

NEJČASTĚJŠÍ KOMORBIDNÍ PORUCHY U TOURETTEOVA SYNDROMU A JEJICH LÉČBA

souborný článek

Eva Malá

Denní psychoterapeutické
sanatorium Ondřejov
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN,
Praha

Kontaktní adresa:

doc. MUDr. Eva Malá, CSc.
Denní psychoterapeutické
sanatorium Ondřejov
Klánova 62
140 00 Praha 4
e-mail: mala.e@volny.cz

SOUHRN

Malá E. Nejčastější komorbidní poruchy u Touretteova syndromu a jejich léčba

Charakteristika Touretteova syndromu, včetně změn v CNS (senzomotorickém kortiko-striato-talamo-kortikálním okruhu), v expresi neurotransmiterů, neuromodulátorů a neuroendokrinních faktorů. Popis nejčastějších komorbidních poruch – obsedantně-kompulzivní a hyperkinetické. Shrnutí nových poznatků získaných zobrazovacími technikami, včetně rozdílů u dětí a dospělých. Probrání možností léčby.

Klíčová slova: Touretteův syndrom, obsedantně-kompulzivní porucha, hyperkinetická porucha.

SUMMARY

Malá E. The comorbidity in Tourette syndrome and pharmacological treatment

Tourette syndrome description, including changes in the CNS (sensomotoric cortico-striato-thalamo-cortical circuits), in the expression of neurotransmitters, neuromodulators and neuroendocrine factors. Description of the most common comorbidities: obsessive-compulsive disorder and hyperkinetic disorder. Summary of new findings based on imaging techniques, including differences between children and adults. Treatment options.

Key words: Tourette syndrome, obsessive-compulsive disorder, hyperkinetic disorder.

ÚVOD

Touretteův syndrom – kombinovaná vokální a mnohočetná motorická porucha – je celoživotní onemocnění s undulujícím průběhem od dětství do stáří. Typická jsou období s expresí mnohočetných, opakujících se tiků, jak motorických, tak vokálních. Motorické tiky mimického svalstva jsou vyjádřeny až v 97 % případů, tiky hlavy a šíje v 75 %, tiky horních končetin v 50 %, dolních končetin či

trupu jsou vzácnější (a ojedinele se objevují i kopropaxie). Vokální tiky jsou např. pokašlávání, pochrochtávání, poštekávání, časté jsou i výkřiky, někdy výkřiky obscénních slov nebo frází, někdy koprolálie i echolálie.

Jednoduché – motorické tiky se vyskytují nejčastěji v oblasti mimického svalstva – grimasování, mrkání, pošklubávání obočím, krčení nosu, může jít o mimické

fragmenty běžného výrazového chování nebo o potrhávání hlavou, pošukávání krkem, rameny apod.

Vokální neboli fonační tiky jsou krátké zvuky, jako mručení, frkání, hekání, syčení chrochtání, poštekávání, pokašlávání, pohvizdování, vyrážení slabik apod.

Komplexní motorické tiky se projevují opakovaným dotýkáním, předkláněním, poplácáváním, točením se, poskakováním, v extrémních případech až sebezraňováním (jako údery, kopání nebo kousání) nebo obscénními pohyby (kopropraxie).

Komplexní fonační tiky se skládají z celého komplexu zvuků, slov nebo krátkých frází. Opakované vykřikování nebo vyrážení slov buď indiferentních, nebo obscénního charakteru nebo opakování vlastních (palilálie) nebo slyšených slov (echolálie).

Exploze motorických a vokálních tiků se objevuje kdykoli v průběhu onemocnění, nikoli nutně současně. Ataky střídají remise. Udává se, že četnost této invalidizující poruchy je 1 případ na 1000 obyvatel. Poměr chlapců k dívkám je až 9 : 1.¹

Diagnostická kritéria dle DSM-IV:

- mnohočetné motorické a vokální tiky (objevují se i souběžně v průběhu nemoci);
- salvy tiků se objevují mnohokrát za den, přerušovaně v časovém intervalu delším než jeden rok (období bez tiků není delší než 3 měsíce);
- porucha je stresující a vytváří zhoršení sociálních pracovních a ostatních funkcí;
- začátek je před 18. rokem věku;
- porucha není způsobena jinou příčinou (léky, intoxikační neurologickými a jinými somatickými onemocněními).

Údaje o výskytu TS se značně liší podle použitých klinických kritérií a způsobů vyšetření. Některé odhady představují TS včetně sdružených neurobehaviorálních změn jako jednu z nejčastějších geneticky vázaných poruch s výskytem až v 1 % populace. Podle údajů americké Touretteovské asociace činí prevalence TS 50/100 000.

Obsedantně-kompulzivní symptomy jsou v DSM-V navrženy k zařazení do skupiny úzkostných poruch. Jedná se o tzv. obsedantně-kompulzivní spektrum, které zahrnuje anankastickou poruchu osobnosti (obsessive-compulsive personality disorder, OCPD), Touretteův syndrom (TS), ostatní tikové poruchy a Sydenhamovu choreu. Spektrum (obsessive-compulsive spectrum disorders, OCSDs) by mělo zahrnovat ještě autoimunní neuropsychiatrické poruchy spojené se streptokokovou infekcí (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections, PANDAS), dále dysmorfofobii (body dysmorphic disorder, BDD) a sebepoškozující chování u autismu, u poruch potravy, kompulze a obsese u Huntingtonovy a Parkinsonovy choroby a všech poruch nutkavých a impulzivních (řazených v MKN 10 pod F63). Hollander et al.² tento – z hlediska etiologie a klasifikace naprosto nevhodný – „diagnostický pytel“ zdůvodňují genetickým a hereditárním výskytem, stejnými změnami v CNS prokazatelnými zobrazovacími technikami a stejnou odpovědí na terapii.

