

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

Katedra biologicko-biochemických věd

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Kateřina Avramová

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Katedra biologicko-biochemických věd

Huntingtonova choroba  
Bakalářská práce

2024

Kateřina Avramová

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2023/2024

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Kateřina Avramová**  
Osobní číslo: **C21145**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **Huntingtonova choroba**  
Téma práce anglicky: **Huntington's Disease**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

1. Vypracujte literární rešerši o vrozených vývojových vadách se zaměřením na Huntingtonovu chorobu.
2. Definujte téma z genetického a klinického hlediska.
3. Pro vytvoření kompilačního textu využijte elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, apod. Jako zdroje využijte zejména odborné články publikované v recenzovaných zahraničních časopisech.

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

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucí bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Lucie Stříbrná, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **22. prosince 2023**

Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2024**

**prof. Ing. Petr Němec, Ph.D.** v.r.  
děkan

L.S.

**doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.** v.r.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 29. února 2024

Prohlašuji:

Práci s názvem „**Huntingtonova choroba**“ 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., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, 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. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 28.6.2024

Kateřina Avramová v.r.

## **PODĚKOVÁNÍ**

Tímto bych ráda poděkovala své vedoucí bakalářské práce paní Mgr. Lucii Stříbrné Ph.D. za ochotu, přátelský přístup a cenné rady, které mi poskytovala v průběhu psaní této práce.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce se zabývá Huntingtonovou chorobou, geneticky podmíněným neurodegenerativním onemocněním. Popisuje genetické základy a molekulární mechanismy spojené s tvorbou patologického huntingtinu, vedoucího k degeneraci neuronů ve *striatum*. Práce dále zkoumá hlavní klinické příznaky, jako jsou motorické poruchy, kognitivní deficit a psychiatrické problémy, a shrnuje aktuální diagnostické a terapeutické možnosti. Cílem je přispět k lepšímu pochopení choroby a možností péče o pacienty.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Huntingtonova choroba, neurodegenerace, dědičnost, huntingtin, symptomy, *striatum*, bazální ganglia, *chorea*, atrofie mozku, diagnostika, terapie

## **TITLE**

Huntington's disease

## **ANNOTATION**

This bachelor thesis deals with Huntington's disease, a genetically determined neurodegenerative disease. It describes the genetic basis and molecular mechanisms associated with the formation of pathological huntingtin, leading to neuronal degeneration in the *striatum*. The thesis further explores the main clinical features such as motor disorders, cognitive deficits and psychiatric problems, and summarizes current diagnostic and therapeutic options. The aim is to contribute to a better understanding of the disease and patient care options.

## **KEYWORDS**

Huntington's disease, neurodegeneration, heredity, huntingtin, symptoms, *striatum*, basal ganglia, *chorea*, brain atrophy, diagnostics, therapy

# OBSAH

<b>SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK</b> .....	10
<b>TERMINOLOGIE</b> .....	12
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ</b> .....	14
<b>ÚVOD</b> .....	15
<b>1 HISTORIE</b> .....	16
<b>2 GENETICKÉ ASPEKTY</b> .....	18
2.1 Typ dědičnosti.....	18
2.2 Huntingtin (Htt) .....	20
2.2.1 Struktura huntingtinu .....	21
2.2.2 Funkce huntingtinu .....	21
2.3 Preklinické markery .....	22
<b>3 KLINICKÝ OBRAZ A PATOGENEZE</b> .....	23
3.1 Neurobiologie HCh.....	24
3.1.1 Bazální ganglia .....	24
3.2 Psychiatrické příznaky .....	25
3.3 Kognitivní příznaky .....	26
3.3.1 Paměť .....	26
3.3.2 Řeč .....	27
3.3.3 Emoce .....	28
<b>4 KLASIFIKACE HCh</b> .....	30
4.1 Juvenilní forma (JHCh) .....	30
4.2 Klasická forma .....	31
4.3 Forma s pozdní manifestací (LoHCh) .....	31
<b>5 DIAGNOSTIKA</b> .....	33
5.1 Diagnostický test.....	33
5.2 Prediktivní test .....	34
5.2.1 Presymptomatický test.....	34
5.2.2 Prenatální test.....	35
5.3 Genetický test .....	35



5.4	Proč se nechat testovat.....	37
<b>6</b>	<b>LÉČBA ONEMOCNĚNÍ.....</b>	<b>38</b>
6.1	Symptomatická léčba.....	39
6.1.1	Fyzická terapie.....	40
6.1.2	Ergoterapie.....	40
6.1.3	Terapie řeči.....	40
6.2	Experimentální léčba.....	41
6.2.1	Genová terapie.....	41
6.2.2	Terapie kmenovými buňkami.....	41
6.3	Farmakologická léčba.....	42
6.3.1	Anticholinergika.....	42
6.3.2	Benzodiazepiny.....	42
6.3.3	Dopaminergní blokátory.....	43
6.3.4	Antidepresiva.....	43
6.3.5	Anxiolytika.....	43
6.3.6	Hypnotika.....	43
6.3.7	Antipsychotika.....	44
6.4	Chirurgická léčba.....	44
<b>7</b>	<b>KAZUISTIKA, STATISTICKÉ HLEDISKO.....</b>	<b>45</b>
7.1	Výskyt onemocnění.....	45
7.2	Kazuistika.....	46
<b>8</b>	<b>ONEMOCNĚNÍ A RODINNÝ KONTEXT.....</b>	<b>48</b>
	<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>50</b>
	<b>ZDROJE.....</b>	<b>51</b>
	<b>ZDROJE OBRÁZKŮ.....</b>	<b>56</b>

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ADHD	attention deficit hyperactivity disorder
AMC	amniocentéza, odběr plodové vody
ASO	antisense (protisměrné) oligonukleotidy
CAG	cytosin-adenin-guanin
DBS	deep brain stimulation (hloubková mozková stimulace)
DNA	deoxyribonukleová kyselina
dSPN	Direct pathway spiny projection neurons
FDA	U. S. Food and Drug Administration (americký úřad pro kontrolu léčiv)
HCh	Huntingtonova choroba
Htt	huntingtin
iSPN	Indirect pathway SPNs
JHCh	Juvenilní Huntingtonova choroba
LoHCh	Late-onset Huntingtonova choroba (HCh s pozdním nástupem)
MR	magnetická rezonance
OCD	obsedantně-kompulzivní porucha
PEG	perkutánní endoskopická gastrostomie
PolyQ	polyglutaminový trakt
SNRI	serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu)
SPNs	spiny projection neurons (Ostnaté projekční neurony)
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitors (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu)
TBZ	tetrabenazin

TD            tardivní dyskineze

[18, 34, 40]

## TERMINOLOGIE

amniocentéza	odběr plodové vody
atrofie	regresivní změna postihující normálně vyvinutý orgán nebo tkáň
autozomy	nepohlavní chromozomy
balismus	prudké, nepravidelné, nekoordinované pohyby větší amplitudy, hlavně na proximálních končetinách
deteriorace	zhoršení fyzického i duševního zdraví
dichotomie	rozdělení celku do dvou vzájemně se nepřekrývajících se částí
dysartrie	motorická porucha řeči
dysfagie	porucha polykání
dystonie	přetrvávající svalové stahy způsobující kroucení a opakované pohyby nebo abnormální postavení postižených částí těla
endocytóza	proces, při kterém buňka pohlcuje různý materiál
fenotyp	soubor všech pozorovatelných vlastností a znaků
heterozygot	jedinec, jehož obě alely na sledovaném lokusu, jsou různé
homozygot	genotyp je ve sledovaném znaku tvořen jediným typem alel
hyperaktivita	abnormální aktivita, impulzivnost, vznětlivost
<i>chorea</i>	náhodné, nepravidelné pohyby různých částí těla, z řec. „tanec“
<i>in vitro</i>	ve skle
incidence	počet nových případů onemocnění za určité časové období vztažený na populační jednotku (100 000 obyvatel)
<i>myoklonus</i>	prudké záškuby svalů nepravidelného rytmu postihující jednotlivé svaly na končetinách, trupu, hlavě a obličeji
<i>pallidotmie</i>	destrukce části mozkové tkáně
<i>paroxysmus</i>	záchvat

<i>pleiotropie</i>	jeden gen ovlivňuje více fenotypových projevů
prevalence	počet pacientů s daným onemocněním v určitém okamžiku
repetitivní	opakující se
scaffold protein	proteiny, které současně vážou dva nebo více proteinů a organizují vazebné partnery do funkční jednotky, aby zvýšily účinnost a účinnost signalizace
Tourettův syndrom	neurologická porucha charakterizována motorickými a vokálními taky
trinukleotid	kombinace tří sousedících nukleotidů existujících volně nebo jako součást polynukleotidů či nukleových kyselin v souvislosti s genetickým kódem jako kodon nebo antikodon
triplet	tři za sebou jdoucí báze v mRNA

[7, 10, 16, 32, 36, 53, 54]

## SEZNAM OBRÁZKŮ

<b>Obrázek 1:</b> George Huntington 1868 .....	16
<b>Obrázek 2:</b> Schéma genetického rodokmenu .....	18
<b>Obrázek 3:</b> Lokace genu HCh na 4. chromozómu v pásu 4p16.3 .....	19
<b>Obrázek 4:</b> MR obraz atrofie <i>caput nuclei caudati</i> u HCh proti zdravému mozku .....	20
<b>Obrázek 5:</b> Řez mozkiem .....	23
<b>Obrázek 6:</b> Mluvící podložka .....	28
<b>Obrázek 7:</b> Zdravotníci zapojeni do péče o pacienty s HCh .....	38
<b>Obrázek 8:</b> Globální prevalence HCh .....	45

## ÚVOD

Huntingtonova choroba je neurodegenerativní onemocnění, které postihuje pohyb, myšlení a psychickou rovnováhu. Je autozomálně dominantně dědičné a způsobené mutací v genu pro huntingtin. Klinický obraz je velmi variabilní, přičemž výraznější nestabilita genu při replikaci vede k dřívějšímu nástupu onemocnění v dalších generacích. Huntingtonova choroba je charakterizována postupnou degenerací celého mozku. Nejčastější projevy jsou *chorea*, porucha koordinace a rovnováhy, změny nálady (deprese, výbušnost...), porucha řeči a polykání atd. Toto onemocnění se nejčastěji projevuje v dospělosti, ale může se objevit i v dětství nebo v pozdním věku. Huntingtonovu chorobu je možné diagnostikovat v jakémkoli věku, i před narozením, nejčastěji pomocí genetických testů. Onemocnění je fatální a léčba se soustředí hlavně na zvládnání symptomů a zlepšování kvality života pacienta. Toto onemocnění nezasahuje pouze pacienta, ale i jeho rodinu, která se o něj v pozdějším stádiu nemoci pečuje.

# 1 HISTORIE

Huntingtonova choroba (HCh) byla poprvé popsána v roce 1872 lékařem Georgem Huntingtonem, podle kterého byla také pojmenována, viz Obr. 1. Huntington byl lékař, který vystudoval *Vysokou školu lékařů a chirurgů* v New Yorku, po promoci měl pouze malou klinickou zkušenost, neměl svou vlastní lékařskou praxi ani pacienty s tímto onemocněním [1]. Jednu z hlavních rolí u popisu a definování této nemoci hrála jeho vlastní rodina. Ve své publikaci pak shrnul základní rysy onemocnění, jako jsou dědičný kontext, fatální průběh a počátek v dospělosti. Popsal také hlavní symptomy, mezi které patří porucha motorických schopností, změny chování i demence [2].



**Obr. 1:** George Huntington 1868, převzato z: Zdroj obrázků [1]

Onemocnění bylo popsáno již dříve v roce 1842, ale ne tak podrobně.

Lékař Americo Negrette měl velký přínos pro výzkum HCh. V 50. letech objevil ohnisko výskytu tohoto onemocnění ve Venezuele v izolovaném společenství (populační izolát) v okolí



jezera Maracaibo. Nacházelo se tam cca 10 000 osob a více než 100 z nich trpělo HCh. Ze vzorků krve osob postižených HCh z této oblasti pochází objev mutace [3].

Huntingtonovu chorobu lze označit také jako „*Huntingtonovu choreu*“. Jde o termín označující nekoordinované pohyby končetin a trupu, přičemž tyto pohyby mohou připomínat taneční pohyb. Pojem *chorea* pochází z řeckého slova *chorea*, což znamená “tanec” [4].

