování* s ním spojené daly vzniknout podezření, že v *patofyziologii* tohoto syndromu hrají svou roli kromě *bazálních ganglií* i jiné *mozkové struktury*. Nicméně vzhledem ke klíčové roli, kterou *bazální ganglia* hrají při *integraci a přepojování informací z mozkové kůry*, není nutno za projevy *TS* hledat rozsáhlou *mozkovou dysfunkci*, neboť *proměnlivost jeho klinického obrazu* lze vysvětlit **narušením funkcí integrity** okruhu mezi *mozkovou kůrou, bazálními ganglii a thalamem*.<sup>(77)</sup>

Rozdílným výsledkům *neuropsychologického vyšetření* u *monozygotických dvojčat* trpících různě závažnými *tikovými poruchami* odpovídají i *elektrofyzilogické nálezy*. **EEG** vyšetření u těchto pacientů sice zpravidla přináší *relativně normální výsledky*, vyskytují se ovšem drobné *rozdíly* mezi nálezy u obou dvojčat *korelující* s dalšími *fenotypickými odlišnostmi*. U 9 z 11 párů bylo prokázáno, že dvojče postižené těžší formou *TS* mělo *méně pravidelné EEG*.<sup>(78)</sup> Většina odlišností spočívala v *relativně větším frontocentrálním zpomalení*, což vyvolává podezření na drobnou *dysfunkci* mimo *anatomické hranice bazálních ganglií*, týkající se pravděpodobně *mozkové kůry* či **subkortikálních struktur**. Tato studie rovněž prokázala silnou *korelaci* mezi nižší *porodní hmotností*, horšími výsledky *neuropsychologických testů* a změnami na *EEG*. Popsané vztahy platí i v případě *Anthonyho* a *Briana*. Údaje získané ze studií dvojčat tedy potvrzují existenci předpokládaných vztahů mezi *genetickou predispozicí k tikové poruše* a posílením této *genetické zátěže nepříznivými vlivy prostředí* (pravděpodobně souvisejí s vývojem *CNS*). Dojde-li ke *kombinaci* těchto dvou vlivů, vznikají *častější a intenzivnější tiky*, oslabení *kognitivních funkcí* a drobné *elektrofyzilogické odchylky*.

## **12. Epidemiologie** (volně podle 1,2,13,14)

*Epidemiologické studie TS* jsou často nepřesné, protože *diagnostická neurčitost* a *různorodost klinických projevů* svádí k chybným závěrům. *Tikové projevy* jedince nemusí být přítomny v průběhu vyšetřování a to může způsobit nesprávnost těchto studií, jelikož příznaky *TS* bývají neurčité a jistá *diagnóza* v rámci *diagnostických kritérií* vyžaduje opakované a kvalifikované pozorování. Ve studiích, které jsou založeny pouze na popisu ze strany vyšetřovaných, může být plno případů *TS* opominuto, protože si vyšetřované osoby nebo jejich příbuzní nemusí uvědomovat přítomnost *tikových projevů*. Kurlan a kol. (1987) uvádí, že z 54 vyšetřených osob s *tikovými projevy*, jež byly identifikovány kvalifikovaným odborníkem, si 30 % z nich nebylo těchto projevů vědomo.

*Epidemiologické chyby* mohou též zahrnovat *behaviorální poruchy*, protože závěry kolísají podle toho, zda byly zahrnuty do studie i osoby s *OCD* nebo *ADHD* či pouze pacienti s *motorickými* a *vokálními tiky*.

Protože *klinická kritéria* nejsou dobře definována, *prevalence*, které byly uváděny u různých zdrojů, kolísají mezi 1 případem *TS* z 83 vyšetřovaných až na 28,7 z 100 000. Zajímavá je studie, ve které bylo ve třech školách v *Los Angeles* sledováno 3034 studentů po dobu 2 let. Výskyt jistého *TS* byl zaznamenán u 1 z 95 chlapců a 1 z 759 dívek.

Důležité si je uvědomit *rozdíl* mezi počtem *evidovaných pacientů* s *TS* a počtem všech *skutečně nemocných*. V jedné *populační studii* provedené v *Rochesteru* a *Minnesotě* byl roční výskyt *TS* stanoven na 0,46 z 100 000 osob. Tento přírůstek nových případů během roku je ale dost malý. To svědčí o tom, že výskyt *TS* je pravděpodobně mnohem častější než se obecně předpokládá a že jistá část nemocných nikdy během svého života nevyhledala lékařskou pomoc u kvalifikovaného *neurologa* či *psychiatra*, nebo byla *diagnóza* stanovena nesprávně (resp. nepřesně). Na to poukazuje i *relativně vyšší výskyt evidovaných pacientů* s *TS* v *USA* narozdíl od *České republiky*, který je zřejmě způsoben nedostatečnou *informovaností o problematice TS* u nás a nižší kvalitou nabízených zdravotnických služeb (vyšetření *PET* zatím není na žádném místě v ČR dostupné). Doufejme, že se tyto rozdíly časem vytratí.

U studií, které používají k získání *prevalence* moderní *diagnostická kritéria* bylo dosaženo lepších výsledků. Tyto studie stanovily *prevalenci TS* v širokém rozsahu různých *komunit* a *populací* a užily odlišných výzkumných metod. Největší *prevalence* 49,5 a 23 z 10000 byly uveřejněny ve studiích, kde u vyšetřených osob *identifikovali TS* jejich *psychologové* a *psychiatři*. Jedna studie, která byla založena na vlastním popisu *potenciálních příznaků TS* zkoumanými osobami formou dotazů, uvádí dokonce *prevalenci* 50 z 10000.

Velice *kompletní* zkoumání populace provedla skupina odborníků pod vedením *dr. Aptera* v roce 1993 v *Izraeli*, která vyšetřila 28037 *Izraelských* obyvatel během válečného stavu v jejich zemi. Prevalence činila 4,9 z 10000 u mužů a 3,1 z 10000 u žen. Tato studie poskytuje nejlepší odhad *prevalence TS* mezi věkovou skupinou od 16 do 17 let. Ukazuje se také, že *prevalence TS* je mnohem vyšší mezi žáky zvláštních škol než v normální populaci.

*TS* se vyskytuje mezi národy celého světa a jeho *klinické projevy* jsou podobné bez ohledu na *etnikum* a *kulturu*, zapříčiněné *genetickým podkladem*.

Všechny *populační studie* zkoumající *prevalenci TS* musí vycházet z těchto *důležitých faktů*:

1) Výskyt *TS* mezi pohlavími není stejný a výsledky všech studií udávají *častější prevalenci u mužů* než u žen. Vzájemný poměr (*muž-žena*) se pohybuje od 1,6 : 1 do 10 : 1.

2) Ani vztah pohlaví k *poruchám chování* není totožný. Muži bývají náchylnější k *poruchám soustředění (ADHD)*, zatímco ženy více trpí *obsedantně-nutkavou poruchou (OCD)*.

3) Důležitou roli, kromě pohlaví, hraje u *TS* také *věk*. *TS* má mnohem větší prevalenci mezi dětmi než dospělými. Příznaky se ve většině případů projevují již od 7 let věku dítěte.

4) *Dědičnost* je též neopominutelným faktorem. Mnoho studií našlo mnohem větší *prevalenci TS, tikových poruch, OCD, ADHD*, a dalších jiných *behaviorálních poruch* mezi rodinnými příslušníky pacientů než v široké populaci.



### 13. Touretteův syndrom a kreativita (volně podle 15, 17)

Velice důležitá a zajímavá je souvislost *Touretteova syndromu s kreativitou* (schopností tvořit). Hned na začátku je nutné zdůraznit, že *Touretteův syndrom*, existuje ve dvou *specifických extrémních* podobách, *stereotypní* a tzv. *fantasmagorické*.

Pro *stereotypní* formu *Touretteova syndromu* jsou typické mnohačetné *motorické tiky*, *neurotické* opakování a komolení slov a různé jiné *vokální projevy* (např. vydávání zvuků v podobě chrochtání, kňourání atd.). Na *stereotypní* podobu *Touretteova syndromu* je obvykle nahlíženo jako na potíže, které jsou bohužel "kompletně nevyužitelné" pro jakýkoli tvůrčí potenciál, a proto blíže s *kreativitou* nesouvisí.

*Fantasmagorická* forma *Touretteova syndromu* je v tomto ohledu zcela odlišná. Vyznačuje se pozoruhodnou hravostí a vtipností, extravagantním až drzým jednáním vůči jiným osobám, intenzivními a netlumenými citovými projevy, velkou smělostí a odvahou, vynalézavostí, nevšedními téměř *surrealistickými asociacemi*, horlivostí, živou fantazií a skvělou pamětí, nespoutaností, typickou "živelností", potřebou stále nových podnětů. Je úzce spojena s *kreativitou*. Dokladem toho je, že mezi lidmi stíženými *fantasmagorickou* podobou *Touretteova syndromu* je celá řada významných osobností proslulých svým nevšedním nadáním v různých oblastech lidské činnosti. *Touretteův syndrom* zde tedy nepůsobí jen jako handicap vůči ostatním, ale právě naopak. Dává postiženým tvůrčí sílu a energii, kterou dokáží nad ostatními vyniknout. *Touretteův syndrom* (resp. jeho *fantasmagorická* podoba) tedy neznamená pouze postižení.

