

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Tourettův syndrom
Kristýna Dvorská

Bakalářská práce
2020

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Tourette syndrome
Kristýna Dvorská

Bachelor work
2020

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Kristýna Dvorská**
Osobní číslo: **C17154**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Tourettův syndrom**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se Tourettova syndromu.
2. V úvodu uvést charakteristiku a příčiny tohoto onemocnění.
3. V další části se zaměřit na diagnostiku a možnosti léčby.
4. V závěru zmínit prognózu a epidemiologii.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2019**
Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2020**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2020

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 9. července 2020

Kristýna Dvorská

Poděkování

Ráda bych touto cestou vyjádřila poděkování Mgr. Šárce Štěpánkové, Ph.D. za její vstřícnost, cenné rady a trpělivost při vedení mé bakalářské práce.

Anotace

Bakalářská práce popisuje neuropsychické onemocnění zvané Tourettův syndrom. V úvodní části je uvedena charakteristika onemocnění. Práce obsahuje příčiny jeho vzniku, kdy se soustředí na bazální ganglia a jejich možné abnormality. V závěru se zabývá diagnostikou a možnostmi léčby.

Klíčová slova

Tourettův syndrom, bazální ganglia, diagnostika, léčba

Title

Tourette syndrome

Annotation

The bachelor thesis describes a neuropsychic disease called Tourette's syndrome. The introductory part presents the characteristics of the disease. The thesis contains the causes of the disorder focused on the basal ganglia and their possible abnormalities. The last part deals with diagnosis and treatment options.

Keywords

Tourette syndrome, basal ganglia, diagnostics, treatment

Seznam obrázků

Obrázek 1 Vznik dopaminu z tyrosinu za pomoci dvou enzymů a jeho přenos	19
Obrázek 2 Haloperidol	34
Obrázek 3 Pimozid	35
Obrázek 4 Risperidon	36
Obrázek 5 DBS anteromediální části globus pallidus internum.....	41

Seznam tabulek

Tabulka 1 Možnosti léků a jejich obvyklé dávky	32
--	----

Seznam zkratk

ADHD	porucha pozornosti s hyperaktivitou (attention deficit hyperactivity disorder)
DBS	hluboká stimulace mozku (deep brain stimulation)
GABA	kyseliny gama–aminomáselná (gama–aminobutyric acid)
OCD	obsedantně kompulzivní porucha (obsessive compulsive disorder)
TS	Tourettův syndrom

Obsah

Úvod.....	12
1 Charakteristika	13
2 Symptomy	14
2.1 Tiky	14
3 Příčiny vzniku tiků	18
3.1 Abnormality dopaminového systému	19
3.2 Abnormality serotonergního systému.....	20
3.3 Abnormality systémů kyseliny gama–aminomáselné a glutamátu	21
4 Další formy poruch chování u Tourettova syndromu.....	23
4.1 Obsedantně kompulzivní porucha.....	23
4.2 Porucha pozornosti s hyperaktivitou	24
5 Bazální ganglia	26
5.1 Metody zobrazení mozku a jeho abnormalit.....	28
6 Diagnóza a léčba	31
6.1 Psychoterapie	32
6.1.1 Behaviorální terapie.....	33
6.2 Typická antipsychotika	33
6.2.1 Haloperidol	33
6.2.2 Pimozid.....	34
6.2.3 Flufenazin	35
6.3 Atypická antipsychotika.....	35
6.3.1 Risperidon	35
6.3.2 Aripiprazol	36
6.3.3 Sulpirid	36
6.4 Tetrabenazin a klonazepam.....	37
6.5 Alfa adrenergní agonisté	37

6.5.1	Klonidin.....	37
6.5.2	Guanfacin	38
6.6	Botulotoxin	38
6.7	Léčba s přidruženým ADHD či OCD	38
6.8	Nefarmakologická léčba.....	39
6.8.1	Hluboká mozková stimulace.....	39
6.8.2	Elektrokonvulzivní terapie.....	41
6.8.3	Repetitivní transkraniální magnetická stimulace.....	42
6.8.4	Neurochirurgické zákroky	43
7	Závěr.....	44

Úvod

Tourettův syndrom (TS), také znám jako Gilles de la Tourette syndrome, je neurologická porucha pojmenovaná po francouzském neurologu Georges Gilles de la Tourette, který byl žákem profesora jménem Jean Martin Charcot. Syndrom jím byl poprvé popsán v roce 1885 a to u devíti pacientů v raném dětství. U pacientů pozoroval nejenom tiky doprovázené nekontrolovatelnými zvuky a projevy, ale také další charakteristické projevy nyní například související s obsedantně kompulzivní poruchou (OCD), poruchou pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) a mnoho dalšími poruchami chování. [1, 2]

Úplně první zmínka o pacientu s TS měla být prezentována veřejnosti v knížce Kladivo na čarodějnice od Jakoba Sprengera a Heinricha Kraemra, která byla publikována v roce 1489. Kniha obsahovala popis kněze, který měl motorické a hlasové tiky. Tyto tiky byly v té době považované za znaky posednutí ďáblem či čarodějnictví a může se jednat o jeden z důvodů, proč byl na těchto osobách prováděn exorcismus. [1]

Jedna z posledních experimentálních prací psaná Philipem Liebermanem ve dvacátém století uvádí úzké spojení mezi motorickým a hlasovým tikem, který vzniká právě v bazálním gangliu. Lieberman se snažil dokázat zapojení mozečku a bazálního ganglia do kognitivních procesů, místo toho brát je jako čistě motorické centrum. Toto spojení mezi tělem a jazykem je důležitou charakteristikou TS. [3]

Nyní je syndrom brán jako relativně běžná genetická porucha s vrozenou vadou mozku, jelikož v roce 1960 byly vyvinuty účinné léky na jeho léčbu. Tento posun v léčbě dále vedl k dalšímu výzkumu mechanismu TS z neurologického hlediska. Stále dochází ke špatné diagnóze kvůli různým druhům projevů syndromu od jednoho pacienta k druhému. Někdy může být právě TS zaměněn za hyperaktivitu, nervozitu, alergii, astma či jiný stav. [1]

1 Charakteristika

Nynější diagnostická kritéria jsou velmi podobná těm dle Gilles de la Tourette a šest pacientů z devíti, které pozoroval, by nyní splňovalo tato kritéria. Jedná se o neuropsychické onemocnění a je charakterizováno opakovanými, nedobrovolnými pohyby a vydáváním zvuků, které jsou známé jako tiky a projevují se záchvaty mnohokrát za den nebo přerušovaně ročně. [4]

Tourettův syndrom se projevuje v raném dětství okolo šestého až sedmého roku života, kdy tiky se začínají projevovat jako jednoduché pohyby. Prve se projeví alespoň dva motorické tiky a mezi nejvíce obecný tiky se řadí obličejové cukání, kterým trpí 50–70 % pacientů. K prvním motorickým tikům se do roka připojí hlasové tiky. Mezi další rysy TS mohou patřit přidružené poruchy chování jako je ADHD či OCD a převažují symptomy úzkosti a impulzivity. [5, 6]

Dříve se předpokládalo, že TS je doživotní porucha. Nicméně ze studií zjistilo zhoršení symptomů v pubertě a jejich nepřítomnost okolo 18. roku. Tiky se obvykle objeví u dětí školního věku a vrcholu závažnosti dosahují ve věku 10 až 12 let. V dospělosti jsou pacienti stabilní, kdy nedochází k projevům tiků po dobu až pěti let. [5–7]

Společně tiky a další přidružené symptomy mohou přispívat k široké škále fyzických (sebepoškozování), sociálních (špatné vnímání sebe sama), emocionálních (úzkosti, deprese, sebevražedné myšlenky) problémům s chováním. Bylo dokázáno, že mládež s TS trpí sníženou kvalitou života a k efektivnímu řízení tiků a souvisejících příznaků je zapotřebí účinné léčby. [8]

2 Symptomy

Hlavním symptomem, kterým se TS prezentuje, jsou pohybové a hlasové tiky, ačkoliv klinické spektrum doprovází mnoho dalších psychiatrických komorbidit. Komorbidity jsou prezentovány vždy alespoň v 50 % případů a obecně je nejčastější ADHD a OCD. ADHD se všeobecně objevuje v 40 % až 70 % případů s TS a průměrný věk propuknutí je okolo 4 let. Kdežto OCD je obvykle hlášeno v 20 % až 60 % případů a průměrný věk propuknutí je přibližně v 7 letech. Tiky se zpravidla manifestují někde v čase mezi propuknutím těchto komorbidit. Pohybové tiky se začnou prezentovat tělesným postižením. Hlasové tiky se vyvíjí z jednoduchých ke komplexním fenoménům. Můžou se objevovat i další komorbidity jako jsou fobie, úzkosti a ostatní poruchy nálad či osobností. [9]

2.1 Tiky

Jedním z nejvíce prominentních rysů je velká proměnlivost v závažnosti tiků napříč měnícím se věkem osoby trpící TS. Tiky se objeví v dětství a projdou gradující změnou v intenzitě a frekvenci. V pubertě dochází k celé nebo částečné remisi, ale je odhadováno navzdory tomu, že 24 % si ponechá mírnější a silnější tiky do dospělosti. [10]

Tiky jsou definovány jako nedobrovolné nebo polodobrovolné, náhlé, nesouvislé, opakované pohyby (pohybové tiky) nebo výkřiky (hlasové tiky). Mohou být odlišené od ostatních nedobrovolných pohybů (chorea, dystonie, dyskineze, myoklonus) na základě jejich spojení se senzoryckým fenoménem (předtucha), který předchází každému tiku. Potlačení částečně dobrovolných předtuch se řadí mezi odlišnost. Dodatečně může mezi odlišnosti spadat frekvence a intenzita tiků, která je typicky klesající s časem. Tato charakteristika pomáhá odlišit tiky od často opakujících se pohybů, které jsou spíše rutinou dané osoby. Tyto rutiny narušují dobrovolné pohybové chování a s časem se objevují stabilnější s častější frekvencí. Některé tiky se mohou objevovat u více procent pacientů, ale vizuálně mohou být ovlivněny všechny části těla. Nejčastěji se projevovaný tik shoduje s částí rutinního pohybu, který se může lišit napříč jedinci. [9, 11]

Konvenčně jsou tiky definovány jako pohybové, když se manifestují detekovatelným pohybem částí těla v prostoru. Hlasové tiky se manifestují vydáváním slyšitelných zvuků v důsledku stažení nosních, ústních, hrtanových a hltanových svalů. Jednoduché pohybové tiky jsou stručné a bezvýznamné pohyby, které často trvají méně než 1 sekundu. Typicky zahrnují jednu skupinu svalů a nejsou zaznamenatelné ostatními, jelikož jsou obecně lehce maskovatelné jako normální pohyby. Příklady těchto jednoduchých tiků zahrnují mrkání, obličejové šklebení, pohyby úst, krčení ramen, šubání hlavy a ramen či nohou. Takové tiky mohou být dále klasifikovány jako tonické (izometrické kontrakce), klonické (prudké a rychlé v počátku) či dystonické (mírně pomalejší pohyby, které způsobují strohý abnormální postoj). Komplexní pohybové tiky na druhou stranu jsou pomalejší, delší a více účelné pohyby, které se mohou podobat normálním pohybům nebo gestům, ale mohou být intenzivnější či se mohou objevovat v nevhodném kontextu. Často se zapojuje více skupin svalů a mohou se objevovat v organizovaných záchvatech nebo v sekvencích trvajících několik sekund. Mezi tiky komplexního druhu patří ohýbání či kroucení trupu nebo končetin, napínání břišního svalstva a komplexní pohyby hlavy. Může sem taky spadat echopraxie (osoba mimikuje gesta ostatních), kopropraxie (osoba dělá obscénní gesta) a sebepoškozovací chování. Jednoduché hlasové tiky jsou stručné a nesmyslné vokalizace, které se často skládají z jednoho zvuku. Mezi příklady patří popotahování, kašláním, čištění hrdla, vrčení, štěkání, kvičení, ječení, syčení nebo další zvuky produkované zvířaty. Avšak některé z těchto příkladů by byly lépe popsány jako pohybové tiky, které způsobí vydání zvuku. Komplexní hlasové tiky se více projevují, jelikož jsou intenzivnější než přirozené vokalizace a mohou zahrnovat slabiky, slova, fráze či abnormální strukturu řeči (změny v rychlosti, hlasitosti nebo rytmu). Obvykle se vyskytují v nevhodném kontextu a přitahují tím pozornost na jedince. Echolálie (opakování dříve zaslechnutých zvuků nebo slov), palilalie (opakování frází nebo vět) a koproplalie (obscénní slova nebo fráze) jsou příkladem komplexních hlasových tiků. [9, 11]