V roce 1993 byla objevena genetická mutace způsobující HCh. Úspěšně byl nalezen nestabilní repetitivní (opakující se) triplet CAG v rámci IT15. Gen IT15, který se později označil jako huntingtin (Htt), neměl žádnou významnou homologii s jinými geny v genomu, zároveň kódoval mRNA o přibližné velikosti 10 kB a proteiny o velikosti 350 kDa. Tripletová repetice CAG se nachází poblíž 50. konce kódující oblasti genu a následně probíhá translace na polyglutaminový úsek (polyQ) [5].

Molekulární charakterizace a izolace genu pro HCh byla možná poté, co byl gen lokalizován na malou oblast 4. chromozómu. James Gusella, Nancy Wexler a jejich kolegové zkoumali rodokmeny z USA a Venezuely a zjišťovali vazby mezi HCh a genetickými markery definovanými fragmenty DNA. Fragment DNA známý jako G8, označující marker D4S10, který rozlišuje čtyři alely na lokusu D4S10: A, B, C a D. Zjistili, že v rodokmenu z USA je HCh spojena s alelou A D4S10, zatímco v rodokmenu z Venezuely s alelou C. Lokus D4S10 byl následně mapován na chromozóm 4, poblíž konce jeho krátkého ramene. Deset let po zjištění vazby mezi HCh a D4S10 oznámil výzkumný tým izolaci a základní molekulární charakterizaci genu HCh [6].

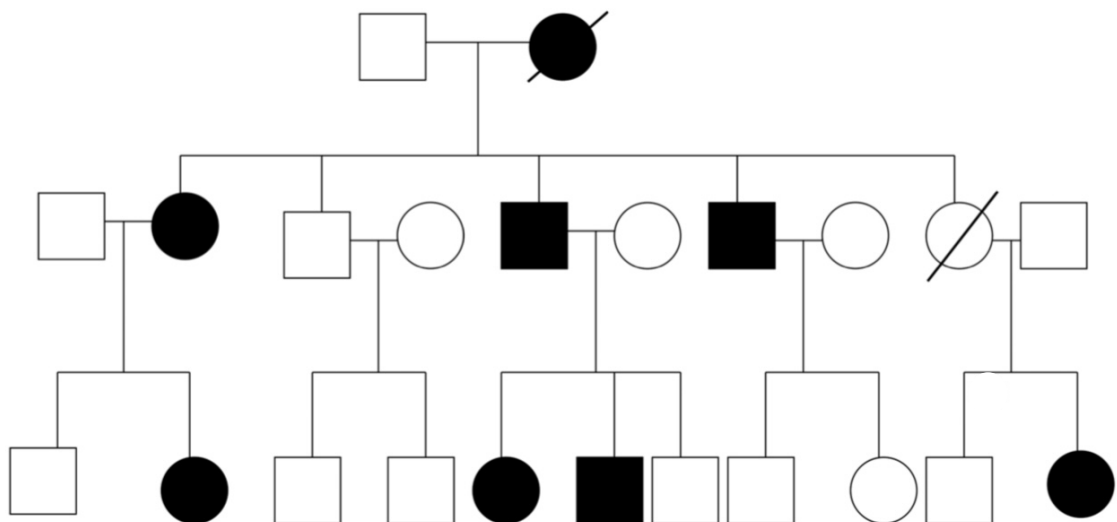
## 2 GENETICKÉ ASPEKTY

Huntingtonova choroba (HCh) je nevyléčitelné neurodegenerativní onemocnění, které je způsobeno autozomální dominantní dědičností rozšířeného trinukleotidového opakování sekvence CAG v genu pro huntingtin (Htt). Patologicky je charakterizováno především ztrátou středně ostnatých neuronů *striatum*.

### 2.1 Typ dědičnosti

Huntingtonova choroba (HCh) je autozomálně dominantně dědičné pozdně se manifestující neuropsychiatrické onemocnění s fatálním průběhem.

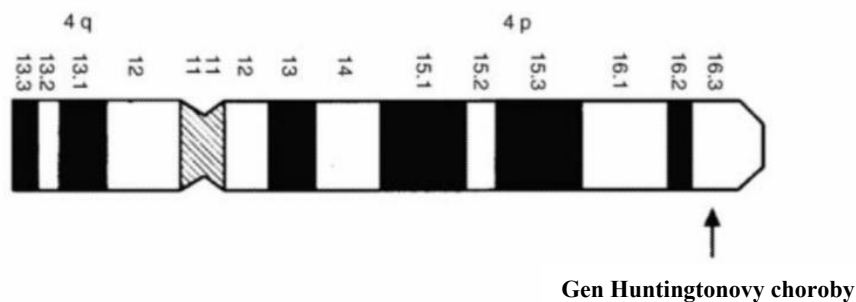
Autozomálně dominantní dědičnost se týká genů umístěných na nepohlavních chromozómech (autozómech), sleduje se přenos znaku podmíněného dominantní alelou. Znak se fenotypově projeví u heterozygotů (Aa) a dominantních homozygotů (AA). Alela se nachází u muže i ženy a je možné ji předávat svým potomkům rovným dílem, potomek má tedy 50% pravděpodobnost onemocnění HCh. Většinou bývá postižen alespoň jeden rodič, nemoc se vyskytuje prakticky v každé generaci, viz Obr. 2.



**Obr. 2:** Schéma genetického rodokmenu, převzato z: Zdroj obrázků [2]

Může dojít k rozdílu v expresi genu, která často vede k problémové diagnostice a interpretaci rodokmenu. Patří tam neúplná penetrance genu, variabilní expresivita a pleiotropie.

Povaha genetického defektu v genu HCh vysvětluje mnoho genetických rysů tohoto onemocnění. Gen se nachází na chromozómu 4p16.3, který se překládá na polyglutaminový trakt (polyQ) v N-konci proteinu huntingtinu (Htt), viz Obr. 3. [7].



**Obr. 3:** Lokace genu HCh na 4. chromozómu v pásu 4p16.3, upraveno podle: Zdroj obrázků [3]

Genetickou změnou, která způsobuje onemocnění je zvýšení repetice tří nukleových kyselin (cytosin, adenin a guanin) v kódující oblasti prvního exonu genu HD.3. Tento triplet se opakuje přibližně 20krát, při zdvojnásobení počtu opakování na přibližně 40krát a více znamená, že se onemocnění v pozdějším věku u nositele mutace fenotypově projeví [8].

Trinukleotidová repetice CAG, která přesahuje počet opakování 28, ukazuje nestabilitu při replikaci, ta roste s vyšším počtem této repetitivní sekvence. Nestabilita je větší ve spermatogenezi než v oogenezi, jelikož k velkému protažení repetice CAG při replikaci dochází převážně u mužů. Tato zjištění indikují, že věk nástupu HCh v následujících generacích, je dřívější. Nově vzniklé případy HCh s negativní rodinnou anamnézou vznikají v důsledku prodloužení alely v hraničním, příp. normálním rozmezí (28-35 repeticí CAG), nejčastěji na otcovské straně [9].

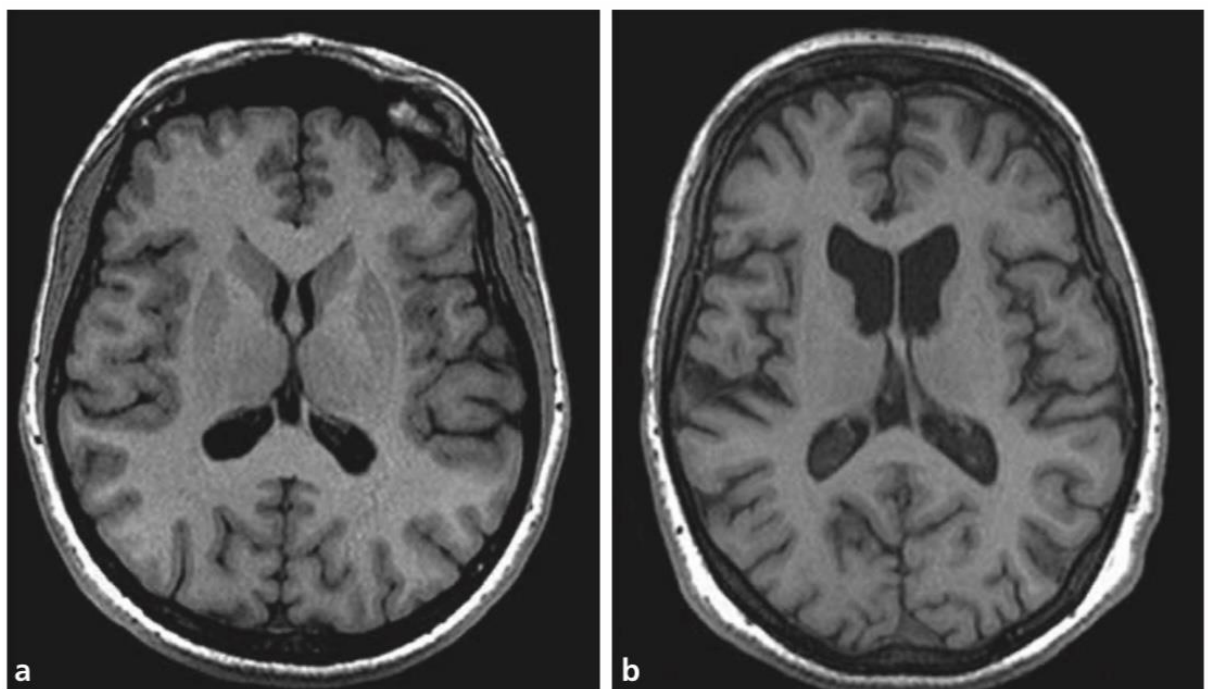
Jedinci u kterých se našlo 35 a méně tripletů HCh neonemocní, zatímco jedinci s 36-40 triplety mohou příznaky vyvinout a jedinci s více než 40 triplety onemocní s jistotou. Z toho vyplývá, že čím více má jedinec tripletů, tím časnější bude nástup onemocnění.

Zajímavostí jsou homozygoti, kteří mají 2 alely způsobující HCh. U těchto jedinců se projeví symptomy ve stejném věku jako u jedinců pouze s jednou alelou a stejným CAG rozsahem, i když by se předpokládal časnější nástup. Bylo ovšem zjištěno, že homozygotismus pro CAG mutace vede k vážnějšímu klinickému průběhu. Homozygoti jsou velmi vzácní, proto jsou tato zjištění brána s nadhledem [5].

Tato mutace způsobuje změnu struktury a funkčních vlastností proteinu huntingtinu (Htt).

## 2.2 Huntingtin (Htt)

Huntingtin (Htt) je protein, který způsobuje patologie v celém mozku. Tyto změny jsou pozorovatelné pomocí sériové MR u presymptomatických a symptomatických pacientů, viz Obr. 4.



**Obr. 4:** Magnetická rezonance atrofie caput nuclei caudati u HCh proti zdravému mozku

a) zdravý člověk, b) nemocný člověk, převzato z: Zdroj obrázků [4]

Nápadnou atrofii najdeme ve *striatum*, hlavně v *caudatus* a *putamen*. Patologie v této oblasti zahrnuje zranitelné GABAergní středně ostnaté neurony. Atrofie *striatum* probíhá dlouho před nástupem příznaků, přičemž v době diagnózy je objem *striatum* o 50% nižší. Jelikož HCh

postihuje i jiné oblasti mozku, včetně mozkové kůry, *thalamu*, *globus pallidus*, bílé hmoty, mozečku a jiných, je zavádějící dívat se pouze na *striatum*. Zasažení tolika struktur v mozku pomáhá vysvětlit variabilní klinické projevy HCh. Klonování genu Htt umožnilo zjistit, že fragmenty Htt se hromadí jako intracelulární inkluze v různých oblastech mozku. To zdůrazňuje roli nesprávného skládání a agregace proteinů u této choroby [10].

### 2.2.1 Struktura huntingtinu

Lidský Htt je přítomen ve všech tkáních, nejvíce však v centrální nervové soustavě. U člověka má gen pro Htt dvě možné polyadenylované formy, které se liší délkou o 3 kb. Delší forma se vyskytuje především v mozku, zatímco kratší forma je přítomna v různých tkáních. V buňce se Htt nachází v různých organelách, jako jsou jádro, plazmatická membrána, endocytické a autofagické vaky, endoplazmatické retikulum, endosom, Golgiho aparát a mitochondrie. To naznačuje, že Htt může fungovat jako scaffold protein, který spojuje různé faktory, což odpovídá jeho velké a komplexní struktuře. Htt je potřebný pro normální vývoj embrya.