Evidentní je souvislost mezi *Touretteovým syndromem* a hudebním nadáním. **David Aldridge**, jazzový hudebník, píše o neoddelitelnosti *kreativity* a *Touretteova syndromu*, jímž trpěl: "*Rytmus a Touretteův syndrom jsou spolu propleteny od prvního dne, kdy jsem začal bubnovat. Bubnováním jsem mohl maskovat trhavé pohyby rukou, nohou a šije a využít tak mé nespoutané energie (plynoucí z Touretteova syndromu), k jejímu pravidelnému odtoku při hraní na bicí.*" **Aldridge** dále popisuje, jak díky jazzu transformoval *Touretteův syndrom* do hudby a tedy do umění. Podobně tomu může být i u profesionálních tanečníků.

Za pozornost jistě stojí, že jeden z největších hudebníků všech dob **W.A. Mozart** měl příznaky *Touretteova syndromu* také.<sup>(16)</sup>

Výtvarní umělci a spisovatelé, kteří trpí *Touretteovým syndromem*, jej mohou "využít" též, avšak v rozdílném kontextu, který plyne z jejich osobité představitivosti a fantazie.

Ke spisovatelům, kteří byli stíženi *Touretteovým syndromem*, patří například **Samuel Johnson** (1709-1784), anglický spisovatel, básník, literární kritik a historik, který položil základy spisovné angličtiny.

Projevy *Touretteova syndromu* mají často i známí sportovci. Pro ilustraci zmiňme baseballového hráče **Jimiho Eisenreicha** nebo basketbalistu **Chrise Jacksona**. *Touretteův syndrom* bývá běžný také mezi divadelními a filmovými herci.

V širokém vědomí lidí se vyskytuje názor, že jakékoli neobvyklé tvůrčí nadání bývá často doprovázeno (a tím pádem i "vykoupeno") nějakou *psychickou* nedostatečností. Je jisté, že *relativně* velký počet mezi velmi nadanými lidmi má některou z duševních poruch. Nikoli, však nutně. Bylo by omylem domnívat se, že nadání vždy doprovází nějaká *nervová dysfunkce* a naopak. Nicméně je pravděpodobné, že *některé z duševních poruch* mohou zčásti podněcovat nevšední tvůrčí talent a touhu po sebevyjádření. Typickým příkladem je *manio-depresivní psychóza*. (dále cit. 19) *Trpěla jí celá řada umělců, např.: Vincent van Gogh, Robert Schumann, George Gordon (Lord Byron), Lord Tennyson, Herman Melville, Virginia Woolfová, Ernest Hemingway, francouzský malíř Théodore Géricault, rakouský skladatel Gustav Mahler, američtí básníci Robert Lowell, John Berryman, a Anna Sextonová, švédský dramatik August Strindberg, američtí dramatici Eugene O'Neill a Tennessee Williams,*

francouzský romanopisec *Victor Hugo* a zástupy dalších. **Mnozí z nich se léčili nebo skončili v ústavech pro choromyslné (básníci J. Berryman, L. Bogan, J. Clare, T. S. Eliot, G. Frding, F. Hölderlin, N. Lenau, G. de Nerval, S. Plathová, E. Pound, T. Tasso, spisovatelé W. Faulkner, F. Scott Fitzgerald, E. Hemingway, H. Hesse, Tennessee Williams, skladatelé A. Bruckner, O. Klemperer, R. Schumann, H. Wolf, Irving Berlin, Ch. Parker a Bud Powell, malíři Vincent van Gogh, Ch. Méryon a E. Munch) někteří spáchali sebevraždu (básníci S. Jesenin, V. Majakovský, M. Cvetajevová, spisovatelé E. Hemingway a V. Woolfová, skladatelé J. Clarke, P. Warlock a B. A. Zimmerman, malíři F. Bassano, F. Borromini, E. Dayes, V. van Gogh, E. L. Kirchner, W. Lehmbruck, J. Pascin, M. Rothko, N. de Stal, P. Testa) nebo se o ni alespoň pokusili (básníci a spisovatelé E. A. Poe, Osip E. Mandelštam, Joseph Conrad, Maxim Gorkij, E. O'Neill, skladatelé Hector Berlioz, R. Schumann a Hugo Wolf, malíři Paul Gauguin, klavírista Arthur Rubinstein).** U některých diagnóza ovšem nebyla jistá, u jiných šlo o diagnózu odlišnou (básník *Ivan Blatný*). V této velké a slavné rodině trpících se díky své genetické výbavě a několika osudovým ranám ocitl také český herec *Miloš Kopecký*.

*William Styron*, který svůj osud pacienta ztvárnil v knize *Darkness visible* cituje *Danteho* verše:

*Nel mezzo del cammin di nostra vita  
Mi ritrovai per una selva oscura  
Ché la deritta via era smaritta.*

*(Kde v půli život náš je se svou poutí,  
Procházet musel jsem tak temným lesem,  
Že pravý směr jsem nemohl uhodnouti)*

Nejen pro něho, ale i pro ostatní však musí platit dovětek:

*E quindi uscimo a riveder le stelle.*

*(Tu vyšli jsme a spatřili zas hvězdy)*

## 14. Léčba <sup>(cit. 14)</sup>

Dříve než padne rozhodnutí *jak* léčit, je důležité rozhodnout, *zda* je vůbec nutno projevy *TS* léčit. Dokonce mezi nemocnými doporučenými na specializované pracoviště, u nichž lze předpokládat těžší postižení, asi 20 % nepotřebuje *farmakoterapii*. Vzhledem k širokému spektru *neurologických* a *behaviorálních* projevů *TS* a jejich různé tíži léčba poruchy musí být *individualizována*.<sup>(Tab. 7)</sup> Nejobtížnější příznaky by měly být ošetřeny nejdříve, přičemž cílem není jejich úplné odstranění, ale spíše potlačení na snesitelnou míru. Pokud se *medikace* ukáže jako nezbytná, měla by být nasazována od nízkých dávek a postupně *titrována* (*stanovení množství účinné látky např. ve farmaku*) na nejnižší účinnou úroveň. Jiným důležitým *principem terapie TS* je vyzkoušet přiměřeným způsobem každý lék a jeho dostatečné dávkování před tím, než se léčba změní. Tento přístup zabrání zbytečným změnám z důvodů kolísání příznaků v rámci přirozeného průběhu nemoci.

TIKY	ADHD	OCD
Botulotoxin	Clonidin	Carbamazepin
Clonazepam	Deprenyl	Clomipramin
Clonidin	Desipramin	Clonazepam
Clozapin	Dextroamfetamin	Fluoxetin
Flufenazin	Guanfacin	Imipramin
Flunarizin	Imipramin	Paroxetin
Haloperidol	Metylfenidát	Sertralin
Molindon	Pemolin	Trazodon
Naltrexon		
Nikotin		
Pimozid		
Sulpirid		
Tetrabenazin		
Thiothixen		
Tiaprid		
Trifluoperazin		

**Tab. 7** Léčebné strategie u Touretteova syndromu. ADHD - hyperaktivita s deficitem pozornosti, OCD - obsedantně nutkávací porucha.

Z *farmak* užívaných pro potlačení tiků se jeví **flufenazin** (tbl. Prolixin) jako nejúčinnější a nejméně sedativní. Počáteční dávka 1 mg na noc v prvním týdnu se postupně zvyšuje na 2krát 1 mg denně v druhém a 3krát 1 mg od třetího týdne. Vzácně je zapotřebí dávek vyšších než 8 mg denně. **Haloperidol**, který se dosud běžně u *TS* podává, často způsobuje nepříjemnou *sedaci*, *depresi*, *přírůstek na váze* a *školní fobii*. Ačkoliv i *flufenazin* může působit podobné vedlejší účinky, bývají méně časté a méně výrazné než u *haloperidolu*. Jestliže tiky nejsou dostatečně zvládnuty *flufenazinem*, přichází v úvahu **trifluoperazin** (Stelazin), **thiothixen**, **pimozid** (Orab), **haloperidol** (Haloperidol, Haldol) a **molindon**. Při léčbě *pimozidem* je nutno kontrolovat *EKG* pro nebezpečí prodloužení *QT intervalu*, vzhledem k nebezpečí *hepatotoxicity* je u všech uvedených léků **nutno pravidelně sledovat jaterní funkce**. *Neuroleptika* působí jako *blokátory dopaminových receptorů*, a mohou tedy působit všechny známé formy *akutních* a *tardivních dyskinetických syndromů*. **Pečlivé monitorování stavu pacientů je z tohoto důvodu nezbytné a dávky léčby by měly být udržovány na nejnižší možné úrovni**. **Tetrabenazin** (Nitoman) je účinný prostředek pro léčbu tiků, který jako *presynaptický depletor dopaminu* nepůsobí *tardivní dyskinezy*. Může však podobně jako *postsynaptičtí antagonisté* způsobit denní *sedaci*, noční *insomnii* (*nespavost*), *depresi* a

*parkinsonismus*. Z dalších léků **clonazepam** (Rivotril) může být vhodný zvláště u pacientů s těžkými *klonickými* tiky. Zcela novým přístupem je léčba tiků *lokální aplikací botulotoxinu* (Dysport, Botox) do postižených svalů. Po dávce dochází ke snížení četnosti i mohutnosti tiků<sup>(79)</sup>, přičemž je tato léčba účinná u pohybových i zvukových tiků včetně těžké *koprolálie*.<sup>(80)</sup> Navíc pacienti, u nichž *výstražné sensorické fenomény* předcházejí nástup tiků, udávají zmírnění těchto projevů. Účinek *botulotoxinu* trvá v průměru 3 - 4 měsíce a nebývá provázen závažnějšími komplikacemi.