V souhrnu jsou tiky potlačitelné, ale může dojít i ke zvýšení aktivity tiků a příčinou je často vnitřní napětí. Jak bylo uvedeno výše, tikům předcházejí takzvané předtuchy. Často se zhoršují v období stresu, úzkostí, únav či vzrušení

a zmírňují se rozptýlením nebo intenzivním soustředěním na vybranou aktivitu.
[9]

Předtuchy tedy jsou ovlivňovány vysokou nebo nízkou smyslovou stimulací, anxiogenní situací, frustrující a hněvem vyvolávající událostí, únavou a nedostatkem spánku. Allostatické mechanismy přijaté tak, aby odolávaly těmto stresorům, pravděpodobně interagují s mechanismy TS. [10, 12]

Tiky jsou obecně zhoršovány stavy, které znamenají buď přílišnou, nebo příliš malou smyslovou stimulaci (většinou pacientů klasifikována jako nuda). Mezi nejčastější scénáře spojené s nadměrnou stimulací patří sledování televize a hraní videoher. Zajímavé je, že provádění více činností zároveň (multitasking) bylo také spojeno se zhoršováním předtuch a tím souvisejících tiků. Právě při nadměrné či malé smyslové stimulaci jsou aktivovány části mozku jako suplementární kůra nebo *thalamus*, které jsou zodpovědné za TS. Dalším stresorem dokumentovaným řadou studií jsou pocity úzkosti, které zvyšují závažnost tiků a předtuch u pacientů s TS. Nedávno bylo prokázáno, že úzkost v podskupině pacientů s TS vyvolává záchvaty tiků, epizodické záchvaty závažných, nepřetržitých a nezrušitelných tiků. Bez ohledu na konkrétní případy většina dostupných důkazů podporuje možnost, že příspěvek úzkosti k závažnosti projevů TS může být primárně vázaný na amygdalu, která je klíčovým regionem pro regulaci strachu. Pacienti vykazují morfologické a funkční změny této oblasti. Psychický zážitek jako je frustrace může vyvolat hněv a agresivní chování, které mohou zhoršovat předtuchy. Lze předpokládat, že za tuto změnu může prefrontální a insulární kůra, jelikož jsou aktivovány frustrací. Jedny z posledních stresorů jsou nedostatek spánku a únava, kterou můžeme definovat jako vyčerpání v důsledku fyzické nebo duševní námahy. Dostatek důkazů ukazuje, že únava a nedostatek spánku (klíčová korelace únavy) zvyšují závažnost tiků u pacientů. V souladu s touto možností dokumentovalo několik klinických zpráv abnormality spánku u pacientů s TS. Bylo zjištěno, že hlavní vliv únavy na tiky může souviset se sníženou tolerancí k některým dalším emočním spouštěčům. V důsledku tohoto zjištění se ukázalo, že únava snižuje toleranci k frustraci. [6, 10, 12]

Ve finále se zhoršení předtuch a tiků u pacientů s nedostatkem spánku pravděpodobně odrážejí od prefrontální a insulární kůry, *thalamu* či *striata*.

Celkově lze říci, že klinické a zvířecí nálezy svědčí o tom, že předtuchy a tiky jsou zvyšovány řadou specifických stresorů prostřednictvím různých, ale vzájemně propojených mechanismů. Bez ohledu na konkrétní proces však všechny tyto způsoby vedou ke změnám sensorického zpracování v kůře a patrnému přetížení informacemi. Emoční reakce na určité typy úzkosti, frustrací a možné nudy také zřejmě zvyšují aktivaci specifických oblastí v obvodech kortiko–striatální–talamo–kortikální smyčce a v konečném důsledku usnadňují stimulaci striata. Tento mechanismus může být konkrétně usnadněn uvolňováním dopaminu, k němuž může přispět i akutní stres. [10]

3 Příčiny vzniku tiků

Tiky vznikají změnou zahrnující systém neurotransmiterů v kortiko–bazální ganglia–talamo–kortikální smyčce a mezi pozměněné struktury patří střední mozek, *striatum* (bazální ganglia), limbická a čelní část mozku. [9]

Centrální nervová soustava se skládá z nervových buněk a ty tvoří síť, po které se v mozku i na periferie přenáší vzruch. Samotný neuron se skládá z těla nervové buňky s výběžky a s ostatními neurony, receptory či efektory tvoří synapse, které vedou vzruch. Výběžky z těla neuronu jsou dvojího druhu. Kratší, více větvené výběžky jsou dendrity a nacházejí se ve větším počtu okolo těla neuronu. Dendrity patří mezi přijímací vstupní výběžky, jelikož přijímají informace z těla a přes tělo axonu se taková informace dostává na axon, který je dalším druhem výběžků. Tyto axony vedou vzruch směrem od těla neuronu a jsou obaleny myelinovou pochvou. Ta se však nenachází kontinuálně po celém povrchu axonu, ale tvoří segmenty pomocí Ranvierových zářezů. Myelinová pochva brání přeskočení vzruchu na okolní axony, a čím tlustější je, tím rychleji axon vede vzruch. [13, 14]

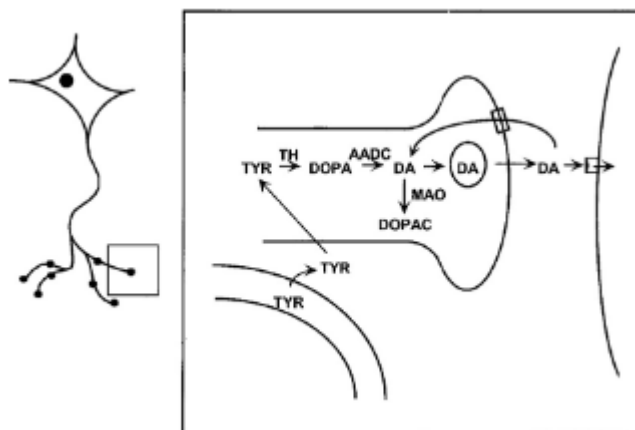
Neurony mohou být drážděny elektricky, tudíž jsou iontové kanály umístěné v membráně řízeny napětově a reagují na změnu potenciálu. Druhou možností je chemické dráždění iontových kanálů membrány neuronu pomocí chemických látek tzv. mediátorů (neurotransmiterů). Převažují synapse, které jsou drážděny chemicky, a přenos vzruchu je umožněn mediátorem. Ten se nachází v presynaptickém útvaru a zde je uchovávan v synaptických váčcích. [13, 14]

Průchodem vzruchu se mění polarizace membrány z klidového potenciálu na akční. Akční potenciál na membráně způsobí otevření kalciových kanálů a zvýšenou průchodnost iontů kalcia do synaptického útvaru. Nasátím kalciových iontů se synaptický váček přesune k membráně a exocytózou se uvolní mediátor z váčku do synaptické štěrbině. Odtud se váže na membránu postsynaptického útvaru (receptory). Membrána postsynaptického útvaru může mít zvýšenou permeabilitu pro ionty sodíku a vzniká na ní excitační postsynaptický potenciál (depolarizace). Další možností může být zvýšená permeabilita membrány pro chloridové a draslíkové ionty, která vede k inhibičnímu postsynaptickému

potenciálu (hyperpolarizaci). Mediátor se na závěr rozvolní z vazby na receptor a je buď degradován či transportován do presynaptického útvaru. [13, 14]

3.1 Abnormality dopaminového systému

Klíčovým neurotransmiterem v regulaci kognitivní a pohybové funkce je dopamin, který aktivuje *striatum*. Patří mezi katecholaminy a je syntetizován z tyrosinu enzymem tyrozinhydroxylázou za vzniku dihydroxyfenylalaninu, který je následně dekarboxylován dihydroxyfenylalanin dekarboxylázou na finální dopamin. Na obrázku 1 je možné vidět cyklus vzniku dopaminu z tyrosinu a jeho přenos v synapsích. Vzniklé tiky mohou být způsobeny dysfunkcí dopaminu buď v jeho fázovém a tonickém přenosu, presynaptickou abnormalitou či poškozením dopaminového receptoru. [9, 15, 16]



Obrázek 1 Vznik dopaminu z tyrosinu za pomoci dvou enzymů a jeho přenos [17]

Presynaptickou abnormalitou může být nadměrná striatální inervace dopaminu či nadměrná syntéza dopaminu z tyrosinu. Hyperinervace dopaminu souvisí s nálezem většího množství dopaminu a zvýšeným vázáním vezikulárního monoaminového přenašeče 2 ve striatu. Tento přenašeč přenáší i serotonin, který se může vázat i ve sníženém množství. Hypoinervace serotoninu v striatu může být právě způsobená hyperinervací dopaminu. Hyperinervace dopaminu souvisí s léčbou tiků, kdy se obvykle využívají dopamin blokující léky jako pimozid a haloperidol, které snižují hladinu přenášeného dopaminu, tudíž redukuje tiky. Avšak látky stimulující dopaminový systém jako je amfetamin zhoršují tiky. Amfetamin způsobuje uvolňování serotoninu, dopaminu a noradrenalinu z presynaptické části do centrální a periferní nervové soustavy.