V plné délce se Htt skládá z 3114 aminokyselin a tvoří protein o velikosti 350 kDa. Aby se objasnila úloha N-koncové polyglutaminové dráhy v normální funkci Htt, bylo odebráno sedm CAG repetitiv v myším genu. Vývoj byl normální a dospělé myši vykazovaly jen malé defekty v učení a paměti. To naznačuje, že polyglutaminový úsek přispívá k regulaci nervové funkce Htt, ale není nutný pro jeho základní funkce [10].

### 2.2.2 Funkce huntingtinu

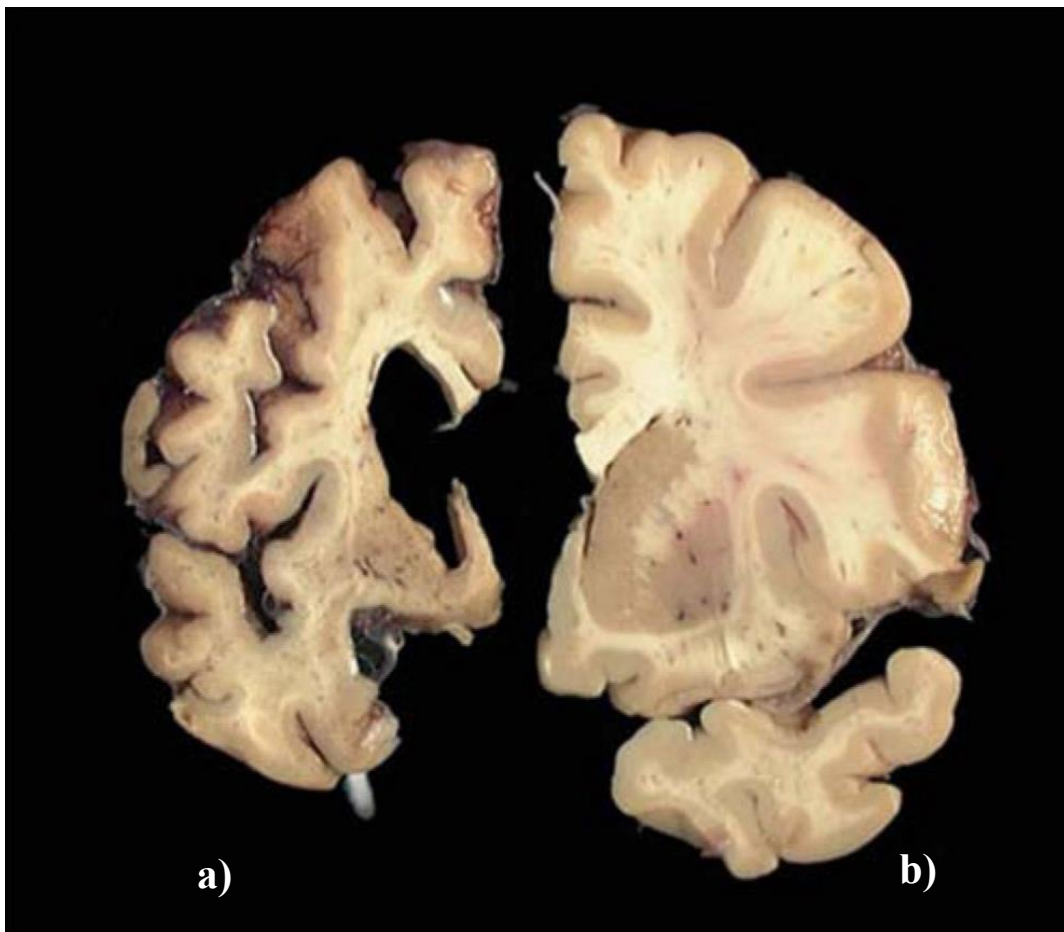
Htt hraje důležitou roli ve vývoji, fyziologii a různých buněčných procesech, včetně transkripce, axonálního transportu a synaptické aktivity. Interakcí s různými proteiny zapojenými do endocytózy a transportu váčků má Htt vliv na dlouhodobý i krátkodobý transport v neuronálních buňkách. Také se nachází na synaptických terminálech a interaguje s dalšími proteiny spojenými se synaptickou plasticitou a přenosem signálů v nervovém systému. Poruchy v Htt mohou mít významný vliv na neurologické funkce a jsou spojovány s různými neurodegenerativními onemocněními, jako např. Huntingtonova choroba. Htt je nezbytný pro embryonální vývoj [10].

## **2.3 Preklinické markery**

V několika studiích byly zdokumentovány jemné změny v motorice před formální diagnózou HCh. Platí, že abnormality je možné zaznamenat a je pravděpodobnější, že budou přítomny, když se jedinec blíží potvrzené diagnóze. Rozdílnosti v motorickém fungování jsou, ale jde o nepraktický způsob vyhodnocení postupu onemocnění [11].

### 3 KLINICKÝ OBRAZ A PATOGENEZE

Patologicky je HCh charakterizována především ztrátou středně ostnatých neuronů *striatum*. V důsledku těchto ztrát dochází k úbytku objemu *striatum*, který je nejčastější a nejvíce charakteristický strukturální abnormalitou, kterou pozorujeme pomocí zobrazovacích metod mozku, viz Obr. 5. S postupem onemocnění dochází k histologickým a strukturálním změnám mozku, které se stávají více rozsáhlé, a nakonec postihují celý mozek [12].



**Obr. 5:** Řez mozkem a) pacient s pokročilou Huntingtonovou chorobou, kde dochází k atrofii,

b) mozek zdravého pacienta, převzato z: Zdroj obrázků [3]

Příznaky Huntingtonovy choroby (HCh) se skládají z motorických, kognitivních a psychiatrických projevů. Další méně známé, ale velmi důležité a invazivní příznaky HCh mohou být úbytek hmotnosti, poruchy spánku a cirkadiálního rytmu a porucha autonomního

nervového systému. Průměrný věk nástupu HCh je mezi 30 a 50 lety, s tím že onemocnění může trvat 17 až 20 let.

V průběhu života je onemocnění více progresivní a jedinec se stává stále více závislý na celodenní péči a pomoci druhé osoby. Toto onemocnění je fatální [13].

### 3.1 Neurobiologie HCh

Neuropatologie HCh je definována dysfunkcí a odumíráním specifických neuronů v mozku. Nejnáchylnější k odumírání jsou hlavně neurony *striatum*, interneurony jsou většinou ušetřeny. Neurony, které se promítají z mozkové kůry do *striatum* jsou postiženy nejčastěji. Zmenšování *striatum* a ztenčování mozkové kůry je možné pozorovat již 10 let před projevením prvních příznaků [14].

Neuropatologické změny souvisí s délkou prodloužení sekvence tripletů CAG na určitém úseku DNA 4. chromozómu. Oblast mozku, která ukazuje nejvíce změn je *striatum*. Tam jsou nejzranitelnější středně ostnité neurony (tzv. GABAergní neurony), které obsahují neuropeptid enkefalin a exprimují D2 podtyp dopaminového receptoru. Závažně postiženy jsou subregiony mozkové kůry, jiné oblasti jako mozeček jsou převážně ušetřeny [5].

Ve *striatum* dochází k hluboké degeneraci striatální šedé hmoty, následované atrofií mozkové kůry. Spolu s velmi dobře prozkoumanou neurodegenerací ve *striatum* jsou nyní dobře rozpoznánymi patologickými rysy atrofie bílé hmoty a defekty myelinizace [15].

#### 3.1.1 Bazální ganglia

Bazální ganglia jsou součástí šedé hmoty koncového mozku, zanořené do bílé mozkové hmoty. Poloha bazálních ganglií napovídá o jejich funkci.

Podle jejich anatomie je známo, že bazální ganglia mají hlavní postavení při ovlivňování exekutivních funkcí koncového mozku (*telencephalonu*), jako je např. plánování pohybu. Bazální ganglia mimo jiné také vysílají výstupy do jader mozkového kmene, který odpovídá za motoriku. Skládají se z několika různých jader, každé jádro má zásadní klinický význam



[16]. Většinu korových vstupů do bazálních ganglií přijímá *striatum*, dále tam najdeme také *pallidum* [17].

*Striatum* je oblast bazálních ganglií, která se skládá z několika jader, ventrálního a dorzálního striata. Přijímá většinu korových vstupů do bazálních ganglií, odpovídá za pohyb, koordinaci a emoce. Degenerace neuronů v bazálních gangliích vede k Huntingtonově chorobě [15].

Ne všechny buňky ve *striatum* jsou postiženy stejně. Přibližně 95 % neuronů ve *striatum* tvoří ostnaté projekční neurony (Spiny Projection Neurons-SPNs). Mezi podtypy SPN jsou anatomické rozdíly, které vedou k dichotomii. Aktivace dSPN usnadňuje pohyb, naopak aktivace iSPN pohyb inhibuje. Tyto dva podtypy se u HCh liší také časovým pořadím degenerace. Na počátku onemocnění ztrácíme iSPN s následnou ztrátou dSPN. Časná ztráta iSPN je příčinou snížené schopnosti tlumit nežádoucí pohyby, toto vede ke vzniku HCh. Tyto pohyby se postupně zhoršují a v pozdějších stádiích se vytrácí [18].

*Pallidum* je tvořeno vnitřními a vnějšími segmenty, přijímá většinu výstupů ze *striatum*. Jde o místo terapeutických lézí (*pallidotomie*) a postupů hluboko mozkové stimulace, která se používá pro úlevy od symptomů Parkinsonovy choroby [16].

### 3.2 Psychiatrické příznaky

Tyto příznaky bývají velmi často přítomny už v raných stádiích onemocnění, dokonce dříve než pohybové příznaky. Vzhledem k tomu, jak tyto příznaky ovlivňují každodenní život, mají většinou negativní dopad na fungování rodiny.

Jeden z nejčastějších psychiatrických příznaků je deprese. Diagnóza je ale obtížná, jelikož dochází k úbytku hmotnosti, apatii a nečinnosti, což jsou zároveň příznaky HCh. Deprese se více vyskytuje u pre-symptomatických pacientů HCh, kteří jsou nositeli genu HCh.

Mezi symptomy apatie můžeme zařadit ztrátu zájmu, příp. i zvýšení pasivního chování. Je složité, vzhledem k příznakům, rozpoznat apatii od deprese. Setkáváme se i se sebevraždou, ale častěji u jedinců s brzkými příznaky nebo u nositelů premanifestních genů, a to v době, kdy ztrácejí svou nezávislost nebo když probíhá genetické testování. Časté jsou také úzkosti, kde jedinec neví, kdy nemoc propukne a jaký bude mít průběh. Dále můžeme pozorovat obsese a kompulze, které mohou vést k podrážděnost a agresi. Podrážděnost většinou bývá první příznak, ale nachází se ve všech stádiích onemocnění. Záleží i na způsobu projevu

podrážděnosti od sporů až po fyzické násilí. Celkový klinický obraz se podobá schizofrenikovi s paranoiou a akustickými halucinacemi. Co se týče sexuality, v počátečních stádiích se setkáváme s hypersexualitou, zatímco v pozdějších je pravidlem hyposexualita [13].

Psychiatrické příznaky jsou součástí prodromální fáze HCh, a proto patří mezi nečasnější markery.

Mnoho psychiatrických onemocnění se v průběhu času zhoršuje v pre-symptomatickém stádiu i u pacientů s diagnostikováno HCh, což vede ke zhoršení prognózy [19].

### **3.3 Kognitivní příznaky**

Mezi kognitivní příznaky u HCh řadíme demenci, poruchy paměti příp. i řeči. Tyto příznaky bývají jedny z prvních, které pozorujeme, a mohou pokračovat motorickými příznaky. Pokud jde o časná stádium HCh tak dominují izolované kognitivní deficity, převážně poruchy pozornosti, procesu učení, paměti a změny psychomotorického tempa. Rozsah kognitivní deteriorace nemusí být přímo úměrný behaviorálním ani neurologickým symptomům.