*Behaviorální* léčba a *psychoterapie* mohou být ve vybraných případech užitečné pro ovlivnění poruch chování provázejících *TS*, ale samozřejmě jsou tyto přístupy jen vzácně účinné a hrají v nejlepším případě pomocnou roli. Tyto postupy mohou nicméně pacientovi i členům jeho rodiny poskytnout *důležitou emocionální podporu* a mohou pomoci *zlepšit sebehodnocení* a *zvýšit motivaci*. Některé úpravy školního vyučování mohou pacientům pomoci získat nejvyšší dosažitelné vzdělání. Je nutno poučit učitele a spolužáky o *TS*, dělat časté přestávky dovolující "vybít" tiky a emoce, omezit písemné úkoly, zkoušet ústně, vyloučit časem omezené testy, poskytnout přesný denní rozpis domácích úkolů a termínů zkoušení a věnovat se žákům individuálně. Pokud tyto kroky nestačí k udržení dobrého prospěchu a uspokojivé adaptaci, může být zapotřebí farmakologická léčba.

U pacientů s lehkou *ADHD* a problémy s ovládním *impulzů* podáváme **clonidin** (Catapresan), *antagonistu presynaptických alfa<sub>2</sub>-adrenergických receptorů* snižujícího plazmatický *norepinefrin* a používaného též jako *antihypertenzivum*. Počáteční dávka 0,1 mg na noc se postupně zvyšuje na 0,5 mg denně, rozděleně do tří dávek. V USA je *clonidin* dostupný i v *depotní transkutánní náplastové* formě. Vedlejšími účinky jsou *sedace*, bolest hlavy, sucho v ústech a nespavost. **Guanfacin** (Estulic), ačkoli *farmakologicky* podobný, může být účinný i u pacientů, kde *clonidin* poruchy chování dostatečně neovlivnil. Vyznačuje se též delším poločasem účinku, nižší *sedací* a mírnějším *hypotenzivním* působením. Oba léky jsou účinné v léčbě poruchy pozornosti s *hyperaktivitou* i bez ní, zvláště užitečné jsou při zvládnání *negativistického* a *agresivního* chování. Jestliže jsou projevy *ADHD* úporné a vadí v běžném životě, je vhodné podat v *nejnižší účinné dávce metylfenidát* nebo jiné *psychostimulans* jako **pemolin** nebo **dextroamfetamin**, ačkoli je u těchto léků *nebezpečí uspíšení vzniku nebo zhoršení tiků*. Mimo možnosti rozvoje tolerance jsou dále vedlejší účinky nervozita, nespavost, nechutenství a bolesti hlavy. Kombinace s *neuroleptiky* je nutná v případě, že *psychostimulans* vyvolá neúnosné zhoršení tiků. *Symptomatické* zlepšení *ADHD* mohou dále přinést některá *antidepresiva* jako **imipramin** (Melipramin), **desipramin** (Petylyl) a s menším rizikem vedlejších účinků *moderní preparáty* ze skupiny *selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)*<sup>(18)</sup> a *reverzibilních inhibitorů MAO*. Předběžné studie ukazují, že **deprenyl** (Jumex), *inhibitor MAO-B*, může rovněž účinně potlačovat příznaky *ADHD*, aniž by zhoršoval tiky.<sup>(81)</sup>

U pacientů s *invalidizujícími* příznaky *OCD* jsou nejúčinnější *antidepresiva*, zejména přípravky se *serotonergním* účinkem. **Clomipramin** (Anafranil) v počáteční dávce 25 mg na noc je možno zvyšovat až do 250 mg denně, podávání **fluoxetinu** (Prozac) se zahajuje dávkou 2 mg po snídani a zvyšuje až do 80 mg denně. Rovněž další *SSRI* se ukazují jako účinné. U pacientů s extrémně těžkou a *invalidizující OCD*, u nichž selhala příslušná *farmakoterapie*, může jako poslední řešení přicházet v úvahu *psychochirurgie*, buď *limbická leukotomie*, nebo *cingulotomie*.<sup>(82)</sup>

V současnosti lze u *TS* pouze spekulovat o možném *protektivním* účinku *antagonistů excitačních aminokyselin* nebo *antiadrenergických farmak* jako **flutamidu**. Budoucí *terapeutické* postupy by nicméně neměly pouze potlačovat příznaky *TS*, ale měly by též *měnit přirozený vývoj nemoci*. Mimořádný význam bude i nadále mít *edukační činnost* u pacientů, v rodinách i u učitelů, se zvláštním zdůrazňováním *primárně neurologické povahy nemocnění*.

Důležitou úlohu při poskytování informací a další podpory pacientům i jejich rodinám hrají v mnoha zemích občanské podpůrné skupiny pro *TS*.

## 15. Touretteův syndrom očima pacienta

Jak již bylo zmíněno v úvodu, patřím též mezi osoby trpící *TS*. Ve svých osmnácti letech mám již s tímto postižením hodně zkušeností. V následujících řádkách se proto pokusím popsat *TS* tak, jak jej vnímá pacient.

### 15.1 Konkrétní podoba vývoje nemoci

První příznaky, které poukazovaly na *TS* se u mě vyskytly ve věku sedmi let, v době nástupu povinné školní docházky. Projevovaly se neklidným nutkavým *pokašláváním* a *podupáváním*. Ze začátku byly tyto projevy pouze mírné, ale později se začaly zhoršovat. Kolem devíti let věku se přidaly *motorické tiky* a to především *trhání hlavou* ve směru dozadu. Když tyto symptomy neustávaly rozhodli jsme se s rodiči vyhledat lékařskou pomoc. *Léčba* byla zahájena v roce 1989, v mých devíti letech. Diagnóza zněla *Touretteův syndrom* a ošetřující lékař rozhodl o nasazení *farmak*. Začal jsem užívat *Minitixen* (tbl.), který ale neměl žádné výraznější účinky. Protože toto *farmakum* nezabíralo, bylo vysazeno a nahrazeno *Haloperidolem* (v podobě kapek), který jsem užíval pak dále po dobu sedmi let. Počáteční dávka byla stanovena na jednu kapku preparátu ráno a na dvě kapky večer. V průběhu následující léčby se tato dávka zvyšovala až na šest kapek ráno a šest kapek večer. *Medikaci* jsem snášel dobře a hned v prvních týdnech užívání *Haloperidolu* nastal zřetelný ústup tikových projevů. Během této doby jsem však velmi přibral na váze. Nicméně toto zvýšení tělesné hmotnosti bylo pouze dočasné.

Paralelně s těmito událostmi se objevily i první příznaky *OCD*. Ze začátku to bylo nutkavé *osahávání rohů a ostrých hran nábytku*, později se dostavily i celé *rituály*, hlavně před spánkem. V dalším průběhu onemocnění se přidávaly stále nové *motorické tiky* (trhání rukou, mrkání očí atd.), které ale vždy po určité době vymizely a byly vystřídány jinými. *Vokální tiky* se projevovaly nutkavým *pískáním*, které se uplatňovalo také při již zmíněných večerních *rituálech*. Jednou se dokonce vyskytl *vokální tik* v podobě chrochtání, který byl vyvolán náhlou a velkou psychickou zátěží (stresem) při jedné programátorské soutěži, které jsem se zúčastnil v prvním ročníku gymnázia. Tento tik naštěstí po pár týdnech ustal.

V dalších letech účinek *Haloperidolu* již nebyl tolik zřejmý, avšak léčba nebyla vysazena ani změněna. Následné zvýšení denní dávky nepřineslo pozitivní výsledek. Pokračování v užívání tohoto léku bylo tedy s velkou pravděpodobností zbytečné a mělo velmi negativní dopad.