Vzrůstá koncentrace těchto neurotransmiterů v synapsích, z kterých se následně uvolňují v periodách. Amfetamin se dodatečně může navázat na serotonin a způsobit inhibici jeho zpětného vychytávání. [17–19]

Mezi další dopaminové dysfunkce může patřit postsynaptická abnormalita dopaminového receptoru jako supersenzitivita či zvýšená hustota receptorů. Právě již u 85 jedinců trpících TS byla posmrtně nalezena zvýšená hustota dopamin 2 receptoru. Poslední možnou hypotézou je dysfunkce tonického a fázového přenosu dopaminu. Příliš aktivní přenašeč dopaminu zabraňuje uvolňování dopaminu do extracelulárního prostoru a tím redukuje tonický přenos. Redukce tonického přenosu dopaminu v extracelulárním prostoru vede ke zvýšení fázového přenosu, který je zesílený nadměrnou koncentrací dopaminu uloženého v konečném axonu (presynaptický terminál). Dopamin se střeďává v axonu kvůli jeho zvýšenému vychytávání a následně se uvolňuje ve velkém množství do receptorů. [18, 19]

3.2 Abnormality serotonergního systému

Kromě dříve zmíněné poruchy dopaminového systému mohou být tiky způsobeny narušením i ostatních systémů neurotransmiterů jako serotonergní, noradrenergní, glutamatergní, cholinergní či kyseliny gama-aminomáselné (GABA). Serotonin (5-hydroxytryptamin) je neurotransmiter syntetizovaný z tryptofanu. Prve je tryptofan přeměněn na 5-hydroxytryptofan pomocí tryptofan hydroxylázy, a následně je 5-hydroxytryptofan přeměněn na výsledný serotonin dekarboxylázou aromatických L-aminokyselin. Serotonin aktivuje řadu serotoninových receptorů, kterou jsou exprimovány v centrální a periferní nervové soustavě. Serotonin po interakci s receptorem je inaktivován buď jeho zpětným vychytáváním do synapsí pomocí přenašeče serotoninu, nebo metabolickou degradací na 5-hydroxyindol acetaldehyd. Nejvíce exprimovaným receptorem serotoninu v centrální nervové soustavě je 5-hydroxytryptamin 2A receptor, který se široce nachází v prefrontální kůře. Některé studie se zaměřují právě na serotonergní systém a vyšetřují části mozku, jako jsou prefrontální kůra a *striatum*. U pacientů s TS bylo dokázáno, že přenašeč serotoninu má sníženou schopnost vázat se ve striatu a středním mozku. Dále je možná abnormalita ve vázání serotoninu na 5-hydroxytryptamin 2A receptor či v jeho syntéze. Tyto dysfunkce mohou být spojené s poruchou regulace a vázání serotoninu v

kortiko–striato–talamo–kortikální smyčce, ale může se i jednat o následky způsobené změnou v dopaminovém systému (hyperinervace dopaminu). [18, 20, 21]

3.3 Abnormality systémů kyseliny gama–aminomáselné a glutamátu

Kyselina gama–aminomáselná je primárně neurotransmiterem, který se nachází ve striatu a mozkové kůře. Oproti dalším neurotransmiterům se v regionech mozku vyskytuje ve vysokých koncentracích. Vzniká z glukózy, která se glykolýzou mění na pyruvát a ten vstupuje do citrátového cyklu. Za pomoci citrátového cyklu vzniká meziprodukt 2–oxoglutarát, který se použije pro syntézu. V prvním kroku se enzymaticky přemění 2–oxoglutarát na kyselinu L–glutamovou pomocí GABA–2–oxoglutaráttransaminázy. Kyselina je následně dekarboxylována dekarboxylázou kyseliny glutamové na kyselinu gama–aminomáselnou. Takto nově syntetizovaný neurotransmiter je aktivně přenášen a umisťován do synaptických váček pomocí transportního proteinu. [22, 23]

U osob s TS byla rezonanční spektroskopií mozku zjištěna porucha produkce neurotransmiteru a pozměněné vázání kyseliny gama–aminomáselné na receptory. Tyto změny spadají mezi poruchy neurotransmiteru v mozkové kůře, avšak se může jednat i o striatální poruchu kyseliny gama–aminomáselné, kdy dochází ke snižování parvalbuminu. Parvalbumin je protein o nízké molární hmotnosti, který má velkou afinitu k vápníku a účastní se jeho regulace. [24, 25]

Dalším možným porušeným neurotransmiterem je glutamát, který patří mezi savčí neurotransmiter a vyskytuje se v kortikální, limbické i talamické části mozku. Vzniká z GABA, která se místo uložení do váček metabolizuje v gliích na sukcinsemialdehyd a ten se mění na glutamin. Ten je transportován do neuronu, kde je přeměněn glutaminázou na finální glutamát. [22, 25]

U pacientů s TS existují důkazy podporující možnou dysfunkci glutamátergního systému. Důkazy zahrnují zjištěnou redukci glutamátu postmortem v *globus pallidus internum*, *globus pallidus externum* či *substantia nigra pars reticularis* (ventrální část šedé hmoty). Řadou testů byla dokázána i mutace genu pro přenašeč glutamátu. Testováním na zvířatech byla potvrzena možnost, že tiky mohou být právě způsobeny nedostatkem neurotransmiterů. U

primátů, myší a krys bylo striatální injekcí GABA–A antagonisty (bikukulin, pikrotoxin) způsobeno podobné chování jako je tomu u pacientů s TS. Dalšími testy na myších byla nalezena možnost redukce nebo odstranění takového chování za pomoci dávky GABA–A agonisty (muscimol) do striata a kůry mozku nebo zablokováním striatálního receptoru pro glutamát pomocí 4–(fosfonomethyl)piperazin–2–karboxylové kyseliny. Když tedy byla tiková aktivita zahájena zablokováním neurotransmiteru je nutné vyrovnat systém. Vyrovnání může být docíleno buď zvýšením GABA nebo snížením glutamátu. [23, 24]

4 Další formy poruch chování u Tourettova syndromu

4.1 Obsedantně kompulzivní porucha

Druhou nejčastější komorbiditou TS je obsedantně kompulzivní porucha, která spadá do neurologických poruch. Mezi další přidružené obsedantně kompulzivní choroby patří trichotilománie (vytrhávání vlasů) či tělesná dysmorfofobie charakterizované opakovaným chováním stejně jak je tomu u TS. Může být často náročné odlišit tiky od posedlostí a donucení, jelikož mají podobné přitěžující (stres, vzrušení) a zmírňující faktory (soustředěnost na určitou fyzickou či mentální činnost). Liší se však skutečností, že většina tiků je obvykle spuštěna předtuchou, zatímco donucení jsou dobrovolná jednání. [26, 27]

Obsedantně kompulzivní porucha je charakterizovaná přítomností posedlostí a nutkání. Posedlosti jsou například myšlenky, obrázky či impulzy, které jsou nežádoucí, rušivé a hlavně obtížně kontrolovatelné. Jedná se o egodystonické prožívání, jelikož daná myšlenka, obrázek či impulz není v souladu se sebepojetím dané osoby. Prezентující se představy jsou většinou živé scény násilné či sexuální povahy, kdy osobu trápí představy znásilnění nebo obtěžování. Dále může docházet k projevům nadměrných obav z nebezpečí nebo obsesivního nutkání, kdy osoba cítí silný impulz k nevhodnému chování. Tohle nežádoucí a dotěrné chování, které neseďí s povahou osobnosti, se jedinec snaží potlačit strategií, kdy potlačuje, zamítá nebo neutralizuje posedlosti. Kompulze (donucení) také někdy nazývané jako rituály jsou stereotypní, opakovaná a hlavně úmyslná chování prováděná jako obranná reakce vůči posedlostem. Slouží k prevenci posedlostí a ke snížení emoční tísně. Příkladem je nadměrné praní, čištění a opakovaná kontrola. Osoba může provádět i tak zvaný mentální rituál, kdy počítá nebo se modlí, aby vyvrátila nebo neutralizovala rušivé myšlenky. Důležité je si uvědomit, že osoba dané kompulze nevyužívá pro zvýšení potěšení nebo uspokojení, jako je tomu u závislostí. [27]

U osob trpících čistě jenom OCD mají posedlosti tendence být spojené se strachem z kontaminace a ubližováním druhým. Kdežto u osob trpících OCD ve spojení s TS jsou běžnější nevhodné sexuální a agresivní myšlenky. [26]

Jedná se o jednu z nejvíce závažných a chronických chorob, která má prevalenci 2 až 3 % v celkové populaci. Je diagnostikována častěji u chlapců než u dívek, ale v dospělosti jsou zasaženy rovnoměrně muži i ženy. Je to dáno rozdílem v začátku projevu poruchy. U chlapců se OCD projevuje v mladším věku (13–15 let), kdežto u dívek se projevuje později (20–24 let). Muži mají větší predispozici trpět sexuální či agresivní posedlostí a ženy hlavně strachem z kontaminace. Onemocnění ve většině případů postupně graduje s přibývajícím věkem, ale jenom u menšího počtu pacientů nastává těžká forma choroby již v mladém věku. Jelikož onemocnění s věkem graduje je pravděpodobnější, že osoba ve stáří bude prožívat jenom symptomy OCD bez tiků. [27, 28]

Pro správnou diagnózu musí osoba zažívat posedlost nebo nutkání, které působí nepokoje a narušují denní funkčnost. Ve většině případů se vyskytuje nutkání a posedlost zároveň. Jenom malé procento pacientů má posedlost či nutkání. Někdy se do diagnostických kritérií zavádí vyhýbaní, jelikož osoby trpící OCD mají tendenci se vyhýbat různým situacím a akcím, které by mohly spouštět posedlosti. [27]

Často poruchu doprovází deprese a úzkosti, které mohou právě nastat i u samotného TS bez symptomů OCD. Jak už bylo dříve uvedeno, tak tyto emoční stresory mohou zhoršit předtuchy a tiky. A z toho vyplývá, že pacienti trpící TS a zároveň obsedantně kompulzivní chorobou zažívají závažnější tiky a ve zvýšené míře deprese a úzkosti. S tím souvisí i jejich zvýšený psychosociální stres a horší společenská funkce. [29]

4.2 Porucha pozornosti s hyperaktivitou

Právě nejčastěji diagnostikovanou komorbiditou u TS je porucha pozornosti s hyperaktivitou, přičemž 60–80 % pacientů s TS splňuje diagnostická kritéria pro TS a ADHD, což prokazuje překrývání klinického spektra těchto dvou poruch. [11]

Jedná se o chronické onemocnění, které se vyvíjí z anomálií mozku. Poprvé se symptomy ADHD objeví okolo 12. roku života a 45–85 % dětí jím trpí do dospělosti. Choroba má tři hlavní podtypy, kterými jsou nepozornost, hyperaktivita/impulzivita a kombinace těchto prvních dvou podtypů. Pro správnou diagnostiku choroby je potřeba aby se po dobu šesti měsíců

projevovalo aspoň šest a více symptomů nepozornosti či hyperaktivity/impulzivity, které jsou nevhodné pro pacientův věk. Většinou zasahují do sociální funkčnosti, školních a pracovních podmínek. Nepozornost je charakterizovaná obtíží udržet pozornost po delší dobu, častou rozptýleností, špatným nasloucháním, organizováním úkolů a činností. Osoby trpící nepozorností mnohdy zapomínají, ztrácejí věci a vyhýbají se úkolům, které vyžadují psychické úsilí. Hyperaktivita/impulzivita se u osob projevuje jako nadměrná aktivita, neposednost, přílišné povídání, rychlé odpovídání, přerušování a zasahování do rozhovorů. [26]

Porucha pozornosti s hyperaktivitou se celkově jeví jako špatná samoregulace, neboli neschopnost kontrolovat něčí aktivitu, pozornost a emoce. Dále osoba většinou špatně inhibuje své chování při silných negativních či pozitivních emocích. Může u ní docházet k emoční impulzivitě, kdy má osoba tendenci přehnaně reagovat negativní emocí na nějakou situaci, která se projeví podrážděností, agresivitou nebo výbuchem vzteku. Neúspěšně se uklidňuje, zmírňuje své emoce, přesměrovává pozornost a mění své chování, zejména když je našťavaná, frustrovaná či netrpělivá. Zažívají frekventované migrény, alergie, poranění a s větší pravděpodobností mohou mít autoimunitní onemocnění. Mnohdy trpí poruchou spánku a emociální labilitou. V rodinách s dítětem trpícím ADHD může docházet ke konfliktům a sporům, které si dítě s pravděpodobností ponechá do dospělosti a ovlivní tím jeho rodinný a manželský život. Dítě může být i pod psychosociálním stresem, kdy jeho stres ovlivňuje sociální prostředí (chudoba, dysfunkce rodiny). [30]