Kognitivní a behaviorální změny představují největší zátěž pro rodinu jedince s HCh, jsou nejvíce spojeny s funkčním úpadkem a bývají jedním z faktorů pro umístění jedince do pečovatelského zařízení. Tyto příznaky jsou zřejmé nejméně 15 let před stanovením motorické diagnózy a jsou spojeny s úbytkem objemu specifickým pro onemocnění na MR (dochází k atrofii *striatum*) [20].

#### **3.3.1 Paměť**

Nejvíce je ovlivněna pracovní a krátkodobá paměť. Poruchy procedurální paměti (nevědomé učení motorickým dovednostem) jsou typické pro postižení bazálních ganglií. Procedurální paměť zahrnuje soubor koordinovaných pohybů, které umožňují jedinci jezdit na kole, hrát na hudební nástroje a plnit úkoly, jako je řízení auta. Postižení v této oblasti ovlivňuje i schopnost žvýkat a polykat, aniž by se jedinec dusil.

Poruchy paměti jsou podmíněny i neschopností tvorby konceptu jednání, plánování, porušeno kontrolou průběhu výkonu a jeho časové struktury, jde o tzv. exekutivní dysfunkci. Je to především porucha exekutivních funkcí, která dominuje od časných stádií HCh [21].

### 3.3.2 Řeč

HCh může narušit tyto tři základní funkce potřebné ke komunikaci: komplexní integrace myšlení, ovládání svalů a dýchání. Rychlost kognitivních zpracování může ovlivnit procesy nezbytné pro efektivní komunikaci. Nejčastější jazykové obtíže u jedinců s HCh jsou artikulace (zřetelná řeč), iniciace (zahájení konverzace) a porozumění promluvě (uspořádání a pochopení toho, co přichází a odchází) [20].

Hlavní problém, který uvádí pacienti s HCh, je zvýšené úsilí a soustředění potřebné při komunikaci. Pacienti také poznamenali, že zvýšená rychlost zahájení řečového výstupu byl hlavní problém při komunikaci.

S postupující HCh dochází ke zkracování frází a prodlužování pauzy v průběhu řečového výstupu, ostatní jazykové funkce zůstávají převážně nedotčené, včetně syntaktické struktury, obsahu a integrity slovních spojení. V pozdějších stádiích onemocnění se výrazně snižuje schopnost mluvit. Tato skutečnost je potřeba sdělit rodinným příslušníkům, personálu pečovatelských zařízení a dalším zdravotním pracovníkům, jelikož i když se pacient nedokáže vyjadřovat s velkou pravděpodobností a rozumí tomu, co říkáme. Pro podporu komunikace se u pacientů s HCh doporučuje mluvicí podložka, viz Obr. 6 [22].



**Obr. 6:** Mluvící podložka, převzato z: Zdroj obrázků [5]

### **3.3.3 Emoce**

Mezi první kognitivní příznaky prodromální (soubor nespecifických příznaků, ohlašující příchod onemocnění) HCh patří rozpoznání emocí, které jsou sdělovány výrazem obličeje nebo intonací slov. Důležité je, že porozumění emocím a paměť na emoce jsou neporušené. Obtížné je identifikování emocí na základě komplexního zpracování narážky. Předpokládá se, že tyto příznaky mohou být spojeny s rostoucími obtížemi v sociálních vztazích [20].

Studie předpokládají, že určité typy kognitivních úkolů jsou citlivé ke konkrétnímu stádiu HCh. Jednoduché psychomotorické úkoly se ukázaly být velmi citlivé v období 5 – 10 let před nástupem motorických příznaků (kolébavá chůze až taneční pohyby). Výkon při úkolech zaměřených na paměť a exekutivní funkce (řídí naše chování) zřejmě klesá hlavně v době klinického nástupu onemocnění [23].

## 4 KLASIFIKACE HCh

Huntingtonova choroba se dělí také podle věku nástupu onemocnění. HCh může postihovat dospělé (klasická forma) nebo děti, pak se jedná o formu juvenilní nebo seniory, u kterých se mluví o tzv. formě s pozdním nástupem. U všech forem HCh je důležitá správná diagnostika onemocnění, následná léčba a konzultace se specialisty.

### 4.1 Juvenilní forma (JHCh)

Tato forma HCh začíná před 20. rokem věku a vzniká u přibližně 5 % případů HCh. Asi v 1 - 2% všech případů dochází k manifestaci před 10. rokem věku. Časný nástup HCh bývá spojen s paternální dědičností [21]. Pacienti s JHCh vykazují zvýšenou mutační nestabilitu, dochází u nich k rychlejší progresi příznaků [24].

Nemocné dítě nebo adolescent se od klasické formy HCh zcela liší svými projevy. Při sledování postiženého dítěte vedle nemocného dospělého předka nejsme schopni říci, zda jde o stejné onemocnění na základě zevních projevů.

Počátek JHCh bývá různorodý vzhledem k tomu, že se nemoc manifestuje ve vyvíjejícím se mozku. Proto bývá diagnostika bez pozitivní rodinné anamnézy složitá.

Subklinické projevy se detekují specifickými metodami, jako neuropsychologické testování, testování reakčních časů do stádia klinicky zřetelné manifestace, která je zachytitelná objektivním vyšetřením, pozorováním a rozhovorem. Studie Sieslinga (1997) pozorovala poruchy chování jako primární projev v 70 % všech případů, motorické abnormality v 48 % a kognitivní poruchy v 27 % případů [25].

U JHCh se předpokládá kratší doba onemocnění vzhledem k rychlejší progresi. Popisuje se ve 3 fázích. Mezi počáteční příznaky patří problémy s chováním, učením a poruchy chůze. Další fáze souvisí s mentálním zhoršením, rigiditou, poruchami řeči a záchvaty. V průběhu poslední fáze se záchvaty vyskytují častěji a jedinec bývá upoután na lůžko [26].

Až u 50 % nemocných se objeví také epileptické paroxysmy. Tyto časně příznaky bývají často přehlíženy vzhledem k vzácnosti onemocnění a nespecifickým příznakům. Našly se případy,

kdy byly problémy s chováním způsobeny JHCh diagnostikovány chybně jako porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) a mimovolní pohyby jako Tourettův syndrom.

U pacientů s JHCh je mladší věk při nástupu onemocnění spojen s delší diagnostickou dobou, která průměrně trvá 9 let.

Pacientovi je poskytnuta podpůrná péče, která pomáhá optimalizovat kvalitu života. Péče o dítě postižené JHCh vyžaduje speciální péči, jako multidisciplinární tým neurologů, psychiatrů, logopedů a fyzioterapeutů, dietologů a speciálních pedagogů ve škole [26].

## **4.2 Klasická forma**

Jde o nejčastější neurodegenerativní onemocnění, které postihuje přibližně 90 % pacientů.

Klasická forma HCh začíná u dospělých ve věku 30 – 50 let, ale může se projevit dříve nebo i později. Průměrná doba přežití pacientů s tímto onemocněním je 17 až 20 let. Progrese onemocnění vede k větší dependenci na ostatních a následně až k smrti.

Častými příznaky jsou svalová ztuhlost, postupný úbytek kognitivních funkcí (paměť, myšlení, úsudek), psychické problémy (deprese, změna osobnosti, úzkosti a další), obtížnost artikulovat apod. Nástup příznaků se u každého pacienta liší, stejně jako průvodní symptomy.

U klasické formy HCh je zvláštním jevem velmi charakteristický výraz obličeje, prázdnota pohledu spojená s výrazem lehké omrzelosti až znechucení a také emoční oploštělost.

## **4.3 Forma s pozdní manifestací (LoHCh)**

Senilní forma HCh je definována nástupem po 60. roku věku. Tato forma má pomalý průběh a nemocní se mohou dožít průměrného věku dané populace. Pacienti s LoHCh většinou nemají rodinnou historii této nemoci, mají kratší CAG řetězce, (cca 40 opakování) a pro HCh typické motorické příznaky v začátcích.

Hlavním příznakem jsou mimovolní pohyby, které jsou především cirkumorální (okolo úst), ale mohou být i generalizované. Jsou přítomny výrazné izolované kognitivní deficity, hlavně

poruchy pozornosti, volné vybavení krátkodobé paměti a dysexekutivní syndrom. Objevuje se i apatie, deprese i iritabilita, které se řadí do příznaků behaviorálních [27].



## 5 DIAGNOSTIKA

Diagnostika je založena na klinických a dalších symptomatických příznacích pacienta, jehož rodič trpí nebo trpěl HCh. Nejdříve je nutné získat přesnou anamnézu pacienta, u kterého se projevují příznaky onemocnění a poté i podrobnou rodinnou anamnézu. I když může být nespécifický klinický obraz zavádějící, není diagnóza po získání všech informací obtížná. V případě, že některé informace chybí, rodič zemřel v mladém věku nebo není znám, může být obtížné klinický obraz včas rozpoznat. Lékař si může vyžádat starší lékařské záznamy, příp. i pitevní zprávy, pokud je to nutné. Momentálně se nejčastěji používá analýza DNA, která ukazuje opakování sekvence tripletu „CAG“ nejméně 36krát na genu pro huntingtinu na 4. chromozómu.

Pro motorické změny s psychiatrickými nebo kognitivními změnami, nebo bez nich, jsou stále platná klinická kritéria. Ve většině případů je přítomna kombinace těchto tří hlavních příznaků, v kombinaci s rodinnou anamnézou je to pro stanovení diagnózy dostačující.

Pacient musí ke všem diagnostickým vyšetřením podepsat informovaný souhlas. To je důležité hlavně když je pacientovi diagnostikována HCh, pak se pravděpodobně mnoho dalších osob v okolí pacienta (hlavně rodina) setká se zvýšeným rizikem HCh [13].

### 5.1 Diagnostický test

Diagnostický nebo také konfirmační test se provádí vždy, když má lékař důvodné klinické podezření na HCh, tedy když už se onemocnění projevilo. Test tuto diagnózu potvrdí nebo vyloučí s téměř 100% jistotou, tento test se může provést i u nezletilých pacientů. Pacient musí být vždy informován o provedení genetických testů z odebrané krve, v případě nezletilých se informuje rodič, a souhlas musí potvrdit písemně svým podpisem. Výjimkou jsou pacienti, kteří jsou postiženi do takového stupně, že nejsou schopni spolupráce. Stále musí být dodrženy principy ochrany osobních údajů a dat testovaného. Pokud je testovaný pacient teprve ve zcela počátečním stádiu onemocnění, mělo by se z části postupovat jako u presymptomatického testování [21].

## 5.2 Prediktivní test

Prediktivní test patří mezi genetické testy, zahrnující test presymptomatický pro osoby, které jsou ohrožené, a test prenatální pro pacienty, kteří čekají dítě. Zjišťuje se, zda má jedinec mutaci genu pro huntingtin (Htt), která je zodpovědná za příp. manifestaci HCh ve fenotypu. Tento typ testu se provádí u jedinců v riziku HCh, protože jeden z rodičů tuto chorobu má, ale u pacienta se ještě neprojevila. Prediktivní test by neměl být prováděn na osobách mladších 18 let.

U prediktivních testů se setkáme s výhodami, jako jsou: jistota vzhledem k riziku HCh, včasné plánování péče a léčby a může pomoci při informovaném rozhodnutí o reprodukci. Mezi nevýhody lze zařadit psychickou zátěž a úzkost, nastává riziko diskriminace v oblastech pojištění a práce. Výsledek testu nelze nijak změnit ani ovlivnit.

### 5.2.1 Presymptomatický test

Tento test zahrnuje konzultace, neurologické vyšetření a vyšetření DNA. Testování je možné provést i anonymně, nebo někteří pacienti mohou použít pseudonym, aby v případě nevhodného uchování zdravotních údajů nedocházelo k potenciální pracovní diskriminaci. Po smrti pacienta tyto informace nejsou zpřístupněny, a to ani rodinným příslušníkům.

Hlavním cílem poradenství v této oblasti je zvýšení možnosti informované volby ohledně rizika, přínosu a alternativního testování. Jednotlivci o testování mohou požádat s nadsazeným, příp. podhodnoceným názorem na své genetické riziko. Někteří lidé věří, že je nutné testování podstoupit. Domnívají se, že pokud by byli testováni všichni, kteří mají riziko dědičné choroby, a ti s pozitivním genem by se rozhodli nemít děti, onemocnění by mohlo být eliminováno v jedné generaci. Skutečnost je ovšem jiná.