Touretteovská asociace v roce 2010 důrazně doporučuje, aby v DSM-V tikové poruchy a TS nebyly zařazeny

do sekce „Anxiózní a obsesivně-kompulzivní poruchy“, jak bylo v diskusích navrhováno, a dokonce jim vadí i řazení v minulé klasifikaci DSM-IV (MKN-10) pod kód F90–98 – poruchy chování a emocí se začátkem obvykle v dětství a v adolescenci. Eddy et al.³ píše: „V podstatě, tikové poruchy jsou poruchy hybnosti, a tak jejich nejlepší reprezentací je označení, že jde o neurologická onemocnění. Tím by se odstranila stigmatizace a diskriminace, že Touretteův syndrom je pouze psychiatrickou poruchou. Pokud by toto nebylo možné, pak doporučujeme, aby tikové poruchy byly umístěny v nově vytvořené kategorii, která by byla vhodnější pro de facto neurologické poruchy.“ (komentář Parkera).³

Musím konstatovat, že tato formulace o stigmatizaci a diskriminaci je přinejmenším zářezující, zvláště od profesionálů blízkého lékařského oboru.

Pro začátek TS je typické období dětství nejčastěji ve věku 5–7 let a postihuje 1–3 % školních dětí. V 93 % tiková porucha začíná před 11. rokem věku, s maximem výskytu kolem 7. roku (nápadná je koincidence s nástupem do školy a se školní zátěží, dále s novým zařazením do více striktní society a též zmenšená tolerance k rušivým projevům dítěte jak ve třídě, tak ve všech kroužcích a zájmových aktivitách). Obvykle se nejprve objeví motorické tiky, pak se přidruží tiky vokální. Prevalence je udávána v rozmezí 0,4–1,7 % ve věkovém období 5–18 let (v 0,1–0,6 % u chlapců a 10krát méně u dívek 1 až 6 desetín promile). Poměr mužů k ženám u dospělých (u všech tikových poruch) je 9 : 1, u dětí 1–3 : 1.⁴

Mimo tiky u dětí s TS nacházíme impulzivitu, nutkavost a labilitu nálad. Dále se objevují echolálie, palilálie, koprolálie, sebezraňování a sebepoškozující chování. U dětí mladšího školního věku může jít o určité známky behaviorální inhibice v jejich temperamentovém vybavení a k tikům (zvláště ve stresu) se přidruží neurotické projevy, jako onychofagie, enuréza, balbutiés a různě vyjádřená anxieta. Ačkoliv si děti nestěžují na poruchy spánku, až 60 % rodičů referuje o problémech kolem usínání. Jde hlavně o dlouhé usínání (díky zvýšenému základnímu arousalu). Tiky ve spánku nikdy nezmizí a objevují se jak v REM, tak v nonREM spánkových stádiích. Polysomnografické záznamy vykazují deterioraci kvality spánku a redukci 2. stadia s následným vzestupem REM fáze. Nenašly se změny ve 3. a 4. spánkovém stadiu. Pomalé spánkové vlny nebyly ovlivněny tikovou poruchou, ale signifikantně stoupala spánková latence.⁵ Redukce kvality spánku se zdá být nezávislá na vzestupu motorické aktivity.

Větší výskyt Touretteova syndromu u chlapců potvrzuje hypotézu, že androgenní steroidy ovlivňují prenatální formativní období vývoje mozku.⁶ U mužského fetu během kritické vývojové fáze se musí objevit kolísání hladin testosteronu a androgenních steroidů, aby došlo k strukturálnímu dimorfismu CNS.^{7,8} První objevení se adrenálních androgenů je ve věku 5–7 let (tzv. „adrenarche“) a pak v pubertě a vztahuje se ke zvýšenému výskytu Touretteova syndromu v těchto obdobích. Androgenní steroidy mohou působit jednak přímo, jednak nepřímo prostřednictvím estradiolu.⁹ Ten je vytvářen ve specifických oblastech mozku vázaných na pohlaví, mezi něž patří amygdala, limbická area a hypotalamus – včetně mediální části arey preoptiky, která je odpovědná za reakci jedin-

ce na termální stres. Z klinického pozorování víme, že děti s TS nejraději spí bez přikrývky, v místnosti, kde je chladno. Vysoká hladina androgenu a množství estrogenových receptorů ovlivňuje v těchto oblastech jak přímo, tak nepřímo bazální ganglia, neurochemické a neuropeptidové systémy (např. dopamin, serotonin a opiáty), které jsou etiologicky vázány ke vzniku tikových projevů. Tuto teorii podporuje objevení se tiků po zneužívání steroidních hormonů, a to, že asi jedna čtvrtina žen s TS během estrogenní fáze cyklu – premenstruálně – má výraznou exacerbaci tiků.

Vulnerabilita TS má multifaktorální etiologii jak genetikou, tak environmentální, hormonální a imunologickou, která je ve vzájemné interakci. Stav imunity může ovlivňovat regulaci DA transmise.¹⁰ Např TS a OCD mají jinou imunologickou cytokininovou odpověď než subjekty s TS bez OCD.¹¹ Proto je TS modelovou poruchou pro interakci mezi faktory genetickými, zevními epigenetickými vlivy a neurobiologickým substrátem. Existující genetická predispozice pak činí jedince zranitelnějším (vulnerabilnějším) vůči dalším epigenetickým faktorům, které určí rozsah genové exprese. Všechny tyto proměnné se podílejí na vytvoření individuálního klinického obrazu – specifického fenotypu. To znamená, že exprese určitých genů, zevní rizikové, ale i protektivní faktory a neurobiologický potenciál jedince formují klinické projevy od nepatrných symptomů až po kombinovanou vokální a mnohočetnou motorickou tikovou poruchu – Touretteův syndrom, s celosvětově užívanou zkratkou TS. (Tato zkratka je pro širokou psychiatrickou obec trochu nešťastná, protože již dříve byla rezervována pro *tentamen suicidii*, ale z kontextu lze rychle pochopit, že nejde o sebevražedný pokus.)

Individuální klinický fenotyp se pak projeví buď

- motorickými a fonačními tiky, nebo
- tikovou poruchou asociovanou s OCD (obsedantně-kompulzivní poruchou), nebo
- tikovou poruchou asociovanou s ADHD (attention deficit hyperactivity disorders – hyperkinetickou poruchou aktivity a pozornosti), nebo jen
- varovným nutkáním (premonitory urges) a téměř vždy
- odlišnou terapeutickou odpovědí na různá psychofarmaka.