V zimě roku 1996 (ve věku šestnácti let) se u mě vyskytly následující příznaky: několikrát týdně (převážně v odpoledních hodinách) jsem upadal do velmi zvláštního stavu, který se projevoval *vnější otupělostí a zpomalením duševních funkcí*, hlavně snížením rychlosti myšlení a nejasnou pamětí. Nacházel jsem se sice ve stavu plné bdělosti, ale nebyl jsem schopen dobře reagovat na vnější podněty. Nemohl jsem vést složitější diskusi, ztrácel jsem souvislosti. Charakteristická byla pro tento stav *celková zmatenost*. Velmi obtížné bylo například najít nějaký malý předmět na mém psacím stole, z čehož jsem propadal často velkému zmatku až skrytému zoufalství. Tyto příznaky byly doprovázeny *rychlými a krátkými pohyby očí ze stany na stranu*, což mělo za následek zhoršené, rozostřené vidění a nepříjemný tlak v očních bulvách, posléze i jejich bolest. Jednalo se nejspíš o příznaky nějakého typu *epilepsie*. Vzhledem k rychlým pohybům očí a *úlevě jedině po následujícím spánku* se

domnívám, že šlo o jakousi *REM* fázi mozkové aktivity ve stavu bdění. Tyto příznaky nebyly však ani později uspokojivě vysvětleny. Příčina je však zřejmá.

I když jsem v té době žádal o vysazení veškeré medikace, můj ošetřující lékař určil změnu v léčbě *farmaky* z *Haloperidolu* na **Tiapridal tbl.** (100 mg tiapridu v jedné tabletě) s počáteční dávkou jednu tabletu ráno a jednu večer. Výše popsané projevy ale nepolevovaly, spíše měly zhoršující se tendenci. Po neúspěchu přišla další změna, tentokrát byl *Tiapridal* vyměněn za **Orap** (1 mg pimozidu v jedné tabletě) s počáteční dávkou jedna tableta ráno a jedna tableta večer. Výsledek nebyl opět žádný. Následovala hospitalizace na oční klinice s podezřením na *zelený zákal (glaukom)*, který se projevuje mj. zvýšením *nitroočního tlaku*, což by vysvětlovalo nepříjemný pocit v očních bulvách i zhoršené vidění. Nikoli však už psychické symptomy. Toto podezření se ukázalo jako mylné.

Asi o měsíc později (v květnu roku 1997) jsem byl opět hospitalizován, tentokrát na neurologické klinice. Provedené vyšetření *počítačovou tomografií (CT)* a *magnetickou rezonancí (MR)* neprokázalo podstatné anatomické odchylky. *EEG* vyšetření též neodhalilo žádnou výraznou dysfunkci.

Je zajímavé, že i přes stále stejnou medikaci (*Orapem*) příznaky popsaných projevů ustaly. Byl jsem propuštěn s dřívější diagnózou *Tourettova syndromu a spasmofilní neuropatie*. Asi za týden po odchodu z nemocnice se objevily ale příznaky mého "*rozostřeného vidění*" znovu.

V červenci téhož roku jsem vyhledal pomoc jednoho dobrého neurologa, se kterým obvykle trávíme letní prázdniny ve stejné lokalitě východních Čech. Po dohodě jsem byl opět podrobně vyšetřen. Vyslovil jsem podezření, že výše zmíněné projevy jsou způsobeny špatnou a neúčinnou *medikací*, která trvá již po dobu osmi let. Požádal jsem o vysazení všech léků, s čímž dotyčný neurolog souhlasil.

Po zrušení *medikace* veškeré příznaky jakýchkoli *epileptických* stavů zmizely. Následné jaterní testy prokázaly mírnou poruchu jater v důsledku užívání *neuroleptik* po příliš dlouhou dobu. Za pozornost jistě stojí, že během dřívější léčby ošetřující lékař ani jednou nenařídil kontrolu stavu jater. *Metoda*, kterou jsem byl dříve léčen, je tedy velmi *alarmující* a poukazuje na to, jak neblahé následky může mít špatně zvolený léčebný postup.

Co se týče *tikových projevů*, s mým vyšším věkem (asi od šestnácti let) zčásti ustupují, hlavně *OCD*, a snižuje se i jejich četnost. Nedá se však říci, že by příznaky vymizely zcela.

T.č. neužívám žádné léky na potlačení příznaků *TS* a jelikož jsou tyto příznaky jen mírné, byla jakákoli další *medikace* shledána jako zbytečná. Kvůli mým narušeným játrům jsem ale stále nucen užívat *hepatikum - Lipovitan* (před tím po kratší dobu *Essentiale forte*).

## 15.2 Pravděpodobné příčiny nemoci

Jelikož má *TS* *genetický základ*, je pravděpodobné, že některý z členů rodiny bude trpět také nějakými poruchami, které s *TS* souvisí. V mé rodině jsou mírné příznaky *OCD* u matky. Dědeček z matčiny strany byl částečně nervově labilní, na což poukazuje mj. fakt, že i když vlastnil řidičský průkaz, nebyl schopen řídit automobil kvůli stresovým situacím, které se často vyskytují během jízdy. Moje matka řidičský průkaz nemá. Otec je v tomto ohledu pravý opak, stresové situace většinou snáší dobře a jedná v nich s dostatečným odstupem. Na druhou stranu je velmi často až příliš vznětlivý.

Hlavní příčinu mého *TS* je ale třeba hledat jinde. A to v mém *prenatálním* vývoji. Těhotenství mé matky bylo totiž již od začátku problematické a od pátého měsíce muselo být uměle udržováno. Kvůli předčasným kontrakcím dělohy a hrozícímu potratu užívala matka *během těhotenství* silné dávky léků. Byl to především ***Plegomazin*** a ***Thioridazin***. To se zřejmě projevilo na vývoji plodu, tedy na mně. Přesný vznik onemocnění touto cestou ale zůstává stále otázkou. Je pravděpodobné, že *farmaka* přítomná v matčině krvi nepříznivě ovlivnila vývoj mé nervové soustavy a přispěla k uplatnění *genu* zodpovědného za *TS*. Možný je ale i jiný, nepřímý vliv těchto *farmak*. Zvýšený stres, kterým jistě matka během tohoto komplikovaného těhotenství trpěla, by mohl mít podstatný podíl na vzniku poruchy také.



### 15.3 Tiky a jejich průběh

Ve stejném roce, kdy se u mě poprvé objevily příznaky *TS* (v sedmi letech), jsem dostal k Vánocům digitální kapesní hru (každý si jistě vzpomene na vlka ze známého ruského večerníčku "Jen počkej zajíci", který sbírá do košíku vajíčka). A právě při jejím hraní se *tikové příznaky* prudce zhoršovaly - vyžaduje totiž zvýšenou pozornost a vystavuje hráče jistému stresu. Před hraním jsem se musel vždy uklidnit, což spočívalo v jakémsi vybití tiků v krátké době. Během hry se pak objevovalo stálé nutkání provést nějaký pohyb (*tik*), které jsem se snažil potlačit. Navenek to tedy vypadalo, jako bych se v průběhu hry zklidnil. Opak byl ale pravdou. V době aktivního hraní ve mně totiž stále stoupalo napětí (zřejmě v důsledku úmyslného potlačování veškeré *tikové* aktivity), které se v momentě ukončení hry (tedy tehdy, kdy už nebylo třeba se soustředit) projevilo velmi silnými *tikovými* projevy. Bylo to znovu jakési vybití po dlouhém a úmyslném potlačování tiků. Tímto potlačením jsem sice dostal jakousi výhodu v podobě jistého útlumu tiků, ale za cenu jejich prudkého nárůstu po skončení hry. Tento konkrétní příklad názorně ilustruje typickou situaci, kdy se *tikové* projevy rapidně zhoršují.

*Tiky* jsem vnímal (a vnímám) jako *dočasné úlevné prostředky v určité nepříjemné situaci*. Ovšem zde by bylo dobré rozlišovat *tiky* na *dvě různé skupiny*:

- 1) *Tiky*, ke kterým není postižený nutkán a slouží jako prostředek k "vybití" nahromaděného napětí při stresových a jinak zatěžujících situacích. Jsou jakýmsi ventilem pro odlehčení psychické zátěže, kterou *tiky* většinou doprovázejí.
- 2) *Tiky*, ke kterým je postižený nutkán a které se projevují nějakými výstražnými signály před samotným *tikem* (např. pocit napětí v paži, svědění očních víček atd.) a po jehož provedení následuje dočasná úleva od těchto nepříjemných pocitů (výstražných signálů). Myslím, že je zde na místě srovnání s *OCD*, k níž má podle mého názoru tento typ tiků úzký vztah a možná mají obě poruchy společný základ.

Výše uvedené skupiny jsou charakterizovány bez ohledu na to, zda jde o *tiky motorické* či *vokální*. Oba druhy tiků se mohou různě kombinovat a proplétat. Stejně *anatomické lokality* mohou být zasaženy oběma typy tiků najednou.

U mě se projevily (a projevují) různé *motorické tiky*, které se většinou po určité době ztrácejí a jsou nahrazeny jinými. Dalo by se uvažovat o jakémsi přesunu lokalit postižených *tikem*. Někdy se znovu vracejí *tiky*, které dříve již vymizely. Jediný *tik*, který u mě nikdy nevymizel (ani se nepřemístil či znovu nevrátil), je šubavý pohyb hlavou směrem dozadu. Je to jediný můj "konstantní" *tik*.