Poradenské informace se poskytují ve dvou sezeních a při druhém sezení se provádí odběr krve. Takto má jedinec více času na vstřebání informací ohledně testu a také by měl plně zvážit důsledky testování předtím, než se pro testování rozhodne. Odběrem krve při druhém sezení je tedy dána jedinci možnost změnit své rozhodnutí. Přibližně třetina vyšetřených se na druhé sezení nevrátí.

Je požadováno, aby si dotyčný / dotyčná na poradenské sezení přivedl přítele / přítelkyni, nebo pokud je ženatý / vdaná, manželku / manžela. Tento společník poskytuje další názor

na interpretaci informací o genetickém riziku a dalších komplexních faktorech, které jsou důležité pro informované rozhodnutí. S tímto člověkem si pacient o tomto důležitém rozhodnutí může poradit, promluvit a může být zdrojem emocionální podpory po provedení testu [28].

### 5.2.2 Prenatální test

Těhotným ženám může být nabídnuto přímé testování, ale musí proběhnout i dostatečné genetické poradenství. Možností je také preimplantační genetická diagnostika, tedy diagnostika embryí *in vitro*. Klinický genetik se zapojuje, aby usnadnil rozhodování páru o testování.

Prenatální test by měl být proveden pouze, pokud byl již testovaný rodič. Je zásadní, aby s prenatálním testem souhlasili oba rodiče, v případě konfliktu se zapojuje poradce, aby pár došel ke shodě.

Testovací centra mohou provést tzv. vylučovací test pro budoucí těhotenství v případě, že o něj požádá osoba s 50% rizikem HCh. Významem vylučovacího testu, který byl dříve často používán ještě před zjištěním genetické aberace, bylo umožnit osobě s 50% rizikem vyloučit možnost narození dětí s HCh. Toho lze dosáhnout pouze ukončením těhotenství s plodem s 50% rizikem mutace pro HCh. Testování plodu přináší malá rizika potratu a možné vrozené vady [29].

Prenatální test je možné provést z libovolné buňky, která má jádro s DNA. Testování DNA může proběhnout v rozmezí 10. a 12. týdne těhotenství, při odběru choriových klků a při amniocentéze (AMC) v 15. - 17. týdnu těhotenství. Rodiče před tímto odběrem musí znát svůj genetický status [13].

### 5.3 Genetický test

Genetickým testem se zjišťuje přítomnost opakování sekvence tripletu CAG nejméně 36krát na genu pro huntingtin na 4. chromozómu.

Před samotným testováním pacient by měl navštěvovat oddělení genetického poradenství. Měli by být identifikováni všichni rodinní členové, pro které by výsledek testu mohl mít negativní důsledky. Pozitivní výsledek testu u jedinců, u kterých se neprojeví žádné příznaky

(podstoupili tedy prediktivní test) nebo u pacientů se špatným náhledem na svůj deficit, může způsobit vysokou míru psychického nekomfortu. Je tedy potřeba tento faktor zohlednit při sjednávání genetického testování. Měla by být prodiskutována povaha a prognóza HCh, ale i důsledky pozitivního výsledku testu na ostatní aspekty života, jako jsou žádost o pojištění a zaměstnání. Tyto aspekty jsou zásadní, když se k testování přihlásí rodinní příslušníci bez příznaků, jelikož i oni jsou v případě pozitivního výsledku ohroženi psychickou újmou [30].

Co zkontrolovat před genetickým testováním:

- ✓ Zažádal o test neurolog nebo neuropsychiatric s dostatečnou praxí?
- ✓ Byl pacient dostatečně konzultován o důsledcích genetického testování a možných výsledcích?
- ✓ Ukázalo neurologické vyšetření motorické příznaky?
- ✓ Byla rodina informována o možnosti odmítnutí genetického testu?
- ✓ Byli rodiče nebo opatrovatelé zahrnuti do procesu rozhodování o genetickém testování a dědičnosti HCh?
- ✓ Byl získán souhlas s genetickým testováním s podpisem od pacienta?
- ✓ Má laboratoř, do které je vzorek zasílán, s testováním na HCh zkušenosti?
- ✓ Byl dán pacientovi časový harmonogram, kdy očekávat výsledky?

Co by měl mít pacient připravené po diagnóze HCh:

- ✓ Byl s pacientem konzultován plán pro kontroly?
- ✓ Je možné přesunout pacienta do specializované kliniky zabývající se HCh?
- ✓ Byla konzultována možnost účasti ve výzkumu?
- ✓ Přejí si pacientovi příbuzní být také otestováni? [50]

Genetický test na HCh je široce dostupný a je možné si ho objednat jako klinický diagnostický postup zasláním vzorku krve do laboratoře, kde probíhá diagnostika DNA.

Prvním krokem je konzultace s klinickým genetikem nejlépe v kombinaci s psychologem a neurologem. Po 4 až 6 týdnech proběhne druhá konzultace, kde se také provádí odběr krve. Po uplynutí 6 až 8 týdnů se naplánuje konzultace, kde proběhne sdělení výsledků testu [13].

Pokud je výsledek testu negativní, nebo se objevují atypické rysy, je potřeba zvážit diferenciální diagnostiku. Stále zůstává neznámá příčina fenokopie HCh u většiny osob s negativním testem. HCh může napodobovat mnoho genetických stavů.

## 5.4 Proč se nechat testovat

V minulosti bylo zkoumáno několik aspektů rozhodování o genetickém testování u osob s rizikem HCh. Sociální faktory a souvislosti, hlavně role ostatních osob (např. rodinných příslušníků a zdravotnických pracovníků), však nebyly v těchto rozhodnutích dostatečně prozkoumány.

Antropologové, sociologové a další odborníci popisují, jak se individuální rozhodnutí a chování často odehrávají v kontextu sociálních systémů a vztahů. Sociologické interakce a vztahy zahrnují širokou škálu dynamických, komplexních tlaků a vstupů, které jedinci mohou přijmout, odolávat jim nebo o nich vyjednávat.

Sociální faktory hrají roli při rozhodování o aspektech jiných genetických onemocnění a zvládnutí HCh. Rodinné souvislosti mohou utvářet zkušenosti s rizikem HCh a testování HCh může ovlivnit rodinné vztahy a komunikaci v rodině. Pokud jedinec, který je testován zjistí, že je mutačně pozitivní, musí se pak rozhodnout, co vše, kdy a komu výsledky tohoto testu sdělí.

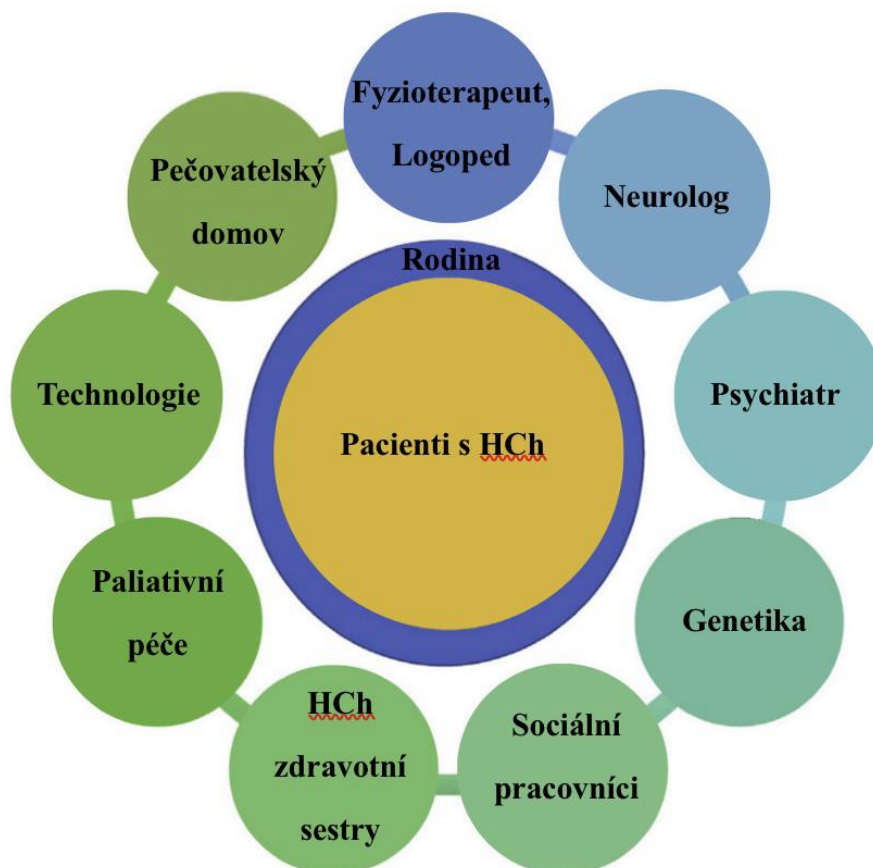
*“Nevěděl jsem komu to říct, nebo co říct. Nebyl jsem na to připravený.”*

HCh může hrát roli i u rozhodování o reprodukci. Příp. se rodiče mohou rozhodovat, zda testovat i své děti [31].

## 6 LÉČBA ONEMOCNĚNÍ

V současné době neexistuje žádný lék, který by HCh dokázal vyléčit. Léčba se zaměřuje hlavně na zmírnění příznaků a zlepšení kvality života pacienta. Probíhají také výzkumné studie zaměřené na vytipování léku na HCh. Vědci zkoumají různé přístupy včetně genové terapie, náhradní terapie a léky, které zpomalují (či dokonce zastavují) progresi choroby.

Léčba HCh je vždy komplexní a je vyžadován individuální přístup, viz Obr. 7. Probíhá zde spolupráce s neurologem, psychiatrem, fyzioterapeutem a dalšími specialisty, aby se zajistila co nejkompresnější péče o pacienta.



**Obr. 7:** Zdravotníci zapojeni do péče o pacienty s HCh, upraveno podle: Zdroj obrázků [6]

## 6.1 Symptomatická léčba

Momentálně neexistuje žádná specifická léčba HCh. Příznaky motorického, psychického a kognitivního zhoršení se řeší pomocí symptomatické úlevy, rehabilitace a podpory. Jediný lék, který je schválený americkým *Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA)* pro léčbu HCh, je antichoretikum tetrabenazin (TBZ). Tento lék se ale používá jen vzácně, kvůli jeho negativním vedlejším účinkům, jako jsou např. deprese nebo suicidální sklony.

Psychiatrické rysy, které mají vážný dopad na profesní a osobní život pacienta, jsou také průvodními symptomy onemocnění. Mezi běžně používané léky patří neuroleptika, antidepressiva, stabilizátory nálady, anxiolytika a psychostimulancia.

Co se týče kognitivních poruch, tak je k dispozici pouze málo možností léčby.

Do symptomatické léčby se řadí i změna životního stylu a diety. Mezi tyto změny náleží: odvykání kouření, omezení alkoholu, příjem kalorií, včasné plánování dlouhodobé péče, omezení řízení automobilu, udržování klidného prostředí a pravidelného režimu, zvážení umístění do domova s pečovatelskou službou [32].

Symptomatická léčba je náročná hlavně kvůli mnohostrannému klinickému obrazu HCh, protože je potřeba použít více léčebných přístupů a zásah týmu odborníků. První systematický přehled terapeutických intervencí u HCh došel k závěru, že tetrabenazin je jediným lékem s důkazem pro léčbu HCh (konkrétně chorey). Kvůli tomu je symptomatická léčba HCh stále založena převážně na názoru odborníků, zkušenostech a snahách o vytvoření přístupu vycházejících z podkladů pro symptomatickou léčbu.

U motorických příznaků je zaměření léčby hlavně na choreu a motorické postižení. Léčba chorey by se měla soustředit na zlepšení funkčních schopností, ne pouze na snížení její závažnosti. Je potřeba pravidelně přehodnocovat užívání, příp. dávkování léků.

Jsou zvažovány i chirurgické zákroky, hlavně u těžké refrakční chorey. Konkrétně se používá pallidiální neurochirurgická operace pro zmírnění chorey. Jde provést i pallidiální hlubokou mozkovou stimulaci [33].

### **6.1.1 Fyzická terapie**

Tuto terapii lze použít v několika aspektech léčby HCh. Jde hlavně o trénink chůze a rovnováhy pro minimalizaci pádů a zachování mobility, udržování rozsahu pohybu při rigiditě a spasticitě jako u JHCh a doporučení pro dlouhodobý cvičební režim. Ideální je začít tento typ terapie na počátku onemocnění vzhledem k tomu, že s postupujícím úbytkem kognitivních funkcí je pro pacienty těžší naučit se nová cvičení. Podle potřeby pacient tyto cviky opakuje. Je velmi užitečné spolupracovat s terapeutem, který se specializuje na neurodegenerativní stavy, u nichž je cílem především dlouhodobé udržení než krátkodobé zlepšení [32].