Varovné nutkání (premonitory urges) popisují Cohen et al.¹² jako určité nutkání, které nemá volní charakter a je pro děti nesrozumitelné. Cítí úzkost a ptají se: „Co se to se mnou děje? Jak tomu mohu zabránit?“ Zdá se, že jde o signály z vnitřku našeho těla, které jsou nesmyslně varující. Může jít o přecitlivělost k různým somatickým stimulům. Toto nutkání pomáhá porozumění, jak plastický je mozek a jak různá seskupení neuronů mohou souviset s naprosto jinými funkcemi. Děti a adolescenti cítí nejčastěji varovné nutkání v rukou, ramenech, stehnech a šlapkách nohou, ale i na břiše. Méně často kolem očí a úst. Premonitory urges nekorelují s tíží poruchy (se závažností tiků), s úzkostnými poruchami nebo s ADHD, ale korelují s výskytem obsesí a kompulzí a s přítomností depresivního syndromu.^{13,14}

Odlišná terapeutická odpověď se projevuje hlavně na podání SSRI antidepressiv.¹⁵ Popisuje se behaviorální

toxicita – anxiózní neklid s dysforií, někdy až hypomanické chování, které předtím nebylo zaznamenáno a nesouvisí s depresivní komorbiditou TS. Terapie alfa adrenergními agonisty a dopaminovými antagonisty je často neúspěšná. Zjistilo se, že na modulaci CSTC (kortiko-striato-talamo-kortikálního okruhu) se podílejí glutamát a existující interakce mezi ním a dopaminovým systémem. Je-li TS spjat s hyper- nebo hypoglutamatergním stavem, pak modulace glutamatergními agonisty nebo antagonisty by vedla k novým terapeutickým strategiím.¹⁶

Čím později se příznaky objeví, tím je lepší prognóza, zvláště když není přítomna hereditární zátěž. Také s věkem – po 18. roce života – se symptomy TS zlepšují a mohou se objevovat i delší remise.¹⁷

NEUROANATOMIE – VÝSLEDKY ZOBRAZOVACÍCH METOD^{18,19}

U TS stejně jako u OCD byly nalezeny změny v:

- bazálních gangliích;
- talamu (20);
- v prefrontálním kortexu (PFC).

MRI jak u dospělých, tak u dětí ukázala:

- menší objem corpus callosum – hlavně vpravo;
- větší objem hipokampu a amygdaly.

Změny v hipokampu a amygdale u dětí a dospělých s TS potvrzují kompenzatorní neuroplasticitu u adolescentů a dospělých. Bradley et al.²¹ ji dávají do souvislosti s ubýváním symptomů po pubertě. Ve studii 154 pacientů s TS a 128 kontrol ve věku 6–63 let popisují i objemové změny subregionů těchto mozkových struktur. Objem subregionů amygdaly a hipokampu je signifikantně větší u dětí s TS proti zdravým kontrolám, ale menší, než jsou nálezy u dospělých s diagnózou TS. U dětí a dospělých změny objemu v subregionech (hlava a mediální část hipokampu a dorzální + ventrální povrch amygdaly) negativně korelují s tíží tiků, s přítomností OC symptomů a výskytem ADHD. Autoři se domnívají, že zvětšení subregionů může mít kompenzatorní a neuromodulační efekt na „tic-related“ symptomy. Není-li přítomna kompenzatorní plasticita, nedojde ke zmírnění symptomů během adolescence.

PET – při výzkumně použité tomografii byl u pacientů s dg TS zjištěn:

- změněný cerebelární metabolismus;
 - zvýšený metabolismus ve frontálním kortexu;
 - zvýšený metabolismus ve striatu.
- SPECT nevykazuje změny proti zdravým kontrolám.

Existují věkově specifické rozdíly dětí s TS, proti dospělým a zdravým kontrolám, ale jak děti, tak dospělí mají:

- zvětšený objem dorzálního PFC;
- zvětšený objem parietální části orbitálního kortexu (OC);
- zmenšený objem spodní části OC.

Srovnávají-li se změny, dospělí verus děti, jsou u dospělých změny více vyjádřeny. Dále existují věkově

specifické rozdíly u dětí s TS proti zdravým kontrolám, které nejsou vyjádřeny u dospělých.²² U dětí s TS proti kontrolám jsou nalézány rozdíly v prefrontálním kortexu, orbitofrontálním kortexu a parietoorbitální oblasti a tyto nejsou vyjádřeny u dospělých. Těž je zjišťováno opoždění maturace motoricko-insulo-cingulárního kortexu (postižena je pravá insula a levý cingulární kortex).²³

U dětí s TS, ale také s diagnózou ADHD, je pomocí zobrazovacích metod nalézán:

- zvětšený objem komor
- a méně vyjádřena hemisferální asymetrie.

Sexuálně specifické difference (ve smyslu sexuálního dimorfismu mozku) jsou více vyznačeny u dospělých než u dětí. Jde o popisy změn v parietálním kortexu. Změny nejsou vyjádřeny u žen. Možná toto by bylo vysvětlením, proč Touretteovým syndromem jsou daleko častěji postiženi muži. Velikost změn souvisí přímo úměrně s větší expresí tiků a výraznějšími symptomy OCD. OCD je negativně spojena s poruchou konektivity vlevo mezi nucleus caudatus a dorzolaterálním-frontálním kortexem a pozitivně s dyskonekcí v gyrus subcallosi, nucleus lentiformis a bilaterálně ve fronto-striato-talamickém okruhu.²⁴

Medikace SDA nebo alfa adrenergními agonisty nemá vliv na nacházené změny, pouze komorbidity zhoršují tikové projevy.