*Vokální tiky* mívám vždy jen dočasné. Pokud se nějaký *vokální tik* objeví, jde většinou o návrat *tiku*, kterým jsem již někdy trpěl.

Vznik nových tiků, chcete-li "tiková fantazie", v mém onemocnění ale v posledních několika letech zcela ustal.

Vzpomínám si, že v prvním ročníku gymnázia jsem se zúčastnil jedné náročné programátorské soutěže. Byla velmi vyčerpávající, trvala asi šest hodin čistého času a měla extrémní nároky na soustředění. Po skončení této soutěže (byl jsem tenkrát druhý) mě cestou domů přepadl nepříjemný *vokální tik* v podobě *chrochtání*. Byl způsoben předcházejícím rozrušením. Jednalo se snad o jeden z nejhorších tiků, který jsem kdy měl. Musel jsem zůstat týden doma, protože jsem se bál takto přijít do školy. *Tik* se ale naštěstí po pár týdnech ztratil.

## **15.4 Vnější faktory, které ovlivňují tikové projevy**

Z vlastní zkušenosti vím, že na četnost a mohutnost tiků mají velký vliv vnější faktory, hlavně psychický stav, ve kterém se postižený v daném časovém období nachází. Záleží na nich mnohem více, než je tomu u poruch chování (hlavně OCD). Vnější faktory se dají rozdělit na dvě skupiny, a to na faktory, které mají na tikovou aktivitu *zhoršující účinek* a na faktory, u nichž je *účinek zmírňující*.

1) ***Faktory, které mají na tikové projevy zhoršující vliv.*** Jsou to především stresově náročné situace, ve kterých je zvýšený nárok na pozornost, jako je například zkoušení u tabule ve škole nebo provozování některých sportů (např. hraní tenisu či fotbalu - hlavně chytání v bráně). Pocit psychické nepohody a rozladění je dalším z těchto faktorů. Tiky se také zhoršují při fyzické námaze a v nadměrném horku (fyzické nepohodě). Mé příznaky byly většinou horší v létě než v zimě. Je zajímavé, že chlad zhoršující účinky nemá. To nasvědčuje tomu, že vnější faktory zvyšující tikové projevy jsou obecně *faktory, které uvádějí organismus do excitovaného (aktivovaného) stavu* mezi něž samozřejmě patří i zmiňovaný stres.

Dalším faktorem, který u mě tiky zhoršoval, byl pohled na osobu, která tikovými projevy trpěla také a přistoupila třeba do stejné tramvaje. Pokud se jedná o *tiky vokální*, zvuk, který připomíná nebo je stejný (chrochtání) jako tik kterým trpíte (nebo jste trpěli), může tento tik zhoršit (vydráždit) nebo jej dokonce znovu vyvolat. Záleží na tom, v jaké situaci se právě nacházíte a zda jste schopni odolat náporu nutkání k danému tiků.

Tiky se též většinou zhoršují při sledování televize. V kině nebo v divadle je tomu podobně.

2) ***Faktory, které mají na tikové projevy tlumící účinek.*** Jsou to faktory, které uvádějí organismus do stavu zklidnění. Pokud postižený dělá nějakou práci s dostatečným zaujetím a tato práce ho baví, většinou také tikové projevy klesnou (u mě je to např. malování či stavění leteckých modelů). V mém případě došlo ke zmírnění tiků i v některých situacích, kde se to dá těžko jen očekávat. Typickým příkladem byla doba úleku či pocitu provinění. Pokud jsem byl ve svém dětství někdy více pokárán či potrestán za to, že jsem něco špatného provedl, v době hned po potrestání resp. pokárání tiky naprosto zmizely. (používá se proto také výraz, že je někdo zaražený) Po odeznění tohoto "zaražení" ale tiková aktivita vždy prudce stoupla.

Míra *tikových projevů* bude zřejmě závislá na uplatnění specifických *neurotransmitterů* a *neurohormonů* v konkrétních uvažovaných situacích. Je-li *TS* vysvětlován přecitlivělostí (*hypersenzivitou*) určitých *neurotransmitterových receptorů* (např. *D2 receptorů dopaminu*), pak je pravděpodobné, že při situaci, která zhoršuje tikové projevy, je uplatnění *neurotransmitterů*, na něž jsou tyto *receptory* citlivé, větší než v situacích jiných a naopak.

## 15.5 Projevy poruch chování

Tak jako tiky se i moje *poruchy chování* (především *OCD*, jelikož *ADHD* se u mě nikdy výrazně nemanifestovala) projeví poprvé při hraní si. Uvedu konkrétní příklad.

V době mého dětství (a myslí že stále) byla velmi populární dětská stavebnice jménem Lego. Měl jsem to štěstí, že jsem těchto stavebnic vlastnil dokonce více. Rád jsem si s ním hrál a jako každé dítě stavěl různé budovy, auta, letadla atd. Udržoval jsem a vyžadoval však úzkostný pořádek mezi díly jednotlivých stavebnic a nesnášel, když se náhodou pomíchaly. Ještě důslednější jsem byl v pořádku mezi jednotlivými panáčky (legáčky), kteří ale byli většinou stejní svou podobou. Měli ale odlišné funkce. Jeden řídil jen motorku, druhý zase vrtulník atd. Pro jejich označení jsem používal různých způsobů např. jiné natočení helmy u panáčka jezdicího s motorkou než u panáčka lítajícího s vrtulníkem atd. Tak jsem si postupně vytvořil velmi komplikovaný systém vztahů mezi jednotlivými díly a figurkami mých stavebnic, který jsem přísně dodržoval. Katastrofa pak nastala, když jednou přišel na návštěvu můj stejně starý bratranec. Zatímco já jsem se někde bavil ze zbytkem své rodiny, bratranec se nepozorovaně vkradl do mého pokojíčku a začal si hrát s Legem. Můj veškerý systém a hierarchie mezi stavebnicemi byly v tu ránu pryč. Totálně všechno pomíchal dohromady. Začal jsem tenkrát neskutečně vyvádět a dal se do nekonečného pláče. Měl jsem pocit, že to je absolutní konec. Dospělému to možná přijde k smíchu, ale pro děti jsou často nejdůležitější právě takové věci jako jejich stavebnice Lego. Já jsem na tuhle událost dodnes nezapomněl. Není ale bez zajímavosti, že během hraní si s Legem se tikové projevy vždy omezily na minimum. (Předcházející odstavec je příkladem *obsedantního* chování.)

Dalším velmi nepříjemným projevem poruchy chování bylo v pozdějším věku *nutkavé osahávání rohů* a *hran nábytku*. Představte si jak sedíte někde v křesle a svědí vás koleno. A koleno svědí tak dlouho, až se na něm musíte podrbat. Každý jistě tento pocit dobře zná. Osahávání rohů nábytku by se k němu dalo přirovnat. S tím rozdílem, že vás nesvědí koleno, ale kus nábytku. Zvláštní, že? Když "svědící" objekt podrbáte (sáhnete na něj) dostaví se dočasná úleva. Ovšem po chvíli tento objekt většinou začne svědit znovu (jako často i koleno). A proto musíte opět patřičný roh osahat. Dostáváte se tak do jakéhosi začarovaného kruhu v podobě nutkavých pocitů, osahávání rohů a dočasných úlevy po které znovu následuje nutkavý pocit. Kolikrát část nábytku, "která vás svědí", nemusí být ani ve vašem zorném poli. Nicméně musíte mít vždy ponětí, kde se tento objekt nachází, což je naštěstí někde ve vaší bezprostřední blízkosti. Nejnepříjemnější byly tyto projevy ve škole, kde takto "zlobila" během vyučování školní lavice spolužáka sedícího za mnou. Musel jsem se pak neustále otáčet a nemohl dávat dobrý pozor na výklad právě probírané látky. Později jsem se snažil toto *nutkání* v průběhu vyučování potlačovat, což bylo docela úspěšné. (Asi jako když vás svědí ono koleno a vy se snažíte vůlí zapomenout na to že vás svědí, protože se nemůžete resp. nechcete podrbat.) Tyto příznaky jsou názornou ukázkou *kompulzivního* chování.