### **6.1.2 Ergoterapie**

U pacientů s HCh je narušeno prostorové vnímání, které ve spojení s mimovolnými pohyby a nerovnováhu zvyšují riziko pádů a úrazů. Ergoterapeuti vyhodnocují bezpečnost domova, kde pacient bydlí, příp. mohou dát užitečná doporučení, především když se začnou objevovat pády. Terapeut také posuzuje, zda pacient potřebuje asistenční pomůcky.

### **6.1.3 Terapie řeči**

Hlavními rysy HCh jsou dysartrie (motorická porucha řeči) a dysfagie (porucha polykání). Hlavní příčinou úmrtí těchto pacientů je aspirační pneumonie. Úloha logopedů v této terapii je udržování jasné artikulace pro optimální komunikaci, hodnocení polykání a edukace o užitečných dietních úpravách a vhodných způsobech stravování. Lékař může navrhnout tzv. "polykací strategii" k minimalizaci dysfagie. Konkrétně se jedná o doporučení, kdy zvážít zavedení výživové sondy, toto rozhodnutí by mělo být učiněno v počátečních fázích onemocnění, kdy je pacient stále způsobilý takové rozhodnutí učinit [32].



## **6.2 Experimentální léčba**

V předešlých obdobích i v současnosti probíhají výzkumy zaměřující se na vývoj nových léčebných postupů, které by mohly zpomalit progresi HCh, zmírnit příznaky a zlepšit kvalitu života pacienta.

### **6.2.1 Genová terapie**

Tento typ terapie se zaměřuje na mutaci genu pro huntingtin příp. na to, jak chybný gen „opravit“ nebo inaktivovat. S velkou pravděpodobností jeden posttranslační terapeutický přístup není dostačující. Velmi zajímavý vývoj při hledání léčby, která modifikuje onemocnění, najdeme u variant, které jsou zaměřené na samotný abnormální gen. V současné době se vyvíjejí techniky pro „umlčování“ genů pro HCh. Mezi tyto techniky patří snížení regulace nebo úplné vypnutí transkripce v některých případech i zabránění translace mutantního genu.

Nejslibnější techniky pro HCh využívají antisense (protisměrné) oligonukleotidy (ASO) nebo mechanismy RNA interference. Takovéto techniky by mohly zmírnit onemocnění přímo u zdroje, potlačit mutagenní mRNA před translací a snížit tím tak expresi proteinu.

Antisense oligonukleotidy (ASO) jsou malé molekuly tvořené jedním vláknem, které jsou syntetizované se sekvencí komplementární k určité pre-messengerové RNA nebo mRNA způsobující onemocnění.

Myšlenka genové terapie je jednoduchá, v případě, že se podaří omezit produkci abnormálního proteinu, bude možné zpomalit nebo zcela zastavit neurodegeneraci [34].

### **6.2.2 Terapie kmenovými buňkami**

Hlavními výhodami této terapie jsou potenciální schopnost nahrazovat neurony ztracené v důsledku patologie HCh, zlepšovat regeneraci a poskytovat faktory podporující přežití. Teoreticky by mohly zůstat určité dlouhodobé výhody díky zabudování kmenových buněk do mikroprostředí mozku pacienta. Jednou z obav ohledně tohoto typu terapie je, že by kmenové buňky mohly vyvolat imunitní reakci nebo odmítnutí organismem.

Cellavita HD je v současné době považována za jednu z nejpokročilejších terapií založených na kmenových buňkách pro léčbu HCh. Tato terapie využívá mezenchymální kmenové buňky, které se podávají intravenózně [35]. Tato terapie je navržena k obnově ztracených mozkových buněk a je schopna překonávat hematoencefalickou bariéru, čímž podporuje proliferaci neuronálních kmenových buněk [51]. Účastníci studie dostávají 3 dávky, jednu měsíčně. Dávky mohou být nízké, vysoké nebo pacient dostane placebo. Účastníci studie jsou sledováni po dobu pěti let za účelem monitorování nežádoucích účinků a zánětlivých markerů [52]. Tento lék je stále ve zkušební fázi.

## **6.3 Farmakologická léčba**

Farmakologické intervence většinou přispívají k léčbě hyperkinetických pohybových poruch, které s HCh mohou být spojeny, jako jsou *chorea*, *dystonie*, *balismus*, *myoklonus* a *tiky*. Při výběru léku by měli poskytovatelé zhodnotit, jestli daný prostředek bude mít pozitivní nebo negativní vliv na psychiatrické problémy, které jsou spojené s HCh, jako jsou deprese, iritabilita, úzkost, mánie, apatie, obsedantně-kompulzivní porucha (OCD) nebo pokles kognitivních funkcí [36].

### **6.3.1 Anticholinergika**

Tento typ léků blokuje acetylcholin, který hraje významnou roli v choreických pohybech. Nejčastější anticholinergika jsou benzotropin, trihexyfenidyl a procyclin. I tento typ léků má ale vedlejší účinky jako je sucho v ústech, zácpa, rozmazané vidění a závratě [37].

### **6.3.2 Benzodiazepiny**

Benzodiazepiny se používají k tišení nervového systému a uvolnění svalů, také k léčbě choreických pohybů, úzkosti a nespavosti. Benzodiazepiny mohou být zneužity, příp. na nich pacient může být po delším užívání závislý. Nejčastěji se používají klonazepam, lozarepam a diazepam. Mezi vedlejší účinky patří závratě, ataxie a poruchy paměti [38].

### **6.3.3 Dopaminergní blokátory**

Při užívání těchto léčiv dochází k blokaci dopaminu, což je sloučenina, která je velmi důležitá při choreických pohybech a svalové ztuhlosti. Hlavními dopaminergními blokátory jsou tetrabenazin, deutetrabenazin a valbenazin. Tetrabenazin je jediný lék schválený FDA pro léčbu HCh, protože významně tlumí choreu. K vedlejším příznakům patří deprese, úzkost a tardivní dyskineze [39].

### **6.3.4 Antidepresiva**

Tyto léky zvyšují hladinu neurotransmiterů serotoninu a noradrenalinu v mozku. Používají se k léčbě deprese, která patří mezi příznaky HCh. Nejčastěji se setkáme s antidepresivy, která jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI). Velmi známé vedlejší účinky jsou nevolnost, zácpa, ospalost a sexuální dysfunkce. Výběr antidepresiv se řídí reakcí pacienta, profilem nežádoucích účinků a potřebou sekundárních terapeutických účinků na vlastnosti, jako je úzkost, obsedantní chování příp. i poruchy spánku [40].

### **6.3.5 Anxiolytika**

Tyto látky tiší nervový systém a zmírňují úzkost, lze je použít k léčbě úzkosti, která je častým symptomem HCh. Nejčastější anxiolytika jsou benzodiazepiny a barbituráty. Vedlejší účinky zahrnují ospalost, závratě, ataxii a poruchy paměti [41].

### **6.3.6 Hypnotika**

Používání těchto léků navozuje spánek, tudíž se používají k léčbě nespavosti, která bývá příznakem HCh. Mezi hypnotika řadíme benzodiazepiny a zolpidem. Mají stejné vedlejší účinky jako anxiolytika, ospalost, závratě, ataxie a poruchy paměti [42].

### **6.3.7 Antipsychotika**

U antipsychotik dochází k ovlivnění dopaminergního systému v mozku. Díky tomu se používají k léčbě psychózy a agresivity, které se mohou u pacientů s HCh vyskytovat v pokročilém stádiu. Nejvíce se používají haloperidol, olanzapin a risperidon. Vedlejší příznaky antipsychotik jsou tardivní dyskinezie (mimovolní pohyby), extrapyramidové symptomy (např. třes, ztuhlost), deprese a úzkost [43].

Farmakologická léčba pouze pomáhá pacientovi s mírněním příznaků onemocnění.

### **6.4 Chirurgická léčba**

Chirurgický zákrok se u pacientů s HCh používá pro zmírnění příznaků a zlepšení kvality života. Tento typ terapie je považován za poslední možnost a je indikován pouze u pacientů, kteří neprojevili reakci na medikamentózní léčbu, a u kterých je symptomy silně snížená kvalita života. Je důležité pečlivě zvážit všechna rizika a přínosy, pokud pacient o chirurgickém zákroku uvažuje. Měla by proběhnout také konzultace s neurologem a dalšími specialisty, aby byl pacient informován o všech možnostech léčby, příp. i následcích chirurgického zákroku.

Nejčastějším typem chirurgické léčby je hluboká mozková stimulace, při které proběhne implantace elektrod do mozku pacienta. Tyto elektrody jsou připojené ke stimulátoru, který je umístěný pod kůží na hrudi pacienta. Elektrody poté vysílají elektrické impulsy do oblasti mozku ovládající pohyb a chování. Hluboká mozková stimulace (DBS) bývá účinná při zmírnění choreických pohybů, svalové ztuhlosti a poruch koordinace u pacientů s HCh, není ovšem vhodný pro všechny pacienty s HCh [44].

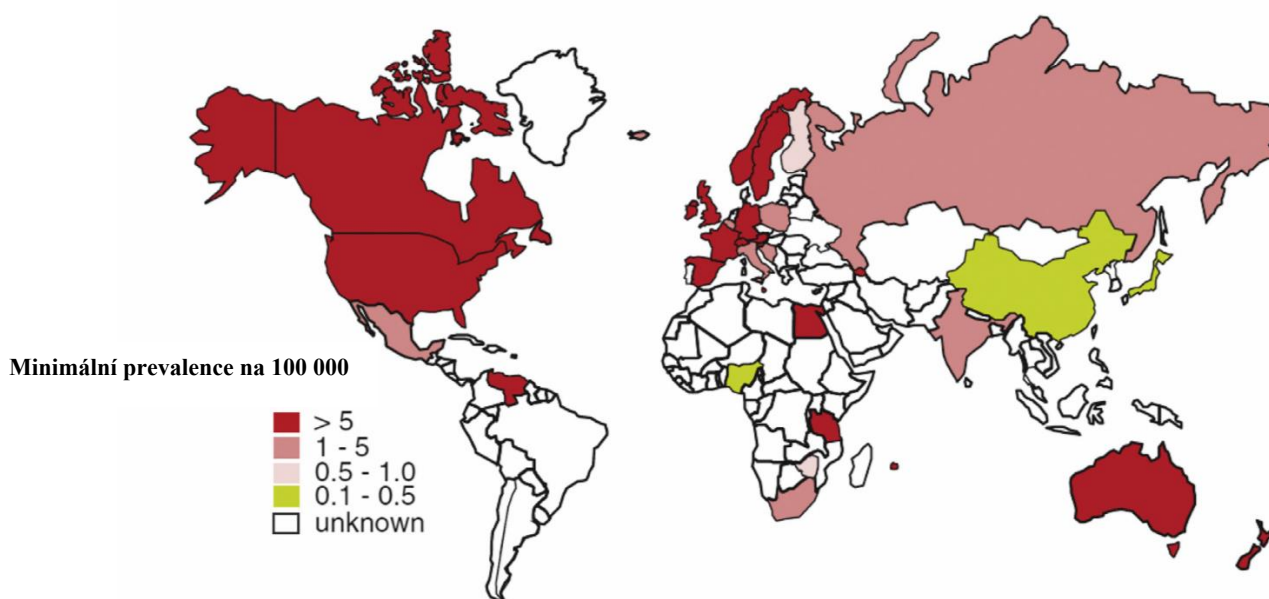
## 7 KAZUISTIKA, STATISTICKÉ HLEDISKO

### 7.1 Výskyt onemocnění

HCh se zabývalo 8 studií, přičemž dvě studie zkoumaly populace ze Severní Ameriky, dvě studie sledovaly populaci z Asie, jedna studie populaci z Austrálie a tři studie populaci z Evropy. Všechny studie využívaly lékařské nebo klinické záznamy, administrativní databáze nebo průzkumy lékařů k odhadu incidence v rámci geografických hranic. Z výsledků jednotlivých studií byl odhalen nižší výskyt HCh v Asii ve srovnání s Evropou, Severní Amerikou a Austrálií, což by mohlo být způsobeno i nižším selektivním záchytem pacientů s tímto onemocněním.

