

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Denisa Charvátová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Vrozené vývojové vady se zaměřením na nervovou soustavu
Bakalářská práce

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Denisa Charvátová**
Osobní číslo: **C20358**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Vrozené vývojové vady se zaměřením na nervovou soustavu**
Téma práce anglicky: **Congenital Malformations With A Focus On The Nervous System**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracujte literární rešerši o vrozených vývojových vadách se zaměřením na nervovou soustavu.
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 vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Martina Špryncová, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd
Konzultant bakalářské práce: **Mgr. Lucie Stříbrná, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd
Datum zadání bakalářské práce: **23. prosince 2022**
Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

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

LS.

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

V Pardubicích dne 28. února 2023

Prohlašuji:

Práci s názvem Vrozené vývojové vady se zaměřením na nervovou soustavu 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 18. 6. 2024

Denisa Charvátová

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych ráda poděkovala vedoucí mé práce Ing. Martině Špryncové, Ph.D. a konzultantce Mgr. Lucii Stříbrné, Ph.D. za jejich cenné rady, čas a milý přístup, který mi věnovaly a dopomohly dovést mou práci ke zdárnému konci.

V neposlední řadě bych ráda poděkovala mé rodině za trpělivost a podporu během studia.

ANOTACE

Bakalářská práce se věnuje vrozeným vývojovým vadám nervové soustavy. Nejprve popisuje příčiny vzniku a vývoj vrozených vad, dále prenatální vývoj nervové soustavy člověka, konkrétní příklady malformací, statistiky výskytu, a nakonec zobrazovací metody, kterými lze tyto vady diagnostikovat.

KLÍČOVÁ SLOVA

Vrozené vývojové vady, deformace, centrální nervový systém, malformace

TITLE

Congenital developmental defects with a focus on the nervous system

ANNOTATION

The bachelor's thesis is devoted to congenital developmental defects of the nervous system. First, it describes the causes and development of birth defects, then the prenatal development of the human nervous system, specific examples of malformations, statistics of occurrence, and finally the imaging methods that can be used to diagnose these defects.

KEYWORDS

Congenital development defects, deformations, central nervous system, malformations

OBSAH

ÚVOD	14
1 TERMÍN „VROZENÉ VÝVOJOVÉ VADY“ A ZÁKLADNÍ POJMY	15
2 PŘÍČINY VZNIKU VROZENÝCH VÝVOJOVÝCH VAD	17
3 PRENATÁLNÍ VÝVOJ NERVOVÉ SOUSTAVY ČLOVĚKA.....	18
3.1 Gastrulace	18
3.2 Neurulace	19
3.3 Děje po skončení neurulace	21
3.1 Organogeneze	21
4 VROZENÉ VÝVOJOVÉ VADY NERVOVÉ SOUSTAVY	23
4.1 Rozštěpové vady neurální trubice.....	23
4.1.2 Anencefalie	24
4.1.3 Encefalokéla.....	24
4.1.4 Spina bifida.....	25
4.1.5 Kraniorachischíza	26
4.1.6 Další rozštěpové vady neurální trubice.....	26
4.2 Malformace spojené s hydrocefalem	27
4.2.1 Chiariho malformace (Arnold – Chiariho malformace)	27
4.2.2 Dandy-Walkerův syndrom (Dandy Walkerova malformace).....	29
4.3 Vybrané genetické choroby postihující nervovou soustavu	30
4.3.1 Bilaterální periventrikulární nodulární heterotopie	30
4.3.2 Miller-Diekerův syndrom	31
4.3.3 Syndrom Walker-Warburgové.....	32
4.3.4 Joubertův syndrom.....	33
5 STATISTIKA VÝSKYTU VROZENÝCH VÝVOJOVÝCH VAD NERVOVÉ SOUSTAVY	34
6 ZOBRAZOVACÍ METODY V NEUROLOGII	37
6.1 Metody zobrazující strukturu.....	37
6.1.1 Radiografie.....	37
6.1.2 Výpočetní Tomografie (CT)	37
6.1.3 Magnetická rezonance (MRI)	38

6.1.4	Ultrasonografie	38
6.1.5	Angiografie	39
6.2	Metody zobrazující funkci	39
6.2.1	Funkční magnetická rezonance (fMRI)	39
6.2.2	Magneticko-rezonanční spektroskopie (MRS)	39
6.2.3	Elektroencefalografie (EEG)	40
6.2.4	Pozitronová emisní tomografie (PET)	40
6.2.5	Jednofotonová emisní tomografie (SPECT)	41
7	LÉČBA VROZENÝCH VÝVOJOVÝCH VAD NERVOVÉ SOUSTAVY	42
7.1	Prenatální léčba	42
7.2	Postnatální léčba	42
8	ZÁVĚR	43
9	CITOVANÁ LITERATURA	44

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obr. 1: Neurulace.....	21
Obr. 2: Vývoj plodu.....	22
Obr. 3: Schematické znázornění několika defektů neurální trubice	23
Obr. 4: Obrázek vlevo znázorňuje MRI mozku pacienta bez Chiariho malformace – neklesají cerebelární mandle (bílé šipky) pod úroveň foramen magnum (žlutá čára). U osoby s Chiariho malforací typu I (vpravo).....	29
Obr. 5: Snímky mozku získané pomocí magnetické rezonance ukazující porovnání mezi mozkiem kojenců bez lissencefalie(A) a Miller-Diekerovým syndromem (B).....	31
Obr. 6: Čelní pohled na pacienta ve věku 27 měsíců se syndromem Walker- Warburgové. Obrázek vpravo naznačuje zadní posunutí mozkového kmene a mozečku a malé asymetrické čtvrté komory.....	32
Obr. 7: Molární zub u pacienta s Joubertovým syndromem.....	33
Graf 1: Počet živě narozených dětí s vrozenou vadou, chlapci, dívky	34
Graf 2: Vrozené vady nervové soustavy na 10 000 živě narozených.....	35
Graf 3: Výskyt anencefalie, spina bifida, a encefalokély mezi živě narozenými dětmi, ČR, 2000–2015, na 10 000 živě narozených.....	35
Graf 4: Struktura vrozených vad u živě narozených chlapců, v roce 2015	36
Graf 5: Struktura vrozených vad u živě narozených dívek, v roce 2015.....	36

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ABR – Absorption, Brain and Retina

BPNH – Bilaterální periventrikulární nodulární heterotopie

CRK – C-src tyrosine kinase substrate

DNA – Deoxyribonucleic acid – deoxyribonukleová kyselina

DWS – Dandy-Walkerův syndrom

JS – Joubertův syndrom

MDS – Miller-Diekerův syndrom

MRI – magnetická rezonance

MYOIC – myosin IC

PAFAH1B1 – gen kódující protein známý jako platelet-activating factor acetylhydrolase 1b,
regulatory subunit 1

PNS – periferní nervový systém

VVV – vrozené vývojové vady

WWS – Walker-Warburg syndrom

YWHAE – gen kódující protein zvaný tyrozin 3-monooxygenáza/tryptofan 5-monooxygenáza
aktivující kinázu epsilon (Vokurka et al., 2015).

TERMINOLOGIE

Bilaterální – oboustranný

Dysgeneze – porušený vývoj

Dysrafie – porucha uzavírání medulární ploténky, což je proces, při kterém se tvoří mícha a mozek

Epileptogenní – vyvolávající epileptický záchvat

Falx cerebri – duplikace *dura mater* ve tvaru srpku

Frontální – čelní

Gestace – těhotenství, gravidita

Heterotopie – výskyt na jiném místě, než je standardní

Chromozóm – nositel genetické informace

Iktální – záchvatový

Interiktální – mezizáchvatový

Kalkarinní štěrbina – označení pro anatomickou strukturu v mozku, konkrétně pro prohlubeň nazvanou kalkarinní *fisura*

Latentně – skrytě

Léze – poškození

Lumen – vnitřní dutina nebo kanál v těle

Morfogeneze – vývoj tvarů organismu a jeho částí

Nodulární – uzlovitý

Okcipitální – týlní (zadní část hlavy)

Organogeneze – proces tvorby orgánů během embryonálního vývoje

Parietální – temenní část hlavy

Periventrikulární – v okolí komory (mozkové, srdeční)

Susceptibilita – sklon k určitému onemocnění

Sylvická štěrbina – hluboký záhyb v mozku, který odděluje čelní a spánkový lalok mozku

Teratogeny – vnější faktory, které mohou způsobit VVV

vitium – vada (Vokurka et al., 2015).

ÚVOD

Vrozené vývojové vady nervové soustavy zahrnují širokou škálu poruch, které výrazně ovlivňují vývoj a funkci mozku a míchy od embryonálního období až po ukončení organogeneze. Tyto vady často souvisí s abnormalitami neurální trubice, mozkových a míšních defektů a dalšími neurologickými anomáliemi, které mají významný dopad na život postižených jedinců i jejich rodin.

Předložená bakalářská práce se zaměřuje na přehled různých typů vrozených vývojových vad nervové soustavy, včetně jejich příčin, diagnostických postupů a současných terapeutických přístupů. Zvláštní pozornost je věnována významným vadám jako je *anencefalie*, *spina bifida*, *hydrocefalus* a dalším.

Cílem této práce je poskytnout komplexní přehled této problematiky, který může sloužit jako základ pro snadnější porozumění, diagnostiku a léčbu vrozených vývojových vad nervové soustavy v moderní medicínské praxi.

1 TERMÍN „VROZENÉ VÝVOJOVÉ VADY“

A ZÁKLADNÍ POJMY

Termín "vrozený" zahrnuje zdravotní anomálie, které se vyvinuly již před narozením dítěte, v důsledku nesprávného procesu tvorby jednotlivých struktur a orgánů (morfogeneze a organogeneze). Tyto poruchy jsou přítomny od narození, často se projevují skrytě a mohou se vyskytovat u všech různých lidských populací (Trávník a Čech, 1995).

Vrozená vývojová vada (VVV), která se projevuje narušením struktury a funkce orgánů, může vzniknout v důsledku poruchy ontogenetického vývoje způsobené genetickými faktory, vlivem vnějšího prostředí nebo kombinací obou (Paseková, 2015). Závažnost této vady může kolísat od nepatrných kosmetických vad až po extrémně závažné situace, které mohou způsobit úmrtí buď ještě před narozením, nebo brzy po narození. Mimo termín „vrozená vývojová vada“ (VVV) se také používají cizojazyčné pojmy, jako jsou malformace, deformita, mutilace, defekt, anomálie nebo *vitium* (Matějková, 2017).

Deformace znamená neobvyklou nebo neúplnou formu nebo strukturu orgánu nebo tkáně v důsledku narušeného ontogenetického vývoje. Deformace se může projevovat různými způsoby, včetně změn ve tvaru, velikosti nebo uspořádání postižené části těla.

Anomálie je menší odchylka, která není řazena do fyziologického