Jak bylo dříve uvedeno, tak TS a ADHD se překrývají v klinickém spektru a to je dané možnou podobností v příčině vzniku (změny dopaminu a bazálního ganglia). U ADHD se *striatum* zdá menší a receptory pro dopamin, které se ve striatu nacházejí v menší hustotě než normálně. Dále bylo zaznamenáno ztenčení tří regionů mozku (prefrontální, dorsolaterální a cingulární kůry mozku), které zprostředkovávají rozhodování, plánování a modifikují chování člověka. Nakonec zjištěný snížený objem v mozečku souvisí s problémy ve zpracování informací (posuzování času a správným načasováním odpovědí). [30]

5 Bazální ganglia

Síť čelních oblastí spolu s bazálním gangliem, insulární kůry a mozečku je označena jako významná u osob trpících TS. Od toho se vyvíjí patofyziologie tiků, které pravděpodobně vznikají abnormalitou ve striatu způsobenou zvýšenou inhibicí *globus pallidus internum*. Tyto kroky vedou k disinhibici talamických a následně kortikálních neuronů. V poslední době několik studií prokázalo abnormální aktivitu mozečku, který je klíčovou strukturou extrapyramidového systému, během exprese tiků. Tato aberantní aktivita je zprostředkována synaptickou vazbou od bazálních ganglií k mozečku, ale ještě není podrobně charakterizovaná. [31]

Mozeček představuje centrum motorické a jazykové kontroly. Ve výzkumu TS však stále není dostatečně prozkoumán. Vzhledem k tomu, že stále rostou důkazy svědčící o jeho afekci u pacientů s TS, musí být podrobně charakterizována jeho dysfunkce. Kromě toho byla doposud identifikována bilaterální redukce objemu mozečku, která korelovala se závažností tiků a motorickou disinhibicí. Jako anatomický základ vykazuje mozeček vzájemné propojení jak s kůrou, tak s bazálními gangliemi. Nedávný počítačový model naznačuje, že mozeček je zapojen do vzniků tiků zprostředkované nedávno objeveným obvodem (*subthalamus nucleus–pons Varoli–cerebellum*). [32]

U osob s TS je hlavním nálezem zvýšená funkčnost spojů mezi bazálními ganglii, talamem a oblastí mozkové kůry. Nálezy indikují nepřiměřenou komunikaci bazálních ganglií a mozkové kůry, kdy zvýšená aktivita přímé dráhy senzomotorických a limbických smyček vyvolá nechtěné pohyby (tiky). Tiky se zakládají na abnormální dráždivosti ve striatu, která způsobuje zvýšenou inhibici *globus pallidus internum* vedoucí k disinhibici talamu a kortikálních neuronů. S tím souvisejí změny neurotransmiterů zmíněných dříve (například se zvyšuje dopamin dodávaný přímou cestou do bazálních ganglií). [31, 32]

Fyziologické funkce bazálních ganglií ještě nejsou zcela objasněny a nejpravděpodobnější hypotézou je, že řídí zamýšlené pohyby. Bazální ganglia jsou složená ze čtyř jader. První je *striatum*, které zahrnuje *caudate nucleus*, *putamen* a ventrální *striatum* (obsahuje *nucleus accumbens*). Další je *globus pallidus*, který se skládá z externího a interního segmentu. Poslední jádra jsou

subthalamus nucleus a *substantia nigra*, které je rozdělené do *pars reticularis* a *pars compacta*. Vstupní bazální ganglia přijímají informace ze širokých oblastí mozkové kůry. Informace zpracovávané v bazálních gangliích se hlavně vracejí do mozkové kůry, speciálně do frontálního laloku, přes *thalamus*. Takto bazální ganglia a mozková kůra tvoří smyčky (kortiko–bazální ganglia). Skrze tyto smyčky bazální ganglia kontrolují aktivitu kůry. Některé výstupy bazálních ganglií spadají i do mozkového kmene. Bazální ganglia se dělí do čtyř kategorií dle funkčnosti: vstupní, výstupní, spojovací a modulační jádra. Vstupní jádra jsou *striatum* a *subthalamus nucleus* a jejich úkolem je přijímání informací z kůry mozku. Mezi výstupní jádra patří *globus pallidus internum* a *substantia nigra pars reticularis*, která vysílají mimo bazální ganglia do talamu a mozkového kmene. Spojovací jádro je *globus pallidus externum*, které spojuje vstupní a výstupní jádra. Poslední kategorií jsou modulační jádra modulující aktivitu bazálních ganglií a spadá k nim *substantia nigra pars compacta*. [33]

Striatum jako vstupní jádro obdrží informaci z kůry a převede ji do výstupního jádra (*globus pallidus internum* nebo *substantia nigra pars reticularis*) skrze tři možné cesty. Přímá cesta je projekce pomocí striatálních neuronů přímo do *globus pallidus internum* a *substantia nigra pars reticularis* a dochází k disinhibici (útlum inhibice) talamu. Neurony ve výstupních jádrech bazálních ganglií jsou inhibiční GABAergické a v cílových strukturách, jako je *thalamus*, jsou neurony inhibovány. Když jsou striatální neurony aktivovány kortikálními vstupy, tak inhibují aktivitu *globus pallidus internum* a *substantia nigra pars reticularis* přímou cestou. Kontinuální inhibice z výstupních jader do cílových struktur je dočasně odstraněna a jsou aktivovány neurony v cílových strukturách, včetně talamických a kortikálních neuronů, což vede k uvolnění pohybu. Nepřímá cesta jde ze striata skrz *globus pallidus externum* a *subthalamus nucleus* (mediátor glutamát) do *globus pallidus internum* a *substantia nigra pars reticularis*. Způsobuje redukci disinhibice, kdy se snižuje talamická stimulace motorické části kůry a striata. Třetí a poslední cestou je hyperpřímá, kdy neurony *subthalamus nucleus* dostávají vstupní informace z mozkové kůry a projektují je do *globus pallidus internum* a *substantia nigra pars reticularis*. Na druhé straně signály přes hyperpřímé a nepřímé dráhy mají excitační účinky na *globus pallidus internum* a *substantia nigra pars reticularis*. Tím pádem mají inhibiční

účinky na talamické neurony. Signály hyperpřímé a nepřímé cesty řídí iniciaci a ukončení vybraného pohybu. [34]

Kromě mediátorů GABA a glutamátu hraje svojí roli v řízení i dopamin. Dopaminergní neurony v substantia nigra pars compacta promítají do striata a odlišně modulují aktivitu striatálních neuronů přímou a nepřímou cestou. Dopamin excituje striatální neurony v přímé dráze prostřednictvím dopaminových D1 receptorů a inhibuje striatální neurony v nepřímé dráze prostřednictvím dopaminových D2 receptorů. [33]

Senzomotorická smyčka ovládající pohyby předních a zadních končetin je dobře studována mezi kortiko–bazálními gangliovými smyčkami. Tato smyčka začíná od motorických mozkových kůr (primární motorická kůra, doplňková motorická oblast a premotorická kůra), prochází bazálními gangliemi a následně se vrací k původním mozkovým kůrám prostřednictvím talamu. Kromě senzomotorické smyčky, okulomotorická smyčka, asociační smyčka a limbická smyčka spojují mozkové kortikální oblasti s odpovídajícími částmi bazálních ganglií a talamických jader. Prostřednictvím těchto více smyček regulují bazální ganglia pohyby očí, funkce mozku, emoce a také pohyby končetin. [33, 34]

5.1 Metody zobrazení mozku a jeho abnormalit

Pozitronová emisní tomografie a jednofotonová emisní výpočetní tomografie se používají k vyšetřování patologických změn u pohybových poruch. Mohou také poskytovat informace o specifických změnách spotřeby glukózy a stavu neurotransmiterů u různých nemocí pomocí specifických radioaktivních látek. U pacientů s TS jsou tyto dvě metody hlavní pro vyhodnocení stavu regionální perfúze mozku před použitím funkční magnetické rezonance. [6, 35]

Pomocí pozitronové emisní tomografie při podání ¹⁸F–fluororodeoxyglukózy byl zjištěn snížený metabolický výdej během fáze klidu v prefrontální kůře, paralimbických oblastech, subkortikálních oblastech, bazálních gangliích (speciálně v *nucleus caudatus*). Dále ve funkčních studiích došlo ke změnám mozkových aktivit a funkčních regionálních korelací hlavně v prefrontální a primární motorické kůře, jakož i v bazálních gangliích, při výskytu tiků. Tato zjištění naznačují abnormální metabolismus kortiko–striato–talamo–kortikálního obvodu a podporuje tím jeho zapojením do patologie TS. [35, 36]

Studie neurotransmiterů pozitronovou emisní tomografií většinou uvádí dysregulaci dopaminových systémů. Prováděním skenů s [11C] raklopridem ke sledování uvolňování dopaminu. Některé studie naznačují, že zvýšení vazebné schopnosti D2 receptorů koreluje se závažností klinického projevu. Alfa-[11C] methyl-L-tryptofan může být také nástrojem pro vyhodnocení syntézy serotoninu. U pacientů s TS se zjistila asymetrická syntéza serotoninu v *nucleus caudatus*. Abnormalita dopaminového přenašeče u pacientů s TS může být zkoumána pomocí TRODAT, látky používané k hodnocení presynaptické a postsynaptické funkce u jednofotonové emisní výpočetní tomografie. U osob trpících TS byly hladiny dopaminového přenašeče zvýšeny ve striatu a snížené vázání přenašeče v *nucleus caudatus* po expozici methylfenidátu. U dospělých pacientů však nebyl pozorován žádný rozdíl u přípravku TRODAT. Proto může být abnormalita přenašeče patrná pouze v raných stádiích TS. [35, 37]

Po technikách pozitronové emisní tomografie a jednofotonové emisní výpočetní tomografie se používá funkční magnetická rezonance. Technika funkční magnetické rezonance závislá na hladině krevního kyslíku je založena na změně poměru okysličeného hemoglobinu (oxyhemoglobin) k neokysličenému hemoglobinu (deoxyhemoglobin), který doprovází změnu neuronové aktivity během určitých úkolů nebo za určitých podmínek. Jinými slovy, poskytuje informaci o rozdílu mezi klidovým a aktivovaným stavem. Ve studiích TS se funkční magnetická rezonance obvykle používá k vyhodnocení změny neuronální aktivity v různých vnitřních nebo vnějších fenomenologiích vyvolaných experimenty s aktivními úkoly, jako je paradigma go–no go. Dále lze funkční magnetickou rezonanci použít k detekci abnormalit motorových obvodů během dobrovolných pohybů. Studie touto technikou odhalily různé vzorce mozkové aktivity v různých stádiích tiků. Ve studii autoři ukázali kaskádu aktivace mozku před začátkem tiků. Hlavní oblasti aktivace mozku byly nad doplňkovou motorickou oblastí, primární motorickou kůrou a primární senzomotorickou kůrou dvě sekundy před nástupem tiků a cingulární kůra, *putamen*, *insula*, amygdala a mozeček jednu sekundu před nástupem tiků. Tato studie prokázala časovou sekvenci generování tiků v kortiko–striální–talamo–kortikální smyčce a výsledně tím naznačuje, že TS je porucha nervové vedení.