V Asii se incidence pohybovala od 0,046 do 0,16 na 100 000 za rok, na rozdíl od incidence v Evropě, Severní Americe a Austrálii kde se pohybovala v rozmezí 0,11-0,8 na 100 000 za rok [45].

Celková prevalence HCh byla 4,88 na 100 000. Po provedení subanalýzy bylo zjištěno, že prevalence HCh podle kontinentů byla výrazně vyšší v Evropě (6,37 na 100 000) a v Severní Americe (8,87 na 100 000) než v Africe (0,25 na 100 000). Ve východní Asii je prevalence výrazně nižší (0,41 na 100 000) než v Evropě a Severní Americe, viz Obr. 8 [46].



Obr. 8: Globální prevalence HCh, upraveno podle: Zdroj obrázků [7]

V zemích Evropy a Ameriky se výskyt HCh odhaduje na přibližně 5-10/100 000 obyvatel. HCh se vyskytuje častěji v zemích, kam směřovala migrace z Evropy. Vzácněji najdeme HCh i v Japonsku a jiných zemích Dálného východu či v Africe.

První příznaky nastupují mezi 35.-50. rokem života bez ohledu na pohlaví. Průměrná doba přežití s HCh je 15-20 let. V případě, že se HCh zdělila od otce, je vyšší pravděpodobnost, že se nemoc u potomka projeví v mladším věku než u rodiče.

Vzácnější formou je juvenilní HCh, která se manifestuje ještě před dosažení 20. roku života u přibližně 5 % případů. Do kategorie vzácnějších forem patří i HCh s pozdní manifestací, při které se příznaky začnou objevovat až kolem 60. roku života, tato forma se vyskytuje asi u 5 % pacientů s HCh [21].

## **7.2 Kazuistika**

Představíme si případ muže ve věku 59 let, u kterého se přibližně 5 let rozvíjely psychiatrické příznaky (podrážděnost, koprolálie). Byl původně podezřelý z OCD, ale postupně se u něj rozvíjely i mimovolní pohyby. Pacient dříve utrpěl úraz levé ruky, který vedl k několika operacím. První psychiatrická léčba nebyla účinná a další medikace také příliš nepomohla. Při hospitalizaci byly vyloučeny jak Tourettův syndrom, tak i OCD. Během hospitalizace proběhla dvakrát neurologická konzultace. Poprvé byla doporučena magnetická rezonance (MR) mozku, která ukázala nespecifické tečkovité hyperintenzity bílé hmoty obou hemisfér, pravděpodobně poischemického a degenerativního původu. Nález nesvědčil pro frontotemporální demenci.

V té době nebyla zvažována Huntingtonova nemoc (HCh), takže radiolog se nezaměřil na specifické oblasti spojené s HCh, jako je atrofie striatálních oblastí. Rodinná anamnéza ukázala, že jeho matka trpěla Huntingtonovou chorobou, což potvrdil jeho bratr. Po doplnění rodinné anamnézy byl pacient odeslán na další neurologické vyšetření. Psychologické testy ukázaly kognitivní deficity připomínající HCh. Po potvrzení rodinné anamnézy bylo podezření na HCh, což genetické testy později potvrdily. Bylo doporučeno genetické testování a objednání do specializované ambulance. Tyto kroky byly následně provedeny. Pacient byl

propuštěn bez psychiatrické medikace, která nebyla indikována. Genetické testy potvrdily HCh, a pacient nyní dochází na pravidelné kontroly do specializované neurologické ambulance [47].

## 8 ONEMOCNĚNÍ A RODINNÝ KONTEXT

HCh má nepříznivý dopad na úroveň kvality života celé rodiny, která je vždy konfrontována s touto chorobou a také s genetickým rizikem řady příslušníků. Velmi se to dotkne i partnera nemocného HCh, který řeší řadu problémů, např. ztráta volného času, bezpečného zázemí, nižší socioekonomický stav a roli pečovatele, která zabírá většinu času atd. Mezi závažné problémy patří i genetické riziko přenosu HCh na potomky a vlastní charakter příznaků nemoci. Tyto příznaky často negativně ovlivňují psychiku partnera. Při HCh dochází ke změnám chování jako je, např. dopouštění se násilí na partnerech (chorobná žárlivost, sexuálně motivované násilnické chování) nebo násilí na dětech. Děti v rodinách s HCh chápou vzniknou situaci s následky velmi těžko (proč je agresivní, vědí, že se chová rodič jinak). Nelze ovšem generalizovat důsledky takovýchto dlouhodobých stavů pro vývoj dítěte, ačkoli mají velký dopad na fungování celé rodiny.

V průběhu společného života s partnerem, který trpí HCh je zdravý partner pod vlivem dlouhodobé stresové situace, což může vést k rozvoji těžké deprese, úzkostí až panických poruch, negativistickému chování a výbuchům agresivity vůči nemocnému atd. Většinou bývá téma HCh v rodině tabu a nesmí se o něm mluvit na veřejnosti ani v kruhu širší rodiny. Osoby v riziku, i partneři, svůj stav popisují jako “permanentní smutek”. V častých případech je i u partnera potřeba léčebně zasáhnout.

Po celém světě vznikají organizace, které pomáhají a podporují rodiny zasažené HCh. Jedna z organizací je, např. *Mezinárodní huntingtonská asociace* (International Huntington Association). V České republice od roku 1991 existuje *Společnost pro pomoc při Huntingtonově chorobě*, jejíž hlavním cílem je všestranná podpora a pomoc pacientům a jejich rodinám. Tyto organizace také zlepšují informovanost rodin, odborníků a veřejnosti, čímž dochází ke zlepšení péče o pacienty a rodiny.

S postupující HCh se pro pacienta stává hlavním problémem praktické fungování a v některých případech je potřeba pacienta přesunout do zařízení se speciální péčí. Pacienti s HCh mají specifické potřeby, co se týče zdravotnického personálu, který se o ně stará. Personál by měl být patřičně vyškolen, jak zacházet s těmito pacienty. Je hlavně doporučována konzistentnost, jelikož tyto pacienti nereagují dobře na změnu [48].

Pacienti s pokročilou HCh potřebují podporu v každodenních činnostech. Komunikace s těmito pacienty může být velmi limitovaná, častá je také němota, která přerůstá ve frustraci



z nemožnosti mluvit. S tím, jak HCh pokračuje, je později velmi obtížné poskytovat péči doma. Pečovat o někoho s pokročilou HCh doma je velmi náročné a vyčerpávající, pečovateli by měla být nabídnuta podpora. Pro mnoho lidí je ale nejlepší možností pečovatelský domov, kde je personálu poskytnuté vzdělání a podpora pro porozumění složitosti péče o pacienta s HCh. V období, které pacient tráví v pečovatelském domě, může být vnímáno jako oddechové období pro rodinu. Čas strávený v pečovatelském domově, je pro pacienta i jeho rodinu užitečným způsobem, jak se seznámit s personálem, a tím se může později usnadnit přechod na trvalý pobyt v domově. Hlavním cílem je vyvarovat se nebo snížit rozrušení, které je způsobeno přímým přesunem do zcela nového prostředí. Je možné zapojit i paliativní péči vedle péče, která je směřovaná na HCh, což je při zvládnutí HCh velmi užitečné.

S tím, jak postupují kognitivní poruchy pacienta s HCh, dochází téměř vždy ke ztrátě pacienta rozhodovat o své vlastní péči. To je důvod, proč se s pacientem řeší potenciálně problematické otázky již na počátku onemocnění, dokud k tomu stále mají kognitivní kapacitu.

Pacienti s HCh většinou viděli progresi onemocnění u ostatních členů rodiny, vznesení dotazu na péči v závěru života je tedy nepřekvapí. Mezi témata, která se objevují patří např.:

1. Pokročilá rozhodnutí o odmítnutí léčby: umožňují jednotlivcům rozhodovat o své péči předem. Pacient má jistotu, že jeho přání budou splněna, i když již nebude schopen rozhodovat nebo komunikovat. Pacient tak zbavuje příbuzné odpovědnosti za rozhodování.
2. Plná moc: umožňuje jedinci zvolit někoho jiného, kdo bude jeho jménem rozhodovat.
3. Enterální výživa: většinou prostřednictvím perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG). Vhodná u pacientů, kteří si nejsou schopni udržet dostatečnou výživu a tělesnou hmotnost.
4. Použití intravenózních tekutin nebo antibiotik u jedince v konečném stádiu onemocnění.

Nejčastější příčiny úmrtí u osob s HCh jsou bronchopneumonie a srdeční onemocnění, s úmrtností také souvisí dušení, podvýživa a chronické kožní vředy. Pouze malé množství pacientů požaduje informace o asistované sebevraždě [49].

## ZÁVĚR

Tato bakalářská práce se zaměřuje na přehled Huntingtonovy choroby z hlediska její neuropatologie, symptomatologie a dopadů na pacienta. Huntingtonova choroba, geneticky podmíněné neurodegenerativní onemocnění, je charakterizována progresivní ztrátou neuronů, zejména v tzv. vrstvě *striatum*, což způsobuje strukturální změny mozku a řadu klinických příznaků. Mezi hlavní projevy onemocnění patří motorické dysfunkce, kognitivní pokles a psychiatrické problémy, které výrazně snižují kvalitu života pacientů.

Neuropatologicky je Huntingtonova choroba definována degenerací středně ostnatých neuronů ve *striatum* a ztenčením mozkové kůry. U některých onemocnění se symptomy mohou objevit až deset let předtím, než se onemocnění plně projeví. To ztěžuje včasnou diagnózu a léčbu, protože v rané fázi onemocnění nemusí být žádné zjevné příznaky. Moderní zobrazovací techniky však umožňují sledovat tyto změny ještě před nástupem onemocnění a přispívají tak k lepšímu pochopení patogeneze onemocnění.

Klinicky se onemocnění projevuje širokým spektrem příznaků, které zahrnují mimovolní nekoordinované pohyby, kognitivní deterioraci a psychiatrické poruchy, jako jsou deprese, úzkost a impulzivní chování. Tyto příznaky se mohou objevovat postupně a zhoršují se s progresí nemoci. Zásadní jsou také méně známé symptomy, jako je úbytek hmotnosti, poruchy spánku a autonomního nervového systému, které mohou být pro pacienta značně invazivní a komplikovat péči.

Ucelený souhrn bakalářské práce nabízí přehled multidisciplinárního přístupu k léčbě, který by měl zahrnovat nejen farmakologickou léčbu, ale také rehabilitaci, psychologickou podporu a péči o celkovou kvalitu života pacienta, stejně tak i informovanost a poučení rodiny a příbuzných pacienta. Navíc je nutné posílit osvětu a genetické poradenství, které mohou pomoci rodinám postiženým Huntingtonovou chorobou připravit se na budoucí progresi tohoto dosud nevléčitelného onemocnění.

V závěru je třeba zdůraznit, že výzkum Huntingtonovy choroby i nadále pokračuje s cílem najít účinnější léčebné metody a zpomalit progresi onemocnění. Výsledky studií mohou přinést nové perspektivy a naděje k léčbě této závažné choroby, a tím zlepšit prognózu pacientů.