Touretteova a obsedantně-kompulzivní porucha jsou možná také, jako ADHD, spojeny s poruchami inhibice kortiko-striato-talamo-kortikálního okruhu.²⁵ V rodinách s TS je vulnerabilita pro ADHD 3–4krát zvýšena a OCD se vyskytuje až ve 40%. Předpokládá se, že corpus callosum rozšiřuje tuto inhibici. Při vzniku TS hrají důležitou roli hypotalamus, amygdala a bazální ganglia.²⁶ Změny v těchto strukturách mohou přispívat a zvětšovat senzitivitu ke stresu (včetně stresu termálního), která se projeví vyšší expresí tiků. Zobrazovací studie mozku ukazují na zvýšenou dopaminovou aktivitu v oblasti ventrálního striata. Uvažuje se o tom, zda by nemohlo jít o hyperfunkci transportního DA systému, která je způsobena vývojovou hyperinervací ventrálního striata dopaminovými zakončeními. Abnormální funkce striata a limbického systému jsou pak zřejmě podkladem i sexuálního obsahu komplexních motorických tiků, vokalizací a různých poruch chování. Zhoršená kontrola impulzů je pravděpodobně zapříčiněna abnormálním vývojem frontostriálního okruhu a vyskytuje se jak u TS, tak u OCD, ale i u mentální bulimie a u restriktivní formy mentální anorexie.²⁷

NEUROTRANSMITEROVÉ SYSTÉMY (VELMI STRUČNÉ A ZJEDNODUŠENÉ SHRNUTÍ)¹

Dopaminergní systém

Klinický důkaz role dopaminu je dán zlepšením symptomatiky po podání antipsychotik a také zlepšením obsedantně-kompulzivních projevů, když terapie SSRI je augmentována antipsychotiky.

Noradrenergní systém

Zvýšení norepinefrinu v moči a zvýšené hodnoty norepinefrinu v mozkomíšním moku, jako odpověď na stres, byly nalezeny u dospělých pacientů. Noradrenergní projekce v neokortexu modulují aktivitu CSTC okruhu.

Systém inhibičních aminokyselin

Speciálně GABA ovlivňuje dva nejdůležitější útvary CSTC okruhu (striatopallidového a pallidothalamického) a tím hraje významnou roli v terapii tikových poruch. Komplexy GABA systému – GABA A a B ovlivňují též chloridové, kalciové a kaliové kanály.

Systém excitačních kyselin

Glutamatergní neurony jsou velmi těsně zapojeny do projekcí kortiko-striálních a talamo-pallidárních. Hypoteticky to podporuje teorii, že u Touretteova syndromu je snižená produkce kyseliny glutamátové v subtalamických jádrech (Albin et al. 1989, 1995, Parent a Hazrati 1995, Young a Peeney 1984, Singer, Morris, Grados).¹

Cholinergní systém

Moduluje symptomy zprostředkované CSTC okruhem. Klinicky se to dříve projevilo snížením tiků po podání haloperidolu nikotinovou žvýkačkou. Uvádí se, že zvýšená hladina cholinu v erytrocytech je markerem TS.

Neuropeptidy

Dynorfinové a met-enkefalinové opioidní peptidy jsou bohatě zastoupeny v bazálních gangliích a jsou zapojeny do regulace striální dopaminergní aktivity. Opioidy hrají roli ve striato-pallidálních projekcích. Méně jasná je distribuce dynorfinu v těchto oblastech. Opioidní peptidy jsou též zapojeny v modulaci osy hypotalamus–hypofýza – nadledvinky a usměrňují noradrenergní funkci v mnoha jiných mozkových systémech. Oxytocin, arginin-vasopresin (AVP) a jiné peptidy ovlivňují pravděpodobně expresi symptomů u TS a OCD.

Systém druhých messengerů

Singel našel sníženou hladinu CAMPu v některých částech neokortexu, ale vztah k TS není jasný.

Komorbidní poruchy

Z psychiatrického hlediska je až zarážející vysoká komorbidity TS s různými poruchami.²⁸

- hyperkinetické poruchy ve 30–50% případů;
- specifické poruchy učení;
- poruchy chování;
- úzkostné poruchy (specifické fobie, generalizovaná úzkostná porucha, panická porucha, sociální fobie, obsedantně-kompulzivní porucha nejméně ve 40% případů);
- depresivní poruchy (včetně reaktivních depresivních syndromů, ale i „velké“ D epizody a bipolární afektivní poruchy);
- neorganické poruchy spánku a parasomnie (často popisovaný pavor nocturnus, poruchy usínání, neklidný spánek, incubus, somnambulismus i spánková apnoe);
- patologické hráčství;
- posttraumatická stresová porucha.

Komorbidity s ADHD

TS někdy začíná hyperaktivitou, jindy tiky. Relativně zřídka se projeví u TS zhoršení kognitivních funkcí. Dá se zevšeobecnit, že u TS jsou kognitivní funkce intaktní, kdežto u ADHD je výrazné zhoršení hlavně exekutivních funkcí. Spojení Touretteova syndromu s hyperkinetickou poruchou vykazuje největší zhoršení v aspektu motorickém. U ADHD a tiků nejde o jednoduchý aditivní efekt. Nicméně, protože funkce frontálního kortexu jsou dobré (což není u čisté ADHD), zdá se, že jde spíše o subskupinu tiků než o ADHD poruchu s tiky.²⁹ Zvláště u TS s komorbiditou ADHD je nosný koncept inhibičního a excitačního systému se změnou funkční aktivitou CSTC okruhu. U tikových poruch je zvýšený arousal, tj. excitační systém BAS (Behavioral Activation System), budící základní systém, což se projevuje jak poruchami spánku, tak redukcí intrakortikální inhibice. Suprese tiků vůči je pravděpodobně možná díky aktivaci frontálního kortexu s následnou kompenzační motorickou kontrolou. Kortikální interval ticha je u tikových poruch (včetně TS) jasně kratší než u kontrolních dětí. Zkrácení „kortikálního ticha“ a redukce intrakraniální inhibice (zjištěná na MRI) je pravděpodobně zapříčiněná tím, že v bazálních gangliích a motorickém kortexu nedochází k inhibici motorických projevů.²⁵ Normální inhibiční mechanismy nemohou fungovat (BIS – Behavioral Inhibition System), protože je celkově zvýšený arousal. U TS motorická kontrola souvisí s kognitivními schopnostmi a negativními potenciály. Je možné, že to jsou coping mechanismy vyvolávající inhibici transcallosně, když inhibice normální cestou (zvýšený „general arousal“) není možná. Zvýšená činnost frontálního kortexu působí pozitivně na kognitivní funkce u obou skupin (jak u dětí s tiky, tak u zdravých kontrol).