Četné důkazy také ukazují, že choroba je spojena se změnou motorické aktivity.
[35, 36]

6 Diagnóza a léčba

Diagnóza je založena na zdravotní dokumentaci získané od pacienta, rodičů či jiných členů rodiny a přímém vyšetření pacienta. Kritérii pro TS je mnoho pohybových a jeden či více hlasových tiků. Tyto tiky se musí projevovat frekventovaně déle než jeden rok a nesmí být u nich delší pauza než tři měsíce. Počátek vzniku tiků je do 18 let a je nutné vyloučit jiné příčiny jejich vzniku. [5, 7]

Další metody vyšetření jsou indikovány pouze tehdy, když je pochybnost, že se nemusí zcela jednat o TS. Může se třeba jednat o prenatální defekt centrální nervové soustavy, virus lidského imunodeficitu napadající mozek, Lymskou boreliózu, chromozomální abnormality či pacient může užívat drogy, které mohou způsobit tiky a chování podobné pacientům s TS. [5, 38]

První rozhodnutí směřující k léčbě pohybové poruchy je rozeznání jejího dominantního projevu, který je základem pro vybrání vhodného léčebného procesu. Farmakologická léčba není vždy nutná a při jejím použití musí být individuálně přizpůsobená léčbě symptomů, jako jsou tiky, ADHD či OCD. Tiky interferující s denní aktivitou, školní docházkou, sociálním životem či způsobující diskomfort jsou vhodné pro farmakologickou léčbu. Seznámení a konzultace s pacientem, rodinou a učiteli je však primárně důležitá. [39]

Mnoho léků, jako typická či atypická antipsychotika, alfa adrenergní agonisté, benzodiazepin, botulotoxin a léky způsobující nedostatek dopaminu jsou obvykle užívány v léčbě tiků a přidružených symptomů. Ze skupiny antagonistů dopaminu jsou nejvíce účinné haloperidol, pimozid, sulpirid, tiaprid, risperidon a ziprasidon. [39, 40] V tab. 1 jsou uvedeny léky používané k léčbě TS, včetně doporučených denních dávek.

Tabulka 1 Možnosti léků a jejich obvyklé dávky [39]

Léky	Denní dávka (mg)
Alfa adrenergní agonisté	
Klonidin	0,1–0,3
Guanfacin	0,5–3
Typická antipsychotika	
Haloperidol	0,5–5
Flufenazin	1–5
Pimozid	2–4
Atypická antipsychotika	
Risperidon	2–6
Aripiprazol	5–30
Ziprasidon	20–40
Olanzapin	2,5–10
Quetiapin	25–300
Tiaprid	25–200
Sulpirid	25–200
Benzodiazepiny	
Klonazepam	0,5–4
Dopamin snižující	
Tetrabenazin	25–100

6.1 Psychoterapie

Děti s TS mají zhoršenou společenskou funkčnost a sníženou kvalitu života. Tento negativní impakt může pokračovat až do dospělosti, proto je důležité se starat i o psychiku pacienta, který si zrovna prochází tímto těžkým obdobím. Většina z prvních výzkumů se zaměřovala na kontrolu tiků, kdežto v současné době terapie zahrnují psychosociální pohodu a denní funkčnost

pacienta. Celkově je dokázáno, že se behaviorální terapie může srovnávat s účinnou farmakologickou léčbou. [41, 42]

6.1.1 Behaviorální terapie

Moderní výzkumy uvádějí behaviorální reverzní terapii jako jednu z nejlepších terapií při redukování závažných tiků. Terapie pomáhá pacientům vyvinout povědomí o tom, kdy tik hodlá propuknout pomocí předtuch, které vyvolají tik. Osoba si poté vyvine chování, kterým zastavím tik už v jeho předtuše. Chování, které si snaží osoba vyvinout je nejčastěji inkompatibilní pohyb či dechový vzor. Právě jeden z těchto typů chování musí být udržován do skončení předtuchy. Technika jako je tato by měla být použita automaticky, tak aby jedinec byl schopen vykonávat každodenní úkoly. [41, 42]

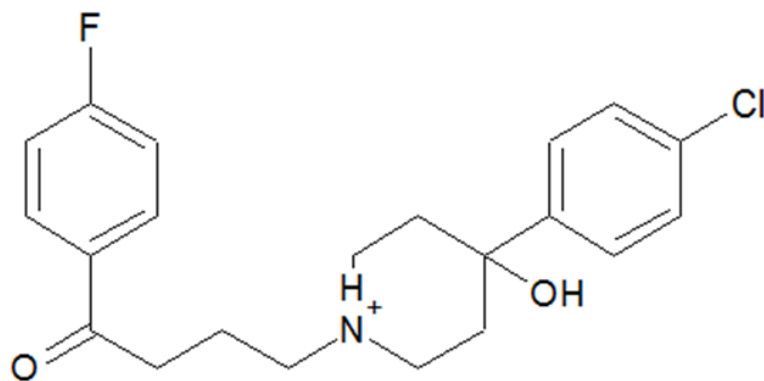
Mezi další možné terapie patří terapie expozice a reakce, která je spíše první volbou pro léčbu OCD, avšak je podobná reverzní behaviorální terapii. Osoba je při terapii vystavována předtuchám i samotným tikům, ale nesnaží se je potlačit. Spíše se snaží je udržet nejdéle, co může, jelikož se touto technikou snižuje subjektivní intenzita předtuch. [41, 43]

6.2 Typická antipsychotika

Osvědčené jsou haloperidol a pimozid pro léčbu TS, ale typická antipsychotika mohou způsobovat nepříznivé vedlejší účinky jako uklidnění, hyperprolaktinémii, zvýšení váhy, parkinsonismus, akutní dystonii, tardivní dyskinezi a neuroleptický maligní syndrom. [40]

6.2.1 Haloperidol

Haloperidol je derivát butyrofenonu a primárně účinkuje jako blokátor dopaminového receptoru D2. Je nejčastěji předepisován při léčbě TS v USA, Kanadě, Velké Británii, Austrálii a Evropě. Byly však dokázány nepříznivé účinky u 84 % pacientů a jenom 20 až 30 % pacientů s TS je schopno pokračovat s léčbou po delší dobu. [40] Na obrázku 2, který je znázorněný níže, se nachází strukturní vzorec haloperidolu.



Obrázek 2 Haloperidol [44]

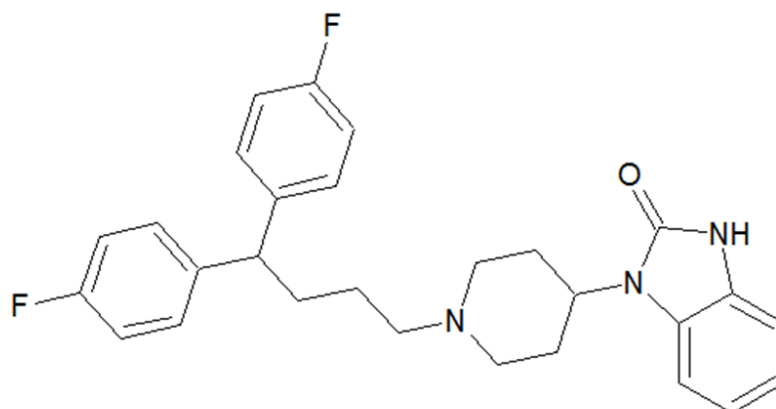
Nižší dávky okolo 1 mg/den se užívají při léčbě úzkostí a tiků. Vyšší dávky okolo 10 mg/den se užívají při antimotické léčbě či u schizofrenie. Lék může způsobovat akineze, bradykineze, chvění a akatizie, které jsou kolektivně známé jako extrapyramidové symptomy. Dlouhodobé užívání může vést k nedobrovolným pohybům obličeje, jazyka a končetin nazývané tardivní dyskineze. Haloperidol ovlivňuje nejenom dopaminové receptory, ale i serotonergní a adrenergní receptory. Na rozdíl od ostatních antipsychotik nemá afinitu k muskarinovým receptorům a jeho toxický efekt se prokáže po podání dávky nad 50 mg u dospělého a 1 mg/kg u kojence. Obecné příznaky jsou nízký krevní tlak, tuhost svalů a v extrémních případech hrozí kóma až smrt. [45]

Haloperidol je účinnější než pimozid a denní klinická dávka je 0,5–5 mg haloperidolu a 2–4 mg pimozidu. Lepší je užívání pimozidu, který má sice také vedlejší účinky, ale ty jsou méně výrazné než u pacientů užívající haloperidol. [46]

6.2.2 Pimozid

Jedná se o prokázané antipsychotikum patřící do skupiny difenylpiperidinů a vysoce selektivní blokátor dopaminových receptorů. Zvyšuje obrat dopaminu v centrální nervové soustavě a při vyšších dávkách zvyšuje obrat noradrenalinu. V současnosti se široce užívá v Evropě pro léčbu halucinací, schizofrenie a dalších psychických chorob. V USA je vyhrazený pro léčbu motorických a hlasových tiků spojených s TS. Po ústním podání se pimozid vstřebá z 50 % a je rozsáhle metabolizován v játrech. Vzniklé metabolity jsou farmakologicky inaktivní, jelikož největší aktivita byla dokázána v mozku při

zvýšeném množství nezměněného pimozidu. Malé množství nezměněného léku a metabolitů se vylučuje močí. Neurologické vedlejší účinky jsou méně vážné než u haloperidolu. Při léčbě pimozidem je zde možnost prodloužení přenosu srdečního vzruchu (prodloužení vzdálenosti mezi kmitem Q a koncem vlny T) a může dojít k arytmií komor. Proto je důležité provést elektrokardiografii před začátkem léčby a periodicky v průběhu léčby. [47] Na obrázku 3 je uveden strukturní vzorec pimozidu.



Obrázek 3 Pimozid [47]

6.2.3 Flufenazin

Nejčastěji užíván pro léčbu TS v USA a neúčinnější je v dávkách 2–15 mg/den. Léčba pomocí flufenazinu je bezpečná a efektivní. Při studii byly dokázány podobné účinky na redukci tiků jako u haloperidolu. [46]

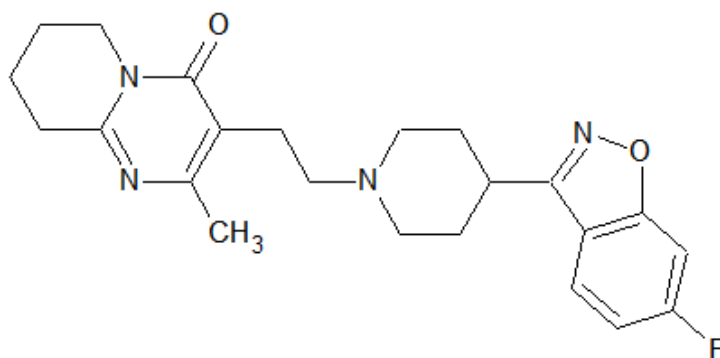
6.3 Atypická antipsychotika

Hlavní výhodou atypických antipsychotik je méně nepříznivých účinků a metaanalýzou nebyl zjištěn žádný rozdíl v efektivnosti mezi risperidonem, haloperidolem, pimozidem či ziprasidonem v léčbě TS. [48]

6.3.1 Risperidon

Risperidon je antipsychotikum z řady derivátů benzioxazolu a potenciální inhibitor serotoninových a dopaminových receptorů v mozku. Je doporučován při léčbě schizofrenie, bipolární poruchy a dalších psychických chorob. Po orálním podání se lék skoro kompletně absorbuje z gastrointestinálního traktu a dochází k jeho metabolismu v játrech. Vzniká metabolit paliperidon, který je

farmakologicky aktivní a ekvivalentní k původnímu léku. Celkově je risperidon velice dobře tolerovatelný, jelikož spíše nevyvolá extrapyramidový syndrom a jenom malé množství pacientů trpí těžkými vedlejšími účinky. Obvyklé účinky, které jsou spojené s přerušением léčby, jsou ospalost, nevolnost, břišní bolest, zvracení a akatizie. [48] Strukturální vzorec risperidonu je znázorněn níže na obrázku 4.