## ZDROJE

- [1] Wexler A, Wild EJ, Tabrizi SJ. George Huntington: a legacy of inquiry, empathy and hope. *Brain*. 2016; **139**(Pt 8): 2326-2333. doi:10.1093/brain/aww165.
- [2] Finkbeiner S. Huntington's Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011; **3**(6): a007476. Published 2011 Jun 1. doi:10.1101/cshperspect.a007476.
- [3] Penney JB, Young AB, Shoulson I, Starosta-Rubenstein S, Snodgrass R, Sanchez-Ramos J, Ramos-Arroyo M, Gomez F, Penchaszadeh G, Alvir J, Esteves J, DeQuiroz I, Marsol N, Moreno H, Conneally M, Bonilla E, Wexler NS. Huntington's disease in Venezuela: 7 years of follow-up on symptomatic and asymptomatic individuals. *Mov Disord*. 1990; **5**(2): 93-99. doi:10.1002/mds.870050202.
- [4] Cubo E. Huntington disease: a journey through history. *Neurosciences and History*. 2016; 4: 160-163.
- [5] Finkbeiner S. Huntington's Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011; **3**(6): a007476. Published 2011 Jun 1. doi:10.1101/cshperspect.a007476.
- [6] Snustad PD, Simmons MJ, Relichová J. Genetika. Druhé aktualizované vydání. Brno: Masarykova univerzita, 2017; 168-169 ISBN 9788021086135.
- [7] Neo SH, Tang BL. Sirtuins as Modifiers of Huntington's Disease (HD) *Pathology. Prog Mol Biol Transl Sci*. 2018; 154: 105-145. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.11.013.
- [8] Myers RH. Huntington's Disease Genetics. *The Journal of the American Society for Experimental Neuro Therapeutics*. 2004; 1: 255-262. doi:10.1602/neurorx.1.2.255.
- [9] Wexler A. Stigma, history, and Huntington's disease. *Lancet*. 2010;**376**(9734):18-19. doi:10.1016/s0140-6736(10)60957-9.
- [10] Zheng Z, Diamond MI. Huntington disease and the huntingtin protein. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2012; 107: 189-214. doi:10.1016/B978-0-12-385883-2.00010-2.
- [11] Tang C, Feigin A. Monitoring Huntington's disease progression through preclinical and early stages. *Neurodegener Dis Manag*. 2012; **2**(4): 421-435. doi:10.2217/nmt.12.34.
- [12] Novak MJ, Seunarine KK, Gibbard CR, McColgan P, Draganski B, Friston K, Clark CA, Tabrizi SJ. Basal ganglia-cortical structural connectivity in Huntington's disease. *Hum Brain Mapp*. 2015; **36**(5): 1728-1740. doi:10.1002/hbm.22733.

- [13] Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 40. Published 2010 Dec 20. doi:10.1186/1750-1172-5-40.
- [14] Saudou F, Humbert S. The Biology of Huntingtin. *Neuron.* 2016; **89**(5): 910-926. doi: 10.1016/j.neuron. 2016.02.003.
- [15] Bardile CF, Radulescu CI, Pouladi MA. Oligodendrocyte pathology in Huntington's disease: from mechanism to therapeutics. *Trends in Molecular Medicine.* 2023; 29: 802-816.
- [16] Graybiel AM. The basal ganglia. *Curr Biol.* 2000; **10**(14): R509-R511. doi:10.1016/s0960-9822(00)00593-5
- [17] Reiner A, Dragatsis I, Dietrich P. Genetics and neuropathology of Huntington's disease. *Int Rev Neurobiol.* 2011; 98:325-372. doi:10.1016/B978-0-12-381328-2.00014-6.
- [18] Buren C, Tu G, Parsons MP, Sepers MD, Raymond LA. Influence of cortical synaptic input on striatal neuronal dendritic arborization and sensitivity to excitotoxicity in corticostriatal coculture. *J Neurophysiol.* 2016; **116**(2): 380-390. doi:10.1152/jn.00933.2015.
- [19] Gubert C, Renoir T, Hannan AJ. Why Woody got the blues: The neurobiology of depression in Huntington's disease. *Neurobiol Dis.* 2020; 142:104958. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104958.
- [20] Paulsen JS. Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011; **11**(5): 474-483. doi:10.1007/s11910-011-0215-x.
- [21] Roth J. Huntingtonova nemoc. *Česk Slov Neurol N* 2010; **73/106**(2): 107–123. <https://www.csnn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2010-2/huntingtonova-nemoc-33804>.
- [22] Hartelius L, Jonsson M, Rickeberg A, Laakso K. Communication and Huntington's disease: qualitative interviews and focus groups with persons with Huntington's disease, family members, and carers. *Int J Lang Commun Disord.* 2010; **45**(3) :381-393. doi:10.3109/13682820903105145.
- [23] Baake V, Reijntjes RHAM, Dumas EM, Thompson JC; REGISTRY Investigators of the European Huntington's Disease Network, Roos RAC. Cognitive decline in Huntington's disease expansion gene carriers. *Cortex.* 2017; 95: 51-62. doi: 10.1016/j.cortex.2017.07.017.

- [24] Fusilli C, Mazza SMT, Consoli F, De Luca A, Barbagallo G, Ciammola A, Gatto EM, Cesarini M, Etcheverry JL, Parisi V, Al-Oraimi M, Al-Harrasi S, Al-Salmi O, Marano M, Vonsattel J-PG, Sabatini U, Landwehrmeyer GB, Squitieri F. Biological and clinical manifestations of juvenile Huntington's disease: a retrospective analysis. *Lancet Neurol* 2018; 17: 986–93.
- [25] Roth J. Juvenilní forma Huntingtonovy nemoci. *Neurologie pro praxi* 2012; **13**(3): 131-134.
- [26] Yu SY, Gough S, Niyibizi A, Sheikh M. Juvenile Huntington's Disease: A Case Report and a Review of Diagnostic Challenges. *Cureus*. 2023; **15**(6): e40637. Published 2023 Jun 19. doi:10.7759/cureus.40637.
- [27] Volpi E, Terenzi F, Bagnoli S, Latorraca S, Nacmias B, Sorbi S, Piacentini S, Ferrari C. Late-onset Huntington disease: An Italian cohort. *J Clin Neurosci*. 2021; 86: 58-63. doi: 10.1016/j.jocn.2020.12.025.
- [28] Myers RH. Huntington's disease genetics. *NeuroRx*. 2004; **1**(2) :255-262. doi:10.1602/neurorx.1.2.255.
- [29] International Huntington Association and the World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *J Med Genet*. 1994; **31**(7): 555-559. doi:10.1136/jmg.31.7.555.
- [30] Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2022; **22**(1): 32-41. doi:10.1136/practneurol-2021-003074.
- [31] Klitzman R, Thorne D, Williamson J, Marder K. The roles of family members, health care workers, and others in decision-making processes about genetic testing among individuals at risk for Huntington disease. *Genet Med*. 2007; **9**(6): 358-371. doi: 10.1097/GIM.0b013e3180653c5a.
- [32] Killoran A., Biglan K. M. Therapeutics in Huntington's disease. *Current Treatment Options in Neurology* 2012; 14: 137-149. doi: 10.1007/s11940-012-0165-x.
- [33] Dash D, Mestre TA. Therapeutic Update on Huntington's Disease: Symptomatic Treatments and Emerging Disease-Modifying Therapies. *Neurotherapeutics*. 2020; **17**(4) :1645-1659. doi:10.1007/s13311-020-00891-w.

- [34] Wyant KJ, Ridder AJ, Dayalu P. Huntington's Disease-Update on Treatments. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017; **17**(4): 33. doi:10.1007/s11910-017-0739-9.
- [35] Ferguson MW, Kennedy CJ, Palpagama TH, Waldvogel HJ, Faull RLM, Kwakowsky A. Current and Possible Future Therapeutic Options for Huntington's Disease. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2022; 14: 11795735221092517. Published 2022 May 21. doi:10.1177/11795735221092517.
- [36] Frank S. Treatment of Huntington's disease. *Neurotherapeutics.* 2014; **11**(1): 153-160. doi:10.1007/s13311-013-0244-z.
- [37] Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; **69**(7): 1485-1496. doi:10.1007/s00228-013-1499-3.
- [38] Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J.* 2013; **13**(2): 214-223. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3684331/pdf/i1524-5012-13-2-214.pdf>.
- [39] Videnovic A. Treatment of huntington disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2013; **15**(4): 424-438. doi:10.1007/s11940-013-0219-8.
- [40] Saft C, Burgunder JM, Dose M, Jung HH, Katzenschlager R, Priller J, Nguyen HP, Reetz K, Reilmann R, Seppi K, Landwehrmeyer GB. Symptomatic treatment options for Huntington's disease (guidelines of the German Neurological Society). *Neurol Res Pract.* 2023; **5**(1): 61. Published 2023 Nov 16. doi:10.1186/s42466-023-00285-1.
- [41] Nemeroff CB. Anxiolytics: past, present, and future agents. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64 Suppl 3: 3-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12662127/>.
- [42] Vermeeren A, Coenen AM. Effects of the use of hypnotics on cognition. *Prog Brain Res.* 2011; 190: 89-103. doi:10.1016/B978-0-444-53817-8.00005-0.
- [43] Dhingra H, Gaidhane SA. Huntington's Disease: Understanding Its Novel Drugs and Treatments. *Cureus.* 2023; **15**(10): e47526. Published 2023 Oct 23. doi:10.7759/cureus.47526.
- [44] Wojtecki L, Groiss SJ, Hartmann CJ, Elben S, Omlor S, Schnitzler A, Vesper J. Deep Brain Stimulation in Huntington's Disease-Preliminary Evidence on Pathophysiology, Efficacy and Safety. *Brain Sci.* 2016; **6**(3): 38. Published 2016 Aug 30. doi:10.3390/brainsci6030038.

- [45] Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2012; **27**(9): 1083-1091. doi:10.1002/mds.25075.
- [46] Medina A, Mahjoub Y, Shaver L, Pringsheim T. Prevalence and Incidence of Huntington's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord.* 2022; **37**(12): 2327-2335. doi:10.1002/mds.29228.
- [47] Hojgrová M, Víchová M, Ustohal L, Mayerová M. Kazuistika pacienta s Huntingtonovou chorobou. *Psychiatrie pro praxi* 2017; **18**(1): 38-41. <https://www.psychiatriepropraxi.cz/pdfs/psy/2017/01/08.pdf>.
- [48] Dawson S, Kristjanson LJ, Toye CM, Flett P. Living with Huntington's disease: need for supportive care. *Nurs Health Sci.* 2004; **6**(2): 123-130. doi:10.1111/j.1442-2018.2004.00183.x.
- [49] Novak MJ, Tabrizi SJ. Huntington's disease: clinical presentation and treatment. *Int Rev Neurobiol.* 2011; **98**: 297-323. doi:10.1016/B978-0-12-381328-2.00013-4.
- [50] Craufurd D, MacLeod R, Frontali M, Quarrell O, Bijlsma EK, Davis M, Hjermand LE, Lahiri N, Mandich P, Martinez A, Tibben A, Roos RA. Diagnostic genetic testing for Huntington's disease. *Pract Neurol.* 2015; **15**(1): 80-84. doi:10.1136/practneurol-2013-000790.
- [51] Van de Roovaart HJ, Nguyen N, Veenstra TD. Huntington's Disease Drug Development: A Phase 3 Pipeline Analysis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; **16**(11): 1513. Published 2023 Oct 24. doi:10.3390/ph16111513.
- [52] Ferguson MW, Kennedy CJ, Palpagama TH, Waldvogel HJ, Faull RLM, Kwakowsky A. Current and Possible Future Therapeutic Options for Huntington's Disease. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2022; **14**: 11795735221092517. Published 2022 May 21. doi:10.1177/11795735221092517.
- [53] Uversky VN. Intrinsically disordered proteins from A to Z. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011; **43**(8):1090-1103. doi:10.1016/j.biocel.2011.04.001.
- [54] Linkos.cz. Incidence. Česká onkologická společnost ČLS JEP. <https://www.linkos.cz/slovnicek/incidence/>.

## ZDROJE OBRÁZKŮ

- [1] Wexler A, Wild EJ, Tabrizi SJ. George Huntington: a legacy of inquiry, empathy and hope. *Brain*. 2016; **139**(Pt 8): 2326-2333. doi:10.1093/brain/aww165.
- [2] Craufurd D, MacLeod R, Frontali M, et al. Diagnostic genetic testing for Huntington's disease. *Pract Neurol*. 2015; **15**(1): 80-84. doi:10.1136/practneurol-2013-000790.
- [3] Reiner A, Dragatsis I, Dietrich P. Genetics and neuropathology of Huntington's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2011; 98: 325-372. doi:10.1016/B978-0-12-381328-2.00014-6.
- [4] Roth J. Huntingtonova nemoc. *Česk Slov Neurol N* 2010; **73/106**(2): 107–123. <https://www.csmn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2010-2/huntingtonova-nemoc-33804>.
- [5] Logopedie Vendy. (2024). Mluvící podložka s klipem A5. <https://www.logopedie-vendy.cz/mluvici-podlozka-s-klipem-a5>.
- [6] Mestre TA, Shannon K. Huntington disease care: From the past to the present, to the future. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017; 44: 114-118. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.08.009.
- [7] Parsons MP, Raymond LA. Huntington disease. *Neurobiology of Brain Disorders* 2023; 17: 275-292. doi.org/10.1016/B978-0-323-85654-6.00042-3.