Komorbidity s poruchou obsedantně-kompulzivní³⁰

OCD u dětí a adolescentů patří mezi tzv. internalizované poruchy, které jsou mimo jiné charakterizovány subjektivně prožívanou tenzí, nepohodou, úzkostí, pocitem strachu, obavami. U OCD jde většinou o neodbytné opakující se nutkavé, vtíravé myšlenky, představy nebo impulzy, které jsou bezdůvodné a úzkost vyvolávající. Děti (v 80 až 90 %) vědí, že jde o jejich vlastní mentální aktivitu, a snaží se je potlačit nebo neutralizovat jinými myšlenkami nebo odlišným chováním.

Kompulze, opakované nutkavé akty nebo rituály, jež postižený koná pod vlivem obsesí, slouží k odvrácení pocitu ohrožení a ke snížení úzkosti. Dospělí i děti jsou schopni náhledu na inadekvátní a iracionální povahu kompulzí. Kolem 60 % dětí s tiky má určité obsedantně-kompulzivní (OC) symptomy. Většinou jsou napřed přítomny tiky a pak se objeví symptomy obsedantně-kompulzivní, ale není to pravidlem. U dětí s tiky a obsedantně-kompulzivními symptomy má 14 % příbuzných (více mužů) diagnostikovanou tikovou poruchu. Stejnou genetickou vulnerabilitu jako tiky má OCD, která je spojena s TS. Také pro ni je charakteristické, jako pro tikovou poruchu:

- časný začátek;
- výskyt ritualizovaného dotýkání, poklepávání, utírání, leštění;
- malá terapeutická ovlivnitelnost preparáty SSRI a zlepšení po augmentaci antipsychotiky.

Výskyt symptomů OCD v běžné populaci se liší od pacientů s TS. U OCD bez komorbidity se více vyskytuje:

- nadměrný strach ze špíny a infekce nejméně u 50 % pacientů;
- kontrolování – strach z opomenutí, které by ohrozilo pacienta nebo jiné lidi – ve 30 %;
- sbírání a shromažďování 18 %;
- obsese bez kompulzí 10 %;

Určitá část OCD, mající rodinný výskyt, je spojena s Touretteovým syndromem. Postihuje více chlapce a pacienti mají více:

- vtíravých násilně agresivních fantazií;
- sexuálních obsesí;
- rituálů kolem dotýkání, počítání a hromadění;
- obsese přesnosti, správnosti, potřebu symetrie, rovnání, uspořádávání;
- mentální kompulze (opakování slov, počítání);
- folie du pourquoi – „bláznivost proč“, neustálé ptaní se na situace běžného života (časté u dětí se zapojováním členů celé rodiny do odpovědí a ujišťování).

Přestupování společenských norem, agresivní jednání, autoagresivní zraňování, antisociální chování, zrovna tak jako exhibicionismus a v dané společnosti nepřijatelná sexuální aktivita je přítomna u určité části pacientů s TS. Tíže symptomů nekoreluje s tíží Touretteova syndromu. U příbuzných I. a II. stupně klinické populace s OCD a TS není zvýšeno ani agresivní, ani sexuálně odlišné chování, ani sebezraňování. OCD porucha nebo některé obsedantně-kompulzivní symptomy jsou u TS popisovány v širokém rozmezí 11–80%. Wayne et al.³¹ ve své studii udávají, že frekvence OCD se zvyšuje s délkou trvání tikové poruchy. V jejich studii 77 % pacientů s TS mělo obsedantně-kompulzivní rituály, 18 % obsedantní myšlenky, 4 % obsedantní „představy“.

V Japonsku³² je TS spojen s OCD ve 42 % a s ADHD ve 28,4 %. Jsou-li přítomny komorbidity, je daleko častěji přítomna impulzivita, agresivita, záškoláctví a sebepoškození. Také je v těchto případech výskyt těžší tikové poruchy.¹⁹

Robertson zjišťuje, že koprofalie a echofenomény u TS jsou velice úzce spojeny s OCD bez závislosti na věku nebo trvání Touretteova syndromu. Tam, kde TS začíná v dětství, se signifikantně častěji vyskytuje kontrola impulzů, počítání, aranžování, rovnání, skládání, dotýkání a strach z kontaminace.³³ Rapaportová uvádí, že až 20 % dětí a adolescentů s diagnózou obsedantně-kompulzivní poruchy trpí tiky.

Z celkového shrnutí vyplývá, že u části pacientů je OCD integrální součástí Touretteova syndromu a již v MKN-10 je doporučováno: „Když se obsedantní symptomy rozvíjejí u Touretteova syndromu, mají být pokládány za součást této poruchy.“

TS + OCD, nové poznatky: obě poruchy vykazují neuropsychologické deficity, frontostriální dysfunkci a inhibiči kognitivní flexibility během motorických odpovědí. Změny jsou v levém dorzolaterálním PFC a v pravé orbitofrontální oblasti (oblasti zodpovědné za správnou inhibiči).^{34,35,36} Zobrazovací techniky ukázaly, že u ADHD hraje roli v etiologii symptomů porucha CSTC okruhu. Zdá se, že změny u TS, ADHD a OCD jsou spolu geneticky a substrátově vázány v rámci tzv. vývojového syndromu bazálních ganglií. Funkčním zobrazením dopaminových receptorů

(SPET) byla prokázána zvýšená vazebná kapacita ve striátu, zejména v nc. caudatus. Dospělí pacienti s diagnózou TS a OCD mají signifikantně zvýšený počet receptorů D2 a DA releasing faktoru v levém ventrálním striatu. Vývojová hyperinervace ventrálního striátu dopaminovými zakončeními je anatomicky a funkčně propojena s limbickým systémem. Dopaminová a noradrenalinová hypotéza vzniku TS je potvrzována nacházením změn DA a NA transmise v perfrontální kůře, v bazálních gangliích a vermis cerebelli.³⁴ Dochází k hypoaktivitě kortikálního DA systému a hyperaktivitě striatálního DA systému. Hustota receptorů D1a D2 vzrůstá až do 3 roku věku, pak klesá a v průběhu dospívání dochází k vzestupu aktivity Na systému.