Obrázek 4 Risperidon [48]

6.3.2 Aripiprazol

Jedná se o lék patřící mezi atypická antipsychotika a je agonista i antagonist v dopamin-serotoninovém systému. Částečně je agonistou D2 receptorů, ale v přítomnosti nadbytku dopaminu se chová jako jejich antagonist. Dodatečně je agonistou 5-HT_{1A} receptorů a antagonistou 5-HT_{2A} receptorů. Aripiprazol je potvrzeným lékem pro bipolární poruchu a schizofrenii. Nyní se široce využívá pro léčbu TS v Číně. Při léčbě TS byla zaznamenána větší vnímavost u hlasových tiků než u motorických tiků. Nejobvyklejší vedlejší účinky mohou být nevolnost, zvracení a zvýšená chuť k jídlu. Jeho bezpečnost a snesitelnost z něj dělá vhodný lék pro TS. [49, 50]

6.3.3 Sulpirid

Selektivní D2 antagonist, jehož účinnou látkou je benzamid, se začal používat častěji kvůli nižší produkci nepříznivých účinků. Zjištěný je nižší extrapyramidový syndrom a tardivní dyskineze. Denní dávka je 200 mg a může způsobit nepříznivé účinky jako bolesti hlavy, zvětšený apetit a většinou mírnou sedaci, která neovlivňuje denní aktivitu. [40]

V menší dávce 50 mg třikrát denně se užívá pro léčbu depresí, žaludečních a duodenálních vředů. Tento lék je velmi málo rozpustný ve vodě, dimethylsulfoxidu a ethanolu. U lidí je biologická dostupnost orálním podáním nízká a slabá střevní biologická dostupnost je dána sníženou absorpcí, která může být zvýšena připojením na P-glykoprotein jako je cyklosporin A. Hematoencefalická a hematolivorová bariéra jsou hlavní překážkou přenosu léků do mozku. Pro větší biologickou dostupnost je preferováno změnění cesty podání a nejlépe na nosní podání, kde je výhodou mikrocirkulace sliznice a velký povrch nosní dutiny. Touto cestou se lék vyhne játrům i střevům a může se rychleji a ve větším množství dostat rovnou do mozku. Dávky podávané nosem mohou být až desetkrát menší než při orálním podání. [51]

6.4 Tetrabenazin a klonazepam

Tetrabenazin je dopamin snižující lék, který se používá pro léčbu TS v USA a Kanadě. Na rozdíl od typických a atypických antipsychotik neprodukuje vedlejší účinky jako zvýšení váhy, uklidnění či tardivní dyskinezi. Avšak měl by být užíván s obezřetností u pacientů s depresemi, jelikož jeden z vedlejších účinků může být deprese. Klonazepam patří mezi benzodiazepiny, které jsou účinné při léčbě svalových záškubů. Zklidnění, deprese a tachyfyaxe jsou nejčastější vedlejší účinky klonazepamu. [52]

6.5 Alfa adrenergní agonisté

Jedny z prvních léků užívané při léčbě TS jsou alfa 2 adrenergní agonisté jako guanfacin a klonidin. Tyto léky mají dobře tolerovatelné vedlejší účinky s výjimkou zklidnění, závratí a sucha v ústech. Mohou i zlepšovat projevy ADHD, ale častěji se používají k léčbě impulzivních chorob. [52]

6.5.1 Klonidin

Problém v užívání je v možném zvýšení tiků a po ukončení léčby může docházet i k zvýšení tiků. V nejnovějších studiích klonidin významně redukuje tiky a jediný vedlejší účinek je zklidnění. Může být použit pro léčbu pacientů s TS, kteří mají lehké až střední tiky a zlepšují jejich pozornost. Doplnkově má tendenci redukovat úzkost a nespavost. [53]

6.5.2 Guanfacin

Je doporučovaný jako lépe tolerovatelná varianta léku z alfa adrenergických agonistů. Guanfacin má redukující účinek na tiky a zlepšuje pozornost. U dětí trpících bipolární poruchou či s pozitivní rodinou anamnézou může lék vyvolat mánií. [53]

6.6 Botulotoxin

Onabotulotoxin A je podáván injekčně a musí být opakován každých pár měsíců. Je využíván v případech, kdy typické orální podání není efektivní ke zklidnění tiků. Injekce jsou přímo vpichované do svalu, který je ovlivňován tikem a toxin oslabí sval. Pacienti, kteří mají komplexní tiky zahrnující větší skupinu svalů, nejsou vhodné pro terapii botulotoxinem. Obvyklé vedlejší účinky mohou být dystonie a oslabení svalu může vést k ochrnutí svalu či jeho bolesti i poškození. [54]

6.7 Léčba s přidruženým ADHD či OCD

Podstatná část mládeže diagnostikovaná s TS a ADHD vyžaduje aktivní zásah, zejména pokud má choroba dopad na akademický výkon, narušuje sociální fungování a je spojena s těžkým opozičním nebo agresivním chováním. Nejvíce efektivní léčbou pro ADHD jsou psychoaktivní stimulanty a mezi tyto látky spadá methylfenidát a amfetamin. Methylfenidát blokuje zpětné vychytávání dopaminu a noradrenalinu do presynaptického útvaru a amfetamin zvyšuje uvolňování monoaminů. Jelikož při využití amfetaminu a hlavně methylfenidátu dochází k efektivnějšímu zlepšení symptomů, jsou doporučovány jako léky první volby. Při jejich špatné toleranci, kdy může docházet ke zhoršení tiků, je lepší uvážit pro léčbu léky jako klonidin a guanfacin. Tyto léky vykazují účinnost vůči tikům, ADHD symptomům a opozičnímu chování. Avšak jejich účinnost není stejně velká jako u psychoaktivních stimulantů. Pro dosažení uspokojivých výsledků při léčbě tiků a symptomů ADHD je možné nakombinovat psychoaktivní stimulanty s klonidinem či guanfacinem (alfa 2 adrenergní agonisté). [26]

Léčba ADHD u TS je mnohem více komplikovaná než léčba samotného ADHD. Po podání předepsaných léků pro ADHD může dojít ke zlepšení pozornosti, snížení hyperaktivity a impulzivního chování, ale naopak může dojít

k celkovému zhoršení tiků. A proto se obvykle u pacientů s četnými tiky a ADHD lečí prve tiky a později se přidávají stimulanty pro ADHD. [52]

Psychosociální intervence zahrnující výchovu rodičů, rodinnou terapii zaměřenou na vztahy mezi rodičem a dítětem a kognitivní behaviorální terapie jsou bezpečné a efektivní léčebné strategie. Pokud jsou dostupné, představují alternativní možnost léčby. [26]

Projev obsedantně kompulzivních symptomů u TS vyžaduje pečlivé prozkoumání, jelikož komplexní tiky se mohou projevovat opakovaně a může dojít k jejich zaměnění za kompulzivní symptomy. K léčbě se využívá kognitivně behaviorální terapie a selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, ale byla dokázána jejich menší účinnost při léčbě OCD s tiky než u léčby samotného OCD. [54]

6.8 Nefarmakologická léčba

Při léčbě se nemusí používat farmakologická cesta, ale mohou být využity i jiné cesty léčby. Mezi alternativní zdroje, které jsou více invazivní a mohou vznikat vážnější vedlejší účinky, patří hluboká stimulace mozku (DBS) a mezi ty méně invazivní patří elektrokonvulzivní terapie a repetitivní transkraniální magnetická stimulace. Je možné podstoupit i neurochirurgický zákrok, když má pacient nepoddajný typ TS. [55, 56]

6.8.1 Hluboká mozková stimulace

Jestliže se u pacienta vyvíjí nepoddajný TS, tak by měl zvážit DBS, která se často využívá při léčbě nepoddajných symptomů. Kvůli invazivní povaze léčby musí být pacient pečlivě vybrán. V některých výzkumech je uvedeno, že by tato léčba neměla být aplikovaná na dětech a adolescentech, a to primárně kvůli možnosti remise či významnému zhoršení symptomů s věkem. Důvod pro vybrání pacienta může být neúspěšná léčba léky a neúspěšná dodatečná terapie. Pro zařazení pacienta do léčby je doporučeno, aby 2 roky zkoušel léčbu léky, která by se prokázala jako nedostatečná či by měla nesnesitelné vedlejší účinky. Zkoušené léčivo by mělo patřit mezi antipsychotika, depletory katecholaminu či selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu. Tato všechna kritéria byla shrnuta americkou asociací pro pacienty s TS a jsou používána pro výběr pacienta k DBS. [56]

Při DBS se elektrody umístí na cíle v mozku a od těchto elektrod putuje drát podkožně k zařízení, které vytváří pulsy a je uloženo podkožně na hrudi pod klíční kostí. Pomocí počítače se nastaví na záření amplituda, frekvence a šíře pulsu. [57]

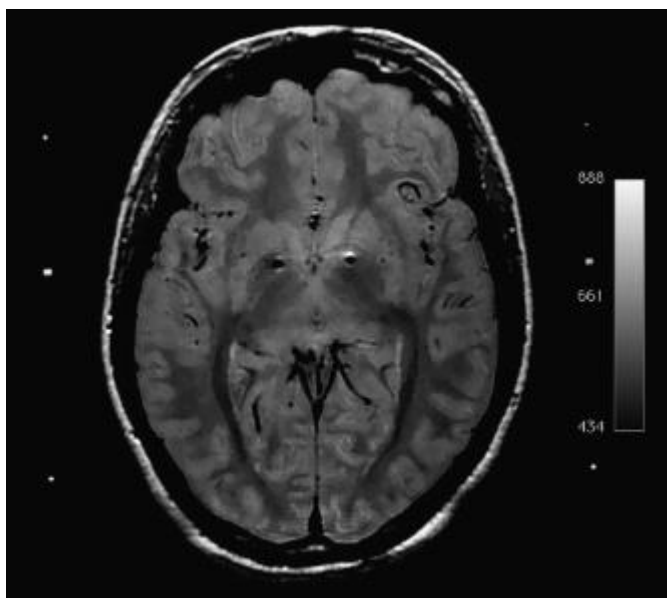
Devět rozdílných cílů bylo použito a tyto cíle jsou rozděleny do čtyř částí mozku: *thalamus*, *globus pallidus internum*, *globus pallidus externum* a *capsula interna/ventrální striatum*. Studií stimulující *thalamus* bylo u jednoho z pacientů dokázáno po 5 letech potlačení tiků z 90 %. U jiného pacienta došlo po 1 roce k potlačení tiků z 72 % a další pacient po 8 měsících dosáhl potlačení tiků z 83 %. Bylo pozorováno i mírné zlepšení v přidružených poruchách chování. Samotná stimulace způsobila vedlejší účinky jako nevolnost či změnila sexuální funkčnost. [58, 59]

Globus pallidus internum je stimulován na dvou místech: posteroventrolaterální a anteromediální části. Posteroventrolaterální část bazálních ganglií je motorická a k stimulaci se využívají čtyři elektrody. Dvě elektrody se umístí do talamu a další dvě do posteroventrolaterální části *globus pallidus internum*. Stimulace tímto způsobem zredukovala tiky až o 95 %. Ale jedním z vedlejších účinků je vytvoření hematomu na špičce elektrody, který může zhoršit pohyblivost. Zaznamenáno bylo i vymizení hlasových tiků a zlepšení motorických tiků u pacienta s TS, ale po měsících léčby mu musela být levá elektroda vyjmuta kvůli infekci. Další částí je anteromediální, která je limbickou částí *globus pallidus internum*. Při DBS jsou elektrody v anteromediální části *globus pallidus internum* a *centrum medianum* části talamu. Dochází k utlumení tiků z 65 až 96 % a stimulace limbické části se prokázala jako lepší varianta než stimulace motorické části bazálních ganglií. Hlavně kvůli redukci jak motorických, tak i hlasových tiků a menšímu počtu vedlejších účinků. [60, 61]

Stimulace *globus pallidus externum* je založena na hypotéze, že se jedná o fyziologicky hyperaktivní strukturu u TS. Nejvíce dosáhnuté zlepšení vedlo k redukci tiků mezi 61 až 96 %. Studií byla dokázána závislost tiků přímo na *globus pallidus externum*, jelikož 24 hodin po zapnutí stimulace došlo k zlepšení a po vypnutí se tiky vrátily do 2 hodin. Poslední čtvrtou částí bazálního ganglia, která se stimuluje je ventrální oblast *capsula interna* a *ventrální striatum*.