Ve stejném období jako nutkavé osahávání rohů, se začal projevovat další příznak poruchy chování, a to provádění *rituálů* těsně před spaním (tj. cestou do postele). *Kombinovaly* se při nich všechny složky mého *TS*, tedy jak *motorické*, tak *vokální tiky* a samozřejmě i osahávání rohů. Vypadalo to zhruba tak, že doma jsem šel večer do postele přesně stanovenou trasou a při tom prováděl přesně určené úkony. Např. nejdříve jsem osahal rohy postele, pak šel k psacímu stolu, tam jsem několikrát písknul a osahal jeho všechny rohy, potom vlezl do peřin, několikrát mocně trhnul hlavou a až pak se konečně uložil ke spánku. Kdybych tento *rituál* před spaním neprovedl a lehl si rovnou do postele, stálo by mne veliké úsilí zápasit s *nutkáním* provést tento *rituál* a neměl bych klid, dokud bych znovu nevstal a nevykonal ho. Z hlediska pozorovatele se jeví všechny tyto *rituály* velice *iracionální*, ale postiženému se zas až tak *iracionální* nezdají. Zvykne si na ně, a i když ho zatěžují, bere je pak jako

samozřejmou součástí daného časového období, kdy jsou tyto *rituály* prováděny. Je zajímavé, že *rituály* se vyskytovaly jen ve *známém prostředí*, tedy hlavně doma. Na dovolené či u babičky zcela vymizely. (Jedná se o druh *kompulzivního* jednání.)

Někdy jsem také při usínání trpěl nutkavým pocitem dojít si na záchod, takže jsem musel i několikrát vstát a jít se vymočit, než jsem usnul. (*Obsese*)

Občas též mívám nutkání očichávat různé věci, hlavně knihy a časopisy. (*Kompulze*)

V poslední době jsem zaznamenal mírné projevy *echolálie*, které jsou příznačné tím, že opakují slova druhých, které mají pro mě emoční význam, především tehdy, když mě tato slova nějakým způsobem zraňují.

Všechny výše uvedené projevy jsou čistě konkrétními příklady poruch chování. Symptomy těchto poruch jsou ale individuální. Každý postižený jedinec může mít různé, zcela odlišné projevy (od např. klanění se před každými dveřmi až po nutkavé dělání dřepů během vyučování), které se ale dají zařadit do stejných skupin symptomů (jako např. *rituály* apod.). Jde tedy o rozmanité projevy jednoho a téhož druhu postižení, a *to obsedantně-nutkavé poruchy* (též nazývané *obsesivně-kompulzivní*) neboli *OCD*.

## 15.6 Touretteův syndrom a okolí

Velice problematická vždy byla *interakce mezi projevy TS a okolím*. Lidé, se kterými přijdete do styku, často nechápavě sledují příznaky *TS* a kolikrát musíte odolávat jejich nepříjemnému posměchu.

Nejobtížnější situace u mě nastala na základní škole. Spolužáci si tropili z tiků často legraci, takže jsem byl z jejich strany neustále vystaven obtěžujícímu tlaku. To je velmi deprimující. Zvláště když se přidá i nechápavý učitel. Dnes už dobře vím, jak *důležité je včas informovat učitele ve škole o postižení TS*, případně i ostatní spolužáky. Žádný rodič by to neměl podceňovat.

Chtěl bych zdůraznit a apelovat zde na všechny budoucí rodiče, aby jakékoli příznaky možného onemocnění *TS*, ale i *ADHD*, *OCD* atd., u svých dětí *nezlehčovali a vyhledali co nejdříve odbornou lékařskou pomoc*. *Včasným zásahem a zavedením patřičných opatření tak velmi napomohou dalšímu normálnímu rozvoji svého dítěte a jeho kvalitnímu budoucímu životu*.

Často se stává, že jsou tyto děti nepatřičně trestány za své projevy poruch chování (hlavně v případě *ADHD*), a to jak vlastními rodiči, tak i učiteli ve škole. Je to velký a neodpuštělný prohřešek. *Děti s jakoukoli poruchou chování se v žádném případě nesmí trestat*, i když se chovají nesoustředěně, zlobí, vykřikují, nevydrží chvíli na místě apod. Trestali byste je za něco, na čem nemají vinu, a velmi nepříznivě ovlivnili jejich už tak narušený psychický stav. Jediný účinný prostředek jak toto chování zmírnit *je trpělivá a chápavá maminka a dobrý zkušený učitel*.

Někdy se dokonce stává, že psycholog, na kterého se rodiče obrátí, rozhodne o nesmyslném umístění dítěte do zvláštní školy. Je to snad největší zlo, kterého se může na jinak normálním dítěti dopustit. Takový psycholog by zasloužil okamžité odebrání svého titulu (ne-li trestní stíhání).

Velký problém nastává, vyskytne-li se dítě postižené *TS* v rozvrácené, asociální rodině, která nejenže v léčbě (pokud vůbec byla zahájena) s ošetřujícím lékařem nespolupracuje, ale ještě silně přispívá ke stálému zhoršování stavu dítěte. To se bohužel týká dost početné části ze všech případů *TS*. Zde je nutno uvážit, není-li na místě odebrání tohoto dítěte z takové rodiny. Musíme být ovšem velmi opatrní, protože přemístění dítěte z rodiny do specializovaného ústavu je krok, který velmi zasáhne jeho psychiku a podepíše se na jeho dalším duševním rozvoji, nehledě na to, že žádný ústav nemůže nikdy nahradit hodnou a vlídnou maminku.

Poskytuje-li rodina dítěti dobré zázemí a patřičné porozumění a je-li i výuka ve škole přizpůsobena postižení *TS*, pak je možné touto optimalizací podmínek velmi pozitivně ovlivnit další průběh onemocnění. I přesto však nepřestává být *TS* zatěžující.

Omezující vliv může mít *TS* např. na výběr sexuálního partnera, protože tikové projevy (jsou-li zvláště výrazné) působí na ostatní nedobrym dojmem.

Dostane-li se člověk trpící *TS* do nového, neznámého prostředí, vždy se naleznou jedinci, kteří mají potřebu zesměšňovat jeho tikové projevy. Jsou to většinou nevyrovnaní, nekvalitní a bezohlední lidé, kteří mají často sníženou inteligenci. Není se kvůli tomu třeba trápit. Nejlepší je se obrnit a na jejich impertinentní poznámky nereagovat. Avšak jakékoli dlouhodobé zesměšňování osoby s *TS* je samozřejmě krajně nežádoucí a je ho nutné co nejdříve eliminovat. Je to jeden z důvodů, pro který u postižených s *TS* nepřichází v úvahu např. *povinná vojenská služba* apod.

## **16. Závěr**

*Touretteův syndrom je jedinečným příkladem onemocnění, při němž dochází k ovlivnění vývoje a funkcí CNS genetickými faktory a prostředím, v jehož důsledku vzniká komplexní neuropsychiatrická porucha. Podobně jako u řady dalších poruch, vznikajících primárně na podkladě genetické zátěže, platí i u Touretteova syndromu, že klinický obraz je významně ovlivňován mimogenetickými faktory. Definitivním řešením problematiky Touretteova syndromu se v budoucnu pravděpodobně stane eliminace genetické abnormality za pomoci prenatálního screeningu či postnatální genové terapie. Dnes bývá účinná léčba vhodně zvolenými farmaky. Pokud nejsou fenotypické projevy této abnormality příliš výrazné, lze následky genetické zátěže zmírnit optimalizací životních podmínek a případně ovlivněním dalších, dosud neznámých faktorů prostředí.*

## **17. Literatura**

1. CHASE, T. N., FRIEDHOFF, A. J., COHEN, D. J.:  
Tourette syndrome. Genetics, neurobiology, and treatment.  
Raven Press, New York, 1992
2. JANKOVIC, J., TOLOSA, E.: Parkinson's disease and movement disorders.  
Williams & Wilkins, Baltimore, 1998
3. KOUKOLÍK, F.: O vztahu lidského mozku a chování.  
Univerzita Karlova, Karolinum, Praha, 1997
4. KOUKOLÍK, F.: Mozek a jeho duše.  
Makropulos, Praha, 1997
5. KOUKOLÍK, F.: O nemocech a lidech.  
Makropulos, Praha, 1998
6. NOVÁK, M., FABER, J., KUFUDAKI, O.:  
Neuronové sítě a informační systémy živých organismů.  
Grada, Praha, 1992
7. FENEIS, H.: Anatomický obrazový slovník.  
Avicenum, Praha, 1981
8. BOROVSANÝ, L., a kol.: Soustavná anatomie člověka. Díl II.  
Avicenum, Praha, 1976
9. PETROVICKÝ, P.: Anatomie - IX. centrální nervový systém.  
Univerzita Karlova, Karolinum, Praha, 1996
10. HLADÍKOVÁ, J., DLOUHÝ, V.: Anatomie mozku ve schématech  
Univerzita Karlova, Karolinum, Praha, 1997
11. CAHILL, D. R., ORLAND, M. J., MILLER, G. M.:  
Atlas of Human Cross-Sectional Anatomy with CT and MR images.  
Wiley-Liss, New York, 1995
12. KIENZLE, W., PASCOLINI, A.: Hadrony pro zdraví.  
CERN, Multigraf, Ženeva, 1996  
(Vydáno k výstavě *Hadrony pro zdraví* za spolupráce AV ČR, Praha)
13. HYDE, T. M., WEINBERGER, D.R.: Tourettes syndrome. A model neuropsychiatric disorder.  
JAMA 273, 1995, str. 498-501
14. JANKOVIC, J., RŮŽIČKA, E.: Tiky a tourettův syndrom.  
Časopis lékařů českých 136, 1997, str. 399-404