Prognóza tiků

Prognóza tikových poruch je vcelku dobrá s kolísáním výskytu během života.

Horší prognóza je všude tam, kde se objeví:

- výrazná vulnerabilita způsobená genetickou zátěží;
- komorbidita se specifickými vývojovými poruchami, s chronickými somatickými onemocněními;
- zneužívání psychoaktivních látek (hlavně kokainu)
- a vývojově u dětí nestimulující, nepodporující domácí prostředí se sníženou schopností dítěte zvládat školní zátěž, při většinou velmi dobrém intelektu.

Tiky u:

- 50–75 % vymizí do jednoho roku;
- 25–50 % vymizí v adolescenci;
- 6 % zůstávají beze změny;
- 46 % se výrazně zlepší.³⁷

Diferenciální diagnóza tiků

Tiky musejí být odlišeny od motorických poruch, které se objevují u neurologických onemocnění, jako jsou různé choreiformní pohyby (např. u epilepsií), athetoidní pohyby, myoklonie, rozličné spasmy a dystonické syndromy; dále od tardivních dyskinez, motorických stereotypií u mentálně retardovaných nebo autistických dětí a u kompulzivních aktivit při obsedantně-kompulzivní poruše.³⁸

Terapie tikových poruch

V kontextu farmakoterapeutických studií komplikuje terapeutické rozhodování vysoká komorbidita (hlavně s OCD a ADHD). Také kolísání symptomů – undulující průběh a schopnost na určitou dobu tiky potlačit – mluví pro určitou farmakologickou zdrženlivost.

Obecná pravidla: než padne rozhodnutí, jak léčit, je důležité rozhodnout se, zda je vůbec nutno tiky a další projevy TS medikamentózně léčit. Asi 20 % pacientů nevyžaduje farmakoterapii (lehké a středně těžké případy, kde pacienti zvládají své sociální role a společenské uplatnění).

Nefarmakologické přístupy k léčbě jsou stejně důležité jako farmakoterapie. Je nutné podat dítěti a rodičům a dle možnosti i škole přiměřené poučení a kvalitní informace. Totéž platí u dospívajících a dospělých pacientů, kde je vhodné spolupracovat se zaměstnavatelem a pomáhat integraci do společnosti a eventuálně poskytovat poradenskou činnost v rámci zařazování do pracovního procesu. Řešení školní problematiky je nutné upravit tak,

aby podmínky pro výuky pomohly pacientům získat nejvyšší vzdělání, kterého jsou schopni. Psychologická péče je důležitá k nácvičování zvládání obtíží v interakci pacienta s okolím, ke zlepšení sebehodnocení, k emocionální podpoře a k prevenci sociální izolace.

U části pacientů s těžkými projevy je nutná léčba psychofarmaky. Nejlepší výsledky jsou v kombinaci farmakoterapie s terapií kognitivně-behaviorální (habit reversal training). U rezistentních těžkých případů se i u adolescentů zkouší botulotoxin,^{39,40} vzácně elektrokonvulzivní terapie.⁴¹ Poměrně novější údaje jsou o užití hluboké mozkové stimulace dospělých, ale i u dětí,^{42,43} která byla s úspěchem použita u TS, epilepsie a OCD. Raritní jsou chirurgické zákroky na mozku.⁴⁴

Farmakoterapie připadá v úvahu zejména tam, kde jsou přítomny komorbidity vyvolávající nutnost komplexní terapie:

- antipsychotika (stále se – celkem úspěšně – používají antipsychotika první generace, od 60. let 20. stol. byl haloperidol považován za „zlatý standard“ v léčbě TS), pak SDA a u těžkých forem se testují všechna nejnovější psychofarmaka;
- antiepileptika – klonazepam, gabapentin, karbamazepin, kys. valproová, lamotrigin, pregabalín;
- anxiolytika – valeriana, melissa, strobili lupuli, bromidy, guaifenesin, hydroxizin, alprazolam;
- antispastika – ojedinele u adolescentů (botulotoxin);
- antidepresiva – nejčastěji SSRI, tricyklická, duální a další u komorbidní OCD;
- velmi opatrně centrální psychomimetika i psychostimulancia (dle komorbidních diagnóz ADHD a někdy OCD).

Není na škodu doporučit Mg, Zn, Ca, omega-3 mastné kyseliny, lecitin a vitamin B6.

Z preparátů, které úspěšně potlačují tiky, jsou v současných doporučeních léčby dopaminoví antagonisté považováni za nejúčinnější.⁴⁵ DA ovlivňuje pozornost, řízení motorických odpovědí, aktivaci, agresivitu (speciálně heteroagresivitu), příjemné pocity, radost, předvídaní odměny (spíše touhu než „bažení“) a kognitivní procesy. Jde hlavně o exekutivní funkce (hledání nových podnětů, zpracování informací, rozhodování, prostorovou, pracovní paměť, plánování). Avšak pozor, výrazné zvýšení DA v mozku mění normální komunikaci mezi mozkovými buňkami, vyvolává euforii a zvyšuje riziko závislosti. Monoterapie tikových poruch bez signifikantní komorbidity je zajišťována hlavně antidopaminergními působky a alfa adrenergními agonisty. Pro komplikované případy jsou rezervovány různé kombinace psychofarmak. Někteří nová antipsychotika se stala prioritní ve farmakologickém ovlivnění tikových poruch – např. u těžkých forem TS se zkouší „off label“ aripiprazol, klozapin, olanzapin, paliperidon, quetiapin, zotepin.¹⁷