Odůvodnění pro tyto cíle je v podobnosti symptomů OCD a TS. Dodatečně stimulace *nucleus accumbens* a *capsula interna* byla úspěšná u pacientů trpících rezistencí k normální léčbě OCD. Při léčbě došlo k zmírnění tiků i zlepšení OCD a nedošlo ke vzniku vedlejších účinků. [59]

Navzdory pozitivním výsledkům je důležité si uvědomit nebezpečí, které spolu s DBS může nastat. Mohou nastat pooperační potíže či přímo vedlejší účinky stimulace mozku. Nebezpečná je pooperačně vzniklá sraženina či infekce a vedlejší účinky stimulace jako úzkost a změna výkonosti či chování. U pacientů s TS bylo navrženo možné zvýšení rizika pooperační infekce, protože mají nutkavý pocit dotýkat se rány či jizvy. [56] Na obrázku 5 je možné vidět umístění elektrod při stimulaci anteromediální části *globus pallidus internum*.



Obrázek 5 DBS anteromediální části *globus pallidus internum* [59]

6.8.2 Elektrokonvulzivní terapie

Tento přístup využívá elektrickou stimulaci, která vyvolá záchvat u pacienta v anestezii. Tento záchvat přinese příznivé či nepříznivé fyziologické změny v mozku a ostatních orgánech. Standardně se elektrody přikládají bilaterálně (bifrontálně) nebo nad jednu z hemisfér, převážně pravou hemisféru. S věkem se zvyšuje práh záchvatu, který může být způsoben sníženou dráždivostí mozku a větší tloušťkou lebky. Často u starších dospělých dochází ke krátkému trvání záchvatu a jeho menší síle. [62]

Elektrokonvulzivní terapie byla dlouho považována jako efektivní pro léčbu hlavně depresí, mánií, katatonii, maligních neuroleptických syndromů a ostatních neuropsychiatrických indikací. Pozorováním pacienta s TS, který trpěl depresí a byl léčen elektrokonvulzivní terapií, bylo zjištěno zredukování tiků i depresí. Tato léčba je účinná pro pacienty s TS, ale často je doprovázena remisí. Působí i na přidružené poruchy jako OCD, sebepoškozování či psychózy. Elektrokonvulzivní terapie by měla být použita u pacientů s TS primárně v nouzových situacích či u pacientů s více přidruženými poruchami chování. [56]

Jedná se o obecně bezpečnou a dobře tolerovatelnou metodu léčby, která má nejčastější vedlejší účinky jako bolest hlavy, svalů a nevolnost. Stejně jako u dalších metod využívajících anestezii hrozí riziko vedlejších účinků, např. delší záchvat či smrt pacienta. Úmrtnost je extrémně vzácná, ale zvyšuje se srdeční dysfunkcí, mozkovou abnormalitou a respiračním onemocněním. [62]

6.8.3 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace

Metoda spadá mezi neuromodulační techniky a využívá měnící se magnetické pole ke vzniku elektrického toku v problémové části mozku pomocí elektromagnetické indukce. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace doručuje opakovaně jednotlivé magnetické pulsy do mozku, které potom interagují s originálně samovolnou oscilací rytmů v obvodech mozku. Tato stimulace může být účinná pro léčbu psychiatrických i pohybových poruch v dospělosti jako jsou OCD či Parkinsonova choroba, ale může být použita pro léčbu chorob začínajících v raném dětství a dospívání (autismus, ADHD). [63]

Celkově se jedná o neinvazivní léčbu všeobecně bezpečnou a dobře tolerovatelnou. Možnost použití repetitivní transkraniální magnetické stimulace k léčbě TS byla pozorována a došlo k zjištění pozitivní redukce tiků. Při několika testech došlo ke zmenšení frekvence a závažnosti tiků. Ve zkušebních testech pro léčbu TS byla prokázána účinnější redukce tiků stimulací zaměřenou hlavně na suplementární motorickou část kůry. Nyní probíhají další velké klinické testy tohoto druhu léčby, při kterých je důležité dojít k zjištění optimálních parametrů stimulace, které by fungovaly jako vzor pro léčení pacientů s TS. [56, 63]

6.8.4 Neurochirurgické zákroky

Při pokusu léčit TS bylo provedeno mnoho variant neurochirurgických zákroků. Mezi jedny z provedených zákroků patří operace předního laloku, limbického systému, talamu a mozečku. Dosud bylo provedeno jenom pár leukotomií, ale při odstranění předního laloku došlo k zredukování tiků a odeznění panik či depresí. Při předoperačním a pooperačním vyšetření se většinou zaměřuje na limbický systém, který se řadí k nejdůležitějším částem mozku. Pacienti podstupující limbickou leukotomii častěji trpí TS i OCD a po zákroku dochází ke zlepšení OCD, úzkostí a depresí. Tiky jsou také zredukovány a zatím nebyly prokázány závažné vedlejší účinky či pooperační komplikace. Při operacích talamu došlo k zredukování tiků pohybových i hlasových, ale byly prokázány vedlejší účinky. Mezi závažnější vedlejší účinky spadá amnézie a ztráta řeči, která může trvat až čtyři dny. Po žádné z operací nebyl dokázán pokles v inteligenčním kvocientu pacienta a byly nasazeny léky pro léčbu TS. Existují vážné nejistoty ohledně experimentálních neurochirurgických zákroků, které způsobují nevratnou změnu v mozku a mohou způsobit nyní nám neznámé nepříznivé následky. V případě těžkých nezvladatelných případů TS, avšak musí být tyto obavy porovnány s riziky klasických terapií. [55]

7 Závěr

Cílem práce bylo zpracovat téma Tourettův syndrom. Zaobírala jsem se jeho charakteristikou a často spojovaných komorbidit. Především jsem se zaměřila na vznik tiků v bazálních gangliích. Dále jsem se zajímala i o diagnózu a následnou léčbu symptomů.

Tourettův syndrom je neuropsychické onemocnění, které se pravděpodobně odvíjí od poškození bazálních ganglií a neurotransmiterů umožňujících přenos signálu v nich. Od toho se odvíjí vznik tiků jako symptomů TS. Onemocnění je charakterizováno opakovanými, nedobrovolnými pohyby a vydáváním zvuků, kterým říkáme tiky. Začínají se projevovat v raném dětství okolo školního věku a postupně gradují. Ve stáří tiky ustupují, až někdy úplně mizí. Většina osob trpících TS má přidružené poruchy chování jako ADHD a OCD.

Diagnostická kritéria jsou mnoho pohybových a jeden či více hlasových tiků. Musí se projevovat frekventovaně déle jak jeden rok a nesmí nastat delší pauza než tři měsíce. Jako první se projevují motorické tiky a k nim se do roka připojují hlasové tiky.

Léčba TS nemusí být vždy založena na farmakách a u méně invazivních případů tiků se použije behaviorální terapie. U těžších případů se využívají alfa adrenergní agonisté, typická a atypická antipsychotika jako haloperidol, flufenazin, sulpirid. Avšak TS má i alternativní zdroje léčby jako hlubokou stimulaci mozku, elektrokonvulzivní terapii a repetitivní transkraniální magnetickou stimulaci, které jsou invazivní a mohou u nich vznikat vážnější vedlejší účinky. U nepoddajných typů je možné podstoupit i neurochirurgický zákrok.

Použitá literatura

- [1] TEIVE, H., R. P. MUNHOZ, C. H. FEIN, H. FAMEL, L. FILLA a M. MOSCOVICH. Charcot's contribution to the study of Tourette's syndrome. *Parkinsonism & Related Disorders* [online]. 2008, 918–920. ISSN 1353-8020. Dostupné z: doi:10.1016/S1353-8020(09)70129-4
- [2] JANKOVIC, J. Tourette's syndrome. *New England Journal of Medicine* [online]. 2001, 1184–1192. ISSN 0028-4793, 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMra010032
- [3] SCHLEIFER, R. The poetics of Tourette syndrome: Language, neurobiology, and poetry. *New Literary History* [online]. 2001, 563–584. ISSN 1080-661X. Dostupné z: doi:10.1353/nlh.2001.0044
- [4] DÍAZ-ANZALDÚA, A. a G. A. ROULEAU. A closer look at the history and genetics of Tourette syndrome. *Salud Ment.* [online] 2008, 103–110. ISSN 0185-3325.
- [5] FARIDI, K. a O. SUCHOWERSKY. Gilles de la Tourette's Syndrome. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques* [online]. 2003, 64–71. ISSN 0317-1671, 2057-0155. Dostupné z: doi:10.1017/S0317167100003267
- [6] COX, J. H. Sensory aspects of Tourette syndrome. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [online]. 2018, 170–176. ISSN 01497634. Dostupné z: doi:10.1016/j.neubiorev.2018.03.016
- [7] SWERDLOW, N. R. Tourette syndrome and related tic disorders. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress.* [online] 2002, 1685–1695.
- [8] MCGUIRE, J. F., T. K. MURPHY, J. PIACENTINI a E. A. STORCH. Introduction to treatment and management of youth with Tourette disorders and tic disorders. *The Clinician's Guide to Treatment and Management of Youth with Tourette Syndrome and Tic Disorders* [online]. 2018, 1–20. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-811980-8.00001-7
- [9] JIMENEZ-SHAHED, J. Tourette syndrome. *Neurologic Clinics* [online]. 2009, 737–755. ISSN 07338619. Dostupné z: doi:10.1016/j.ncl.2009.04.011
- [10] GODAR, S. C. a M. BORTOLATO. What makes you tic? Translational approaches to study the role of stress and contextual triggers in Tourette syndrome. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [online]. 2017, 123–133. ISSN 01497634. Dostupné z: doi:10.1016/j.neubiorev.2016.10.003
- [11] MARTINO, D, N. MADHUSUDAN, P. ZIS a A. E. CAVANNA. An introduction to the clinical phenomenology of Tourette syndrome. *International Review of Neurobiology* [online]. 2013, 1–33. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-411546-0.00001-9