15. SAKS, O.: Tourettes syndrome and creativity.  
Brit. Med. J. 305, 1992, str. 1515-1516
16. SIMKIN, B.: Mozarts scatological disorder.  
Brit. Med. J. 305, 1992, str. 1563-1566
17. KOUKOLÍK, F.: Tourettův syndrom nemusí znamenat pouze postižení.  
Zdravotnické noviny 47, 1998, str. 7
18. GROF, P.: Proč propadáme depresím?  
Vesmír 76, 12, 1997, str. 665-669
19. HÖSCHL, C.: Poznamenání ohněm - normální a patologické nálady.  
Vesmír 76, 3, 1997, str. 125-128
20. MOTLOVÁ, L.: Léčba schizofrenie.  
Vesmír 76, 10, 1997, str. 549-550
21. CUMMINGS, J. L.: Frontal-subcortical circuits and human behavior.  
Arch. Neurol. 50, 1993, str. 873-880
22. SCHAUENBURG, H., DRESSLER, D.: Das Gilles-de-la-Tourette syndrom.  
Nervenarzt 63, 1992, str. 453-461
23. DEVINSKY, O.: Neuroanatomy of Gilles de la Tourettes syndrome.  
Arch. Neurol. 40, 1983, str. 508-614
24. ROTHENBERGER, A., The role of frontal lobes in child psychiatric disorders.  
In.: Rothenberger A. (vyd.) Brain and behavior in child psychiatry.  
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1990
25. PETERSON, B., RIDDLE, M. A., COHEN, D. J. a kol.: Reduced basal ganglia volumes  
in Tourettes syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic  
resonance images.  
Neurology 43, 1993, str. 941-949
26. SINGER, H. S., REISS, A. L., BROWNE, J. E. a kol.: Volumetric MRI changes in basal  
ganglia of children with Tourettes syndrome.  
Neurology 43, 1993, str. 950-956
27. ITARD, J. M. G.: Mémoire sur quelques fonctions involontaires des appareils de la  
loccomotion, de la préhension, et de la voix.  
Arch. Gén. Méd. 8, Paris, 1825, str. 385-407
28. GILLES DE LA TOURETTE, G.: Étude sur une affection nerveuse caractérisée par de  
l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de copralalie.  
Arch. Neurol. 9, Paris, 1885, str. 19-42, 158-200
29. CHURCHLAND, P. S., SEJNOWSKI, T. J.: Perspectives on cognitive neuroscience.  
Science 242, 1988, str. 741-745



30. SERGENT, J.: Brain-imaging studies of cognitive functions.  
Trends Neurosci 17, 1994, str. 221-228
31. COHEN, M. S., BOOKHEIMER, S. Y.: Localization of brain function using magnetic resonance imaging.  
Trends Neurosci 17, 1994, str. 268-277
32. COHEN, M. S., RENSCHAW, P. F., YUERGELUN-TODD, D.: Imaging the mind: magnetic resonance spectroscopy and functional brain imaging.  
Am. J. Psychiatry 152, 1995, str. 655-658
33. VION-DURY, J., MEYERHOFF, D. J., COZZONE, P. J. a kol.: What might be the impact on neurology of the analysis of brain metabolism by in vivo magnetic resonance spectroscopy.  
J. Neurol. 241, 1994, str. 354-371
34. NÄÄTÄNEN, R., ILMONIEMI, R. J., ALHO, K.: Magnetoencephalography in studies of human cognitive brain function.  
Trends Neurosci 17, 1994, str. 389-395
35. GENVINS, A., LEONG, H., SMITH, M. E. a kol.: Mapping cognitive brain function with modern high-resolution electroencephalography.  
Trends Neurosci 18, 1995, str. 429-436
36. BARCLEY, R. A.: Attention deficit hyperactivity disorder.  
Guilford Press, N. Y., New York, 1990
37. ZAMETKIN, A. J., NORDAHL, T. J., GROSS, M. a kol.: Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset.  
N. Engl. J. Med. 323, 1990, str. 1361-1366
38. CASTELLANOS, F. X., GIEDD, J. N., ECKBURG, P. a kol.: Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder.  
Am. J. Psychiatry 151, 1994, str. 1791-1796
39. HYND, G. W., HERN, K. L., NOVEY, E. S. a kol.: Attention deficit-hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus.  
J. Child Neurol. 8, 1993, str. 339-347
40. BIEDERMAN, J., FARAONE, S. V., KEENAN, K. a kol.: Further evidence for familygenetic risk in attention deficit hyperactivity disorder: patterns of comorbidity in probands and relatives in psychiatrically and pediatrically referred samples.  
Arch. Gen. Psychiatry 50, 1993, str. 565-575
41. BIEDERMAN, J., MILBERGER, S., FARAONE, S. V. a kol.: Family -environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A Test of Rutter's Incidators of Adversity.  
Arch. Gen. Psychiatry 52, 1995, str. 464-470

42. MCGUIRE, P. K., BENCH, C. J., FRITH, C. D. a kol.: Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena.  
Brit. J. Psychiatry 164, 1994, str. 459-468
43. MACHLIN, S., HARRIS, G., PERSLON, G. a kol.: Elevated medial frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients: a SPECT study.  
Am. J. Psychiatry 148, 1991, str. 1240-1242
44. RUBIN, R. T., VILLANUEVA-MEYER, J., ANANTH, J. a kol.: Regional xenon 133 blood flow and cerebral technetium Tc 99m-HMPAO uptake in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder and matched normal control subjects: determination by high-resolution single-photon emission computed tomography.  
Arch. Gen. Psychiatry 49, 1992, str. 695-702
45. INSEL, T. R.: Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder.  
Arch. Gen. Psychiatry 49, 1992, str. 739-744
46. PERANI, D., COLOMBO, C., BRESSI, S. a kol.: FDG PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment.  
Brit. J. Psychiatry 166, 1995, str. 244-250
47. ROBINSON, D., HOUWEI, W., MUNNE, R. A. a kol.: Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder.  
Arch. Gen. Psychiatry 52, 1995, str. 393-398
48. LUXENBERG, J. S., SWEDO, S., FLAMENT, M. F. a kol.: Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder detected with quantitative X-ray computed tomography.  
Am. J. Psychiatry 1988, str. 1089-1093
49. ZITTERL, W., WIMBERGER, D., DEAML, U. a kol.: Kernspintomographische Befunde bei der Zwangserkrankung.  
Nervenarzt 65, 1994, str. 619-622
50. ROBERTSON, M. M.: The Gilles de la Tourette syndrome. The current status.  
Brit. J. Psychiatry 154, 1989, str. 147-169
51. SINGER, H. S.: Neurobiological issues in Tourette's syndrome.  
Brain Develop. 16, 1994, str. 353-364
52. JANKOVIC, J.: Diagnosis and classification of tics and Tourette's syndrome.  
In.: Chase, T. N., Friedhoff, A. J., Cohen, D. J. (Ed.): Tourette's syndrome.<sup>(1)</sup>  
Adv. Neurol. 58, 1992, str. 7-14
53. JANKOVIC, J., STONE, L.: Dystonic tics in patients with Tourette's syndrome.  
Mov. Disord. 6, 1991, str. 248-252
54. COHEN, A. J., LECKMAN, J. F.: Sensory phenomena associated with Gilles de la Tourette's syndrome.  
J. Clin. Psychiat. 53, 1992, str. 319-323

55. THE TOURETTE SYNDROME CLASSIFICATION STUDY GROUP: Definitions and classification of tic disorders.  
Arch. Neurol. 50, 1993, str. 1013-1016
56. SHAPIRO, A. K., SHAPIRO, E. S., YOUNG, J. G. a kol.: Gilles de la Tourette's Syndrome. Ed. 2.  
Raven Press, New York, 1988, str. 55
57. OBESO, J. A., ROTHWELL, J. C., MARSDEN, C. D.: Neurophysiology of Tourette syndrome.  
Adv. Neurol. 35, 1982, str. 105-114
58. JANKOVIC, J., ROHAIDY, H.: Motor, behavioral and pharmacologic findings in Tourette's syndrome.  
Can. J. Neurol. Sci. 14, 1987, str. 541-546
59. LAPLANE, D., LEVASSEUR, M., PILLON, B. a kol.: Obsessive-compulsive and other behavioral changes with bilateral basal ganglia lesions. A neuropsychological, magnetic resonance and positron tomography study.  
Brain 112, 1989, str. 699-726
60. KURLAN, R.: The pathogenesis of Tourette's syndrome. A possible role for hormonal and excitatory neurotransmitter influences in brain development.  
Arch. Neurol. 49, 1992, str. 874-876
61. SINGER, H. S., HAHN, I. H., MORAN, T. H.: Abnormal dopamine uptake sites in postmortem striatum from patients with Tourette syndrome.  
Ann. Neurol. 30, 1991, str. 558-562
62. KIDD, K. K., PRUSOFF, B. A., COHEN, D. J.: Familial pattern of Gilles de la Tourette syndrome.  
Arch. Gen. Psychiatry 37, 1980, str. 1336-1339
63. PAULS, D. L., LECKMAN, J. F.: The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors: evidence for autosomal dominant transmission.  
N. Engl. J. Med. 315, 1986, str. 993-997
64. COMINGS, D. E., COMINGS, B. G.: Alternative hypotheses on the inheritance of Tourette syndrome.  
In.: Chase, T. N., Friedhoff, A. J., Cohen, D. J. (Ed.): Tourette syndrome.<sup>(1)</sup>  
Raven Press, New York, 1992, str. 189-200
65. PAULS, D. L., TOWBIN, K. E., LECKMAN J. F. a kol.: Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder.  
Arch. Gen. Psychiatry 43, 1986, str. 1180-1182
66. PRICE, R. A., KIDD, K. K., COHEN, D. J., PAULS, D. L., LECKMAN, J. F.:  
A twin study of Tourette syndrome.  
Arch. Gen. Psychiatry 42, 1985, str. 815-820