Antipsychotika

U tiapridu a risperidonu byla potvrzena účinnost v kontrolovaných i otevřených studiích a četných kazuistikách. Volba risperidonu je výhodná u dětí, u kterých se společně s tiky vyskytují těžší poruchy chování, agresivní projevy a neklid. Ale pozor na paušální předepisování této

medikace dětem s problematickým chováním, dle SPC se má nejdéle užívat 6 týdnů. Efekt ziprasidonu v léčbě tiků byl potvrzen jak v randomizovaných kontrolovaných studiích, tak v prospektivních otevřených studiích. Pro určité riziko prodloužení intervalu QT a výskytu arytmií je doporučováno před léčbou a během léčby monitorovat EKG. S výjimkou tiapridu není u nás žádné ze současných atypických antipsychotik oficiálně schváleno pro léčbu tikových poruch a v současných vodítkách léčby jsou prakticky všechny preparáty v této indikaci doporučovány off-label. Vzhledem k nedostupnosti alfa adrenergických agonistů jsou u nás pro léčbu lehkých až středně závažných forem tiků obvykle používány klonazepam nebo tiaprid.⁴⁶ Tardivní dyskinezy a Touretteův syndrom mají společnou supersenzitivitu striatálních dopamin D2 receptorů, z toho autoři usuzují, že klozapin (v roce 1990 povolený FDA k léčbě chronických terapeuticky rezistentních schizofrenií) by mohl být u těžkých forem TS účinný, a to i u dětských pacientů. Sulpirid a tiaprid v kontrolovaných studiích a v mnoha kazuistických sděleních jsou popisovány jako terapeuticky úspěšné s dobrou snášenlivostí u chronických tikových poruch (včetně TS).

Anxiolytika

Klonazepam výrazně snižuje výskyt tiků, zvláště je-li přidán k neuroleptikům.⁴⁶ U nás Drtílková⁴⁷ naopak upozor-

ňuje, že klonazepam (tak jako ostatní benzodiazepiny) by se neměl podávat u chronické tikové poruchy v komorbiditě s hyperkinetickým syndromem, protože tento zhoršuje. U malých dětí jsou vhodné preparáty obsahující rostlinná sedativa (valerianu, mellisu, strobili lupuli, bromidy, guaifenesin), dále hydroxyzin, vzácně alprazolam.

Antiepileptika

klonazepam, gabapentin, karbamazepin, kys. valproová, lamotrigin, pregabalin

Antispastika

ojedinele u adolescentů (botulotoxin)

Jeden z recentních přehledů terapie tiků u dětí v naší literatuře podává Drtílková,⁴⁸ kde je tento stručný popis detailně rozpracován.

ZÁVĚR

Léčba Touretteova syndromu je charakterizována komplexním přístupem jak k dítěti či adolescentovi, tak k jeho rodině. Každý pacient má své specifické problémy, které je nutné individuálně posoudit a zvolit odpovídající adekvátní léčbu (jak při exacerbacích, tak v relativně skoro bezpříznakových obdobích).

LITERATURA

- Malá E. Tikové poruchy. *Remedia* 2000; 10: 415–423.
- Hollander E, Kim S, Braun A et al. Cross-cutting issues and future directions for the OCD spectrum. Study reviews treatment of tics in Tourette's Syndrome. *J Psychiatry Res* 2009; 170 (1): 3–6.
- Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. Treatment strategies for tics in Tourette syndrome. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4 (1): 25–45. Packer LE.
- Malá E. Dětská a dorostová psychiatrie. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J. *Psychiatrie. 2. doplnění, opravené vydání.* Praha: Tigis; 2004: 780–812.
- Mol Debes NM, Hjalgrim H, Skov L. Validation of the presence of comorbidities in a Danish clinical cohort of children with Tourette syndrome. *J Child Neurol* 2008; 23 (9): 1017–1027.
- Alexander GM, Peterson BS. Testing the prenatal hormone hypothesis of tic-related disorders: gender identity and gender role behavior. *Dev Psychopathol* 2004; 16 (2): 407–420.
- Bradley SJ, Zucker KJ. Gender Identity Disorder. A Review of the Past 10 Years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36 (7): 872–880.
- Chung WCJ, De Vries GJ, Swaab DF. Differentiation of the Bed Nucleus of the Stria Terminalis in Humans may extend into Adulthood. *J Neurosci* 2002; 22 (1): 1027–1033.
- Wilson JD. Androgens, androgen receptors, and male gender role behavior. *Horm Behav* 2001; 40: 358–366.
- Martino D, Dale RC, Gilbert DL et al. Immunopathogenic mechanisms in Tourette syndrome: A critical review. *Mov Disord* 2009; 24 (9): 1267–1279.
- Gabbay V, Coffey BJ, Guttman LE et al. A cytokine study in children and adolescents with Tourette's disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33 (6): 967–971.
- Cohen AJ, Leckman JF. Sensory phenomena associated with Gilles de la Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 319–323.
- Steinberg T, Baruch S, Harush A et al. Tic disorders and the premonitory urge. *J Neural Transm* 2010; 117 (2): 277–284.
- Swerdlow NR, Sutherland AN. Preclinical models relevant to Tourette syndrome. *Adv Neurol* 2006; 99: 69–88.
- Riddle MA, Hardin MT, King R. Fluoxetine Treatment of Children and Adolescents with Tourette's and Obsessive Compulsive Disorders: Preliminary Clinical Experience *J Am Acad of Child Adoles Psych* 1990; 29: 45–48.
- Singer HS, Morris C, Grados M. Glutamatergic modulatory therapy for Tourette syndrome. *Med Hypotheses* 2009 ClinicalTrials. Identifier: NCT01018056.
- Růžička E, Malá E, Fiala O. Touretteův syndrom – klinická diagnóza a léčba. *Postgraduální medicína* 2003; 4: 436–443.
- A. Lerner A, Bagic E, Boudreau A et al. Neuroimaging of neuronal circuits involved in tic generation in patients with Tourette syndrome. *Neurology* 2007; 68: 1979–1987.
- Singer HS. Neurobiological issues in Tourette's syndrome. *Brain & Development* 1994; 16: 353–364.
- Miller AM, Bansal R, Hao X et al. Enlargement of Thalamic Nuclei in Tourette Syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67 (9): 955–964.
- Bradley S, Peterson MD, HuiMahn A et al. Morphologic Features of the Amygdala and Hippocampus in Children and Adults With Tourette Syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64 (11): 1281–1291.
- Marsh R, Maia TV, Peterson BS. Functional disturbances within frontostriatal circuits across multiple childhood psychopathologies. *Am J Psychiatry* 2009; 166 (6): 664–674.