- [12] O'NEILL, J., J. C. PIACENTINI a B. S. PETERSON. Cingulate role in Tourette syndrome. *Handbook of Clinical Neurology* [online]. 2019, 165–167. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-444-64196-0.00011-X
- [13] TROJAN, S. Lékařská fyziologie. 2003, 59–70. ISSN 978-80-247-0512-5.
- [14] KITTNAR, O. Lékařská fyziologie. 2011, 68–81. ISSN 978-80-247-9528-7.
- [15] FUJIWARA, H., H. TAKAHASHI, H. SHIMADA, Y. OKUBO a T. SUHARA. Human brain imaging of dopamine D1 receptors. *Imaging of the Human Brain in Health and Disease* [online]. 2014, 187–202. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-418677-4.00008-7
- [16] STANWOOD S., G. Dopamine and stress. *Stress: Physiology, biochemistry, and pathology* [online]. 2019, 105–112. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-813146-6.00009-6
- [17] VALE, A. Drugs of abuse (amfetamines, BZP, cannabis, cocaine, GHB, LSD). *Medicine* [online]. 2011, 84–87. Dostupné z: doi:10.1016/j.mpmed.2011.11.018
- [18] SEGURA, B. a A. P. STRAFELLA. Functional imaging of dopaminergic neurotransmission in Tourette syndrome. *International Review of Neurobiology* [online]. 2013, 73–93. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-411546-0.00003-2
- [19] TIAGO V., M. Dopaminergic disturbances in Tourette syndrome: An integrative account. *Biological psychiatry* [online]. 2018, 332–344. Dostupné z: doi:10.1016/j.biopsych.2018.02.1172
- [20] OHNO, Y. Serotonin receptors as the therapeutic target for central nervous system disorders. *Serotonin* [online]. 2019, 369–382. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-800050-2.00018-8
- [21] PINGWEN, X. Brain serotonin and energy homeostasis. *Serotonin* [online]. 2019, 307–334. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-800050-2.00015-2
- [22] FIŠAR, Z. Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie. 2009, 89. ISSN 978-80-247-6759-8.
- [23] OLSEN, R. W. a G. LI. GABA. *Basic Neurochemistry* [online]. 2012, 367–370. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-374947-5.00018-3
- [24] MAHONE E., M. GABA and glutamate in children with Tourette syndrome: A 1H MR spectroscopy study at 7T. *Psychiatry Research: Neuroimaging* [online]. 2018, 46–53. Dostupné z: doi:10.1016/j.psychresns.2017.12.005
- [25] KIRKCALDIE, M. T. K. Neocortex. *The Mouse Nervous System* [online]. 2012, 64. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-369497-3.10004-4
- [26] MARTINO, D., Ch. GANOS a T. M. PRINGSHEIM. Tourette syndrome and chronic tic disorders: the clinical spectrum beyond tics. *International Review*

- of Neurobiology* [online]. 2017, 1461–1490. Dostupné z: doi:10.1016/bs.irn.2017.05.006
- [27] BROWN, K. R., M. A. STANLEY a T. BJÖRGVINSSON. Obsessive–compulsive disorder. *Encyclopedia of Human Behavior* [online]. 2012, 739–745. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-375000-6.00260-3
- [28] CHASSON, G. S., H. WEINGARDEN a S. WILHELM. Obsessive-compulsive disorder. *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology* [online]. 2017, 2–3. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-809324-5.00712-4
- [29] COHEN, C. S. Clinical assessment of Tourette syndrome and tic disorders. *Neuroscience and biobehavioral reviews* [online]. 2013, 1004–1007. Dostupné z: doi:10.1016/j.neubiorev.2012.11.013
- [30] ELLISON, A. T., B. B. JOHNSON a M. N. HARRELL. Attention deficit/hyperactivity disorders (ADHD). *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology* [online]. 2019, 1–9. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-809324-5.23209-4
- [31] RAMKIRAN, S. Alterations in basal ganglia-cerebello-thalamo-cortical connectivity and whole brain functional network topology in Tourette’s syndrome. *NeuroImage: Clinical* [online]. 2019, 1–8. Dostupné z: doi:10.1016/j.nicl.2019.101998
- [32] FAZL, A. Anatomy, physiology and clinical syndromes of the basal ganglia. *Seminars in Pediatric Neurology* [online]. 2018, 2–9. Dostupné z: doi:10.1016/j.spen.2017.12.005
- [33] NAMBU, A. Basal ganglia: Physiological circuits. *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology* [online]. 2017, 1–7. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-809324-5.02524-4
- [34] WREE, A. a O. SCHMITT. Basal ganglia. *Brain Mapping* [online]. 2015, 217–227. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-397025-1.00215-3
- [35] HSU, Ch., L. Ch. WONG, H. WANG a W. LEE. The multimodality neuroimage findings in individuals with Tourette syndrome. *Pediatrics & Neonatology* [online]. 2020, 1–7. ISSN 18759572. Dostupné z: doi:10.1016/j.pedneo.2020.03.007
- [36] NEUNER, I., F SCHNEIDER a N. J. SHAH. Functional neuroanatomy of tics. *International Review of Neurobiology* [online]. 2013, 61–71. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-411546-0.00002-0
- [37] WINTER, C. a A. HEINZ. Tourette Syndrome as a neurotransmitter Disorder. *Encyclopedia of Neuroscience* [online]. 2009, 1035–1040. Dostupné z: doi:10.1016/B978-008045046-9.01509-6
- [38] FIALA, O. Tiky a Touretteův syndrom. *Neurologie pro praxi*. 2011, 18–20.

- [39] ROTH, J. The colorful spectrum of Tourette syndrome and its medical, surgical and behavioral therapies. *Parkinsonism & Related Disorders* [online]. 2018, 75–79. ISSN 13538020. Dostupné z: doi:10.1016/j.parkreldis.2017.08.004
- [40] HO, Ch., H. CHEN, N. CHIU, E. SHEN a H. LUE. Short-term sulpiride treatment of children and adolescents with Tourette syndrome or chronic tic disorder. *Journal of the Formosan Medical Association* [online]. 2009, 788–793. ISSN 09296646. Dostupné z: doi:10.1016/S0929-6646(09)60406-X
- [41] HARTMANN, A. Gilles de la Tourette syndrome– A treatable condition? *Revue Neurologique* [online]. 2016, 446–454. Dostupné z: doi:10.1016/j.neurol.2016.07.004
- [42] YATES, R., K. EDWARDS, J. KING, O. LUZON, M. EVANGELI, D. STARK, F. MCFARLANE, I. HEYMAN, B. İNCE, J. KODRIC a T. MURPHY. Habit reversal training and educational group treatments for children with tourette syndrome: A preliminary randomised controlled trial. *Behaviour Research and Therapy* [online]. 2016, 43–50. ISSN 00057967. Dostupné z: doi:10.1016/j.brat.2016.03.003
- [43] VERDELLEN, C. W. J., G. P. J. KEIJSERS, D. C. CATH a C. A. L. HOOGDUIN. Exposure with response prevention versus habit reversal in Tourettes’s syndrome: A controlled study. *Behaviour Research and Therapy* [online]. 2004, 501–511. ISSN 00057967. Dostupné z: doi:10.1016/S0005-7967(03)00154-2
- [44] SCHMIDT, H. R., R. M. BETZ, R. O. DROR a A. C. KRUSE. Structural basis for $\sigma 1$ receptor ligand recognition. *Nature Structural & Molecular Biology* [online]. 2018, 981–987. ISSN 1545-9993, 1545-9985. Dostupné z: doi:10.1038/s41594-018-0137-2
- [45] KHELFI, A., M. AZZOUZ, R. ABTROUN a M. REGGABI. Antipsychotic-induced disorders: Reported cases and prospective study on muscle biomarkers after high exposure to haloperidol. *Toxicology and Applied Pharmacology* [online]. 2018, 1–8. ISSN 0041008X. Dostupné z: doi:10.1016/j.taap.2018.05.015
- [46] PLESSSEN, K. J., A. G. LUDOLPH, R. RIZZO, L. SKOV, G. STRAND, J. S. STERN, C. TERMINE, P. J. HOEKSTRA a V. ROESSNER. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *European Child & Adolescent Psychiatry* [online]. 2011, 173–196. ISSN 1018-8827, 1435-165X. Dostupné z: doi:10.1007/s00787-011-0163-7
- [47] BRITTAIN, H. G. Profiles of drug substances, excipients and related methodology. *Academic press*. 2012, Pimozide, [online] 288–307. ISSN 978-0-12-397220-0.

- [48] BRITTAİN, H. G. Profiles of drug substances, excipients and related methodology. *Academic press*. 2012, Risperidone, [online] 313–361. ISSN 978-0-12-397220-0.
- [49] WANG, S, Y. WEI, J. YANG, Y. ZHOU, Y. CHENG, Ch. YANG a Y. ZHENG. The efficacy and safety of aripiprazole for tic disorders in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research* [online]. 2017, 24–32. ISSN 01651781. Dostupné z: doi:10.1016/j.psychres.2017.04.013
- [50] HO, Ch., N. CHIU, Ch. TSENG a Y. HUANG. Clinical effectiveness of aripiprazole in short-term treatment of tic disorder in children and adolescents: A naturalistic study. *Pediatrics & Neonatology* [online]. 2014, 48–52. ISSN 18759572. Dostupné z: doi:10.1016/j.pedneo.2013.05.009
- [51] AYOUB, A. M., M. M. IBRAHİM, M. H. ABDALLAH a M. A. MAHDY. Sulpiride microemulsions as antipsychotic nasal drug delivery systems: In-vitro and pharmacodynamic study. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [online]. 2016, 10–22. ISSN 17732247. Dostupné z: doi:10.1016/j.jddst.2016.09.002
- [52] GILBERT, D. L. a J. JANKOVIC. Pharmacological treatment of Tourette syndrome. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders* [online]. 2014, 407–414. ISSN 22113649. Dostupné z: doi:10.1016/j.jocrd.2014.04.006
- [53] SANDOR, P. Pharmacological management of tics in patients with TS. *Journal of Psychosomatic Research* [online]. 2003, 41–48. ISSN 00223999. Dostupné z: doi:10.1016/S0022-3999(03)00060-6
- [54] SAGGU, B. M., S. SHAD, A. A. BARNES a C. L. BUDMAN. Pharmacological management of tic disorders in youth. *The Clinician's Guide to Treatment and Management of Youth with Tourette Syndrome and Tic Disorders* [online]. 2018, 71–100. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-811980-8.00004-2
- [55] RAUCH, S. L., L. BAER, G. REES COSGROVE a M. A. JENIKE. Neurosurgical treatment of tourette's syndrome: A critical review. *Comprehensive Psychiatry* [online]. 1995, 141–156. ISSN 0010440X. Dostupné z: doi:10.1016/S0010-440X(95)90109-4
- [56] KIOUS, B. M. Treatment-refractory Tourette syndrome. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* [online]. 2016, 227–236. Dostupné z: doi:10.1016/j.pnpbp.2016.02.003
- [57] DOUGHERTY, D. Deep brain stimulation. *Psychiatric Clinics of North America* [online]. 2018, 385–394. ISSN 0193953X. Dostupné z: doi:10.1016/j.psc.2018.04.004
- [58] KIM, W. a N. POURATIAN. Deep brain stimulation for Tourette syndrome. *Neurosurgery Clinics of North America* [online]. 2014, 117–135. ISSN 10423680. Dostupné z: doi:10.1016/j.nec.2013.08.009

- [59] VISSER-VANDEWALLE, V., D. HUYS, I. NEUNER, L. ZRINZO, M. S. OKUN a J. KUHN. Deep brain stimulation for Tourette syndrome: The current state of the field. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders* [online]. 2014, 401–406. ISSN 2211-3649. Dostupné z: doi:10.1016/j.jocrd.2014.06.005
- [60] ZHAO, M. Globus pallidus internus electric high-frequency stimulation modulates dopaminergic activity in the striatum of a rat model of Tourette syndrome [online]. 2019, 881–887. Dostupné z: doi:10.1016/j.wneu.2019.03.290
- [61] CAPPON, D. Globus pallidal deep brain stimulation for Tourette syndrome: Effects on cognitive function [online]. 2019, 14–18. Dostupné z: doi:10.1016/j.parkreldis.2019.10.013
- [62] MEYER, J. P., S. K. SWETTER a Ch. H. KELLNER. Electroconvulsive therapy in geriatric psychiatry. *Clinics in Geriatric Medicine* [online]. 2019, 1–14. ISSN 07490690. Dostupné z: doi:10.1016/j.cger.2019.11.007
- [63] CHIH-WEI, H. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for Tourette syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain stimulation* [online]. 2018, 1110–1118. Dostupné z: doi:10.1016/j.brs.2018.06.002