67. HYDE, T. M., AARONSON, B. A., RANDOLPH, C., RICKLER, K. C., WEINBERGER, D. R.: Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. *Neurology* 42, 1992, str. 652-658
68. SHAPIRO, A. K., SHAPIRO E. S.: Tourette syndrome: clinical aspect, treatment and etiology. *Semin. Neurol.* 2, 1982, str. 373-385
69. BURD, L., KERBESHLAN, J., WIKENHEISER, M., FISHER, W.: Prevalence of Gilles de la Tourette's syndrome in North Dakota adults. *Am. J. Psychiatry* 143, 1986, str. 787-788
70. KLAWANS, H. L., FALK, D. K., NAUSIEDA, P. A. a kol.: Gilles de la Tourette's syndrome after long-term chlorpromazine therapy. *Neurology* 28, 1978, str. 1064-1068
71. LUNDH, H., TUNVING, K.: An extrapyramidal choreiform syndrome caused by amphetamine addiction. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 44, 1981, str. 728-730
72. BONTHALA, C. M., WEST, A.: Pemoline-induced chorea and Gilles de la Tourette's syndrome. *Br. J. Psychiatry* 143, 1983, str. 300-302
73. BRUUN, R. D.: Gilles de la Tourette's syndrome: an overview of clinical experience. *J. Am. Acad. Child Psychiatry* 23, 1984, str. 126-133
74. LECKMAN, J. F., PRICE, R. A., WALKUP, J. T., ORT, S., PAULS, D. L., COHEN, D. J.: Nongenetic factors in Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry* 44, 1987, str. 100
75. RANDOLPH, C., HYDE, T. M., GOLD, J. M., GOLDBERG, T. E., WEINBERGER, D. R.: Tourette's syndrome in monozygotic twins: relationship of tic severity to neuropsychological function. *Arch. Neurol.* 50, 1993, str. 725-728
76. BORNSTEIN, R. A.: Neuropsychological performance in children with Tourette's syndrome. *Psychiatry Res.* 33, 1990, str. 73-81
77. ALEXANDER, G. E., DELONG, M. R., STRICK, P. L.: Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 9, 1986, str. 357-381
78. HYDE, T. M., EMESELLEM, H. A., RANDOLPH, C., RICKLER, K. C., WEINBERGER, D. R.: EEG abnormalities in monozygotic twins with Tourette's syndrome: relationship between EEG findings, neuropsychological performance and severity of illness. *Br. J. Psychiatry* 164, 1994, str. 811-817

79. JANKOVIC, J.: Botulinum toxin in the treatment of dystonic tics.  
Mov. Disord. 9, 1994, str. 347-349
80. SCOTT, B. L., JANKOVIC, J., DONOVAN, D. T.: Botulinum toxin into vocal cord in the treatment of malignant coprolalia associated with Tourette's syndrome.  
Mov. Disord. 11, 1996, str. 431-433
81. JANKOVIC, J.: Deprenyl in attention deficit associated with Tourette's syndrome.  
Arch. Neurol. 50, 1993, str. 286-288
82. KURLAN, R., KERSUHN, J., BALLANTINE, H. T. a kol.: Neurosurgical treatment of severe obsessive compulsive disorders associated with Tourette's syndrome.  
Mov. Disord. 5, 1990, str. 152-155

# Přílohy

# Slovníček základních pojmů

## Slovníček základních pojmů

ADHD	porucha pozornosti s hyperaktivitou (attention deficit hyperactivity disorder)
agonista	látka (lék), která posiluje účinek jiné látky (např. neurotransmiteru apod.) ( <i>med.</i> )
antagonista	látka (lék), která zeslabuje účinek jiné látky (např. neurotransmiteru apod.) ( <i>med.</i> )
behaviorální poruchy	poruchy chování
depletor	<i>viz. antagonist</i>
dopamin	neurotransmitter ( <i>viz. přehled mediátorů</i> )
EEG	elektroencefalografie
echolálie	mimovolné opakování výroků druhých osob
echopraxie	mimovolné napodobování úkonů prováděných druhými osobami
ERP	evokované potenciály (event-related potentials)
exacerbace	projev prvních příznaků nemoci či jejich zhoršení
FMR	funkční magnetická rezonance
habituace	zvyk, opakování
hyperaktivita	nadměrná aktivita
hypersenzitivita	přecitlivělost
hypoperfuze	nízký průtok krve
in vivo	"v živém" (organismu)
insomnie	nespavost, porucha spánku
kognitivní	poznávací
koherence	souvislost, spojitost
koprolalie	mimovolné a emočně nepřiměřené používání hrubých výrazů
kopropraxie	mimovolné a emočně nepřiměřené používání nemravných gest
korelace	vzájemná souvislost
Malleus maleficarum	Kladivo na čarodějnice, inkvizitorská kniha z roku 1489
MEG	magnetoencefalografie
MR	magnetická rezonance
MRS	magnetická rezonanční spektroskopie
neurotransmitter	chemická látka zodpovědná za přenos vzruchů na synapsích
OCD	obsedantně nutková porucha (obsessive-compulsive disorder)
palilálie	mimovolné opakování útržků vlastní řeči
penetrance	pronikavost, schopnost proniknout
perfuse	průtok krve
perinatální	období nitroděložního vývoje v blízkosti porodu
perseverace	chorobné opakování slov nebo pohybů
PET	pozitronová emisní tomografie
precese	pohyb tělesa otáčejícího se kolem volné osy, která opisuje plášť kužele
prevalence	převládání, počet výskytů
radiofarmakum	farmakum, které je zdrojem radioaktivního záření (používané při PET)
remise	dočasné vymizení příznaků, dočasná úleva při nemoci
repetitivní	opakující se
serotonin	neurotransmitter ( <i>viz. přehled mediátorů</i> )
SPECT	jednofotonová emisní tomografie (single photon emission tomography)
subkortikální	uložený pod kůrou, podkorový
TS	Touretteův syndrom
vaskularizace	cévní prostoupení, hustota cév
vokální tiky	tiky zvukového charakteru



# Přehled mediátorů

## Přehled mediátorů

Mediátory, česky působky, lze rozdělit do několika skupin

1. **neurotransmitery** - přímo se účastní přenosu podráždění nebo útlumu
2. **neuromodulátory** - zasahují do těchto dějů
3. **neurohormony** - někde řazeny k mediátorům jinde k ostatním hormonům, ovlivňují vzdálená místa

**Biochemické rozdělení mediátorů :**

<b><u>Monoaminy :</u></b>	- acetylcholin (acetyltrimethylaminoethanol)
	- adrenalin
	- noradrenalin
	- dopamin
	- serotonin
	- histamin
<b><u>Aminokyseliny :</u></b>	- gamma-aminomáselná (GABA)
	- glutamová (glutamát)
	- asparagová (aspartát)
	- glycin
	- taurin
<b><u>Peptidy :</u></b>	<b><i>opioidní (mají analgetické účinky):</i></b>
	- endorfin (alfa, beta, alfa neo-, beta neo-)
	- enkefalin (met-, leu)
	- dynorfin (A,B)
	<b><i>systémové (obsaženy nejen v CNS):</i></b>
	- P substance (SP)
	- vasoaktivní intestinální peptid (VIP)
	- cholecystokinin (CCK)
	- bombesin
	- neurotensin
	- insulin
	- neuropeptid Y (NY)
	- angiotensin II
	- kalcitonin
	- natriuretický atriový faktor (atriopeptin)
	- spánkové peptidy (např. delta sleep inducing p., DSIP)
	- nervový růstový faktor (NGF)
	<b><i>hypofysární:</i></b>
	- adrenokortikotropní hormon (ACTH)
	- melanostimulační hormon (MSH)
	- vasopresin, oxytocin, somatostatin a další

Již neplatí *Daletův princip*: jeden neuron - jeden transmitter.

Dnes víme, že: **klasický transmitter má i několik kotransmiterů** (což jsou většinou neuropeptidy) **pro jeden transmitter je několik typů receptorů** (jimi uplatňovaný efekt je tedy různý).