23. Fahim C, Yoon U, Sandor P et al. Thinning of the motor-cingulate-insular cortices in siblings concordant for Tourette syndrome. *Brain Topogr* 2009; 22 (3): 176–184.
24. Makki MI, Govindan RM, Wilson BJ et al. Altered fronto-striato-thalamic connectivity in children with Tourette syndrome assessed with diffusion tensor MRI and probabilistic fiber tracking. *J Child Neurol* 2009; 24 (6): 669–678.
25. Rubia K, Cubillo A, Smith AB et al. Disorder-specific dysfunction in right inferior prefrontal cortex during two inhibition tasks in boys with attention-deficit hyperactivity disorder compared to boys with obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain* 2010; 31 (2): 287–299.
26. Roger L, Albin MD. Tourette syndrome striatum and in associated limbic and frontal cortical systems. *J Child Neurol* 2006; 21 (8): 672–677.
27. Marsh R, Maia TV, Peterson BS. Functional disturbances within frontostriatal circuits across multiple childhood psychopathologies. *Am J Psychiatry* 2009 Jun; 166 (6): 664–674.
28. Kadesjö B, Gillberg C. Tourette's disorder: epidemiology and comorbidity in primary school children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39 (5): 548–555.
29. Roessner V, Becker A, Banaschewski T et al. Developmental psychopathology of children and adolescents with Tourette syndrome – impact of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16 (8): 536.
30. Malá E. Dětská a dorostová psychiatrie. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J (ed). *Psychiatrie. 2. doplněné, opravené vydání*. Praha: Tigis; 2004: 780–812.
31. Goodman KW. Obsessive-Compulsive Disorder in Tourette Syndrome. *Psychiatry* 2006; 13 (3): 36–39.
32. Kano Y, Ohta M, Nagai Y et al. Association between Tourette syndrome and comorbidities in Japan. *Brain Dev* 2010; 32 (3): 201–207.
33. Bloch MH, Craiglow BG, Landeros-Weisenberger A et al. Predictors of early adult outcomes in pediatric-onset obsessive-compulsive disorder. *Pediatrics* 2009; 124 (4): 1085–1093.
34. Wong DF, Brasić JR, Singer HS et al. Mechanisms of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in Tourette syndrome: clues from an in vivo neurochemistry study with PET. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33 (6): 1239–1251.
35. Leckman JF, Bloch MH, King RA. Symptom dimensions and subtypes of obsessive-compulsive disorder: a developmental perspective. *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11 (1): 21–33.
36. Singer HS. Tourette syndrome: from behaviour to biology. *Lancet Neurol* 2005; 4 (3): 149–159.
37. Jankovic J, Růžička E. Tiky a Touretteův syndrom. *Čas Lék Čes* 1997; 136: 399–404.
38. Fiala O, Růžička E. Dyskinetické syndromy dětského věku. *Postgraduální medicína* 2006; 5: 529–537.
39. Scott BL, Jankovic J, Donovan DT. Botulinum toxin into vocal cord in the treatment of malignant coprolalia associated with Tourette's syndrome. *Mov Disord* 1996; 11: 431–433.
40. Karadenizli D, Dilbaz N, Bayam G. Gilles de la Tourette syndrome: response to electroconvulsive therapy. *J ECT* 2005; 21 (4): 246–248.
41. Marks WA, Honeycutt J, Acosta F et al. Deep brain stimulation for pediatric movement disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2009; 16 (2): 90–98.
42. Voelker R. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79 (2): 136–142.
43. Chae JH, Nahas Z, Wassermann E et al. A pilot safety study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in Tourette's syndrome. *Cogn Behav Neurol* 2004; 17 (2): 109–117.
44. Kurlan R, Kersuhn J, Ballantine HT et al.: Neurosurgical treatment of severe obsessive compulsive disorder associated with Tourette's syndrome. *Mov Disord* 1990; 5: 152–55.
45. Srouf M, Lespérance P, Richer F. Psychopharmacology of Tic Disorders. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 17 (3): 150–159.
45. Drtílková I. Léčba tikových poruch v dětské psychiatrii. *Neurologie pro praxi* 2002; 4: 29–35.
46. Steingard RJ, Goldberg M, Lee D, DeMaso DR. Adjunctive clonazepam treatment of tic symptoms in children with comorbid tic disorders and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33 (3): 394–399.
47. Drtílková I, Balaščíková B, Zemanová H et al: Therapeutical effects of clonidine and clonazepam in children with tic syndrome. *Homeost Health Dis* 1994; 35: 296.
48. Drtílková I. Léčba tiků s ohledem na klinický obraz poruchy a současný sortiment preparátů. *Psychiatrie pro praxi* 2.

Naděžda Špatenková a kolektiv

KRIZOVÁ INTERVENCE PRO PRAXI

2., aktualizované a doplněné vydání



Co vás jako první napadne, když se řekne krize? Možná si vzpomenete na nějaké neštěstí, které potkalo někoho jiného, možná na nějaký vlastní traumatický zážitek. Abyste pocity strachu, nejistoty a paniky v souvislosti s krizí a krizovou intervencí zažívali co nejméně, přichystali jsme pro vás tuto publikaci. Při setkání s lidmi v krizi často

nevíme, co dělat a co říci, bojíme se, abychom neudělali něco nepatřičného, abychom „nešlápli vedle“, a proto někdy neuděláme vůbec nic. Renomovaní čeští autoři se proto pokusili identifikovat jednotlivé kroky, které můžete při poskytování krizové intervence sledovat, a tak – krok za krokem – provázet klienta jeho krizí.

299 Kč, Grada Publishing, 2011, 2. vydání, 195 s., černobíle, 165 × 240 mm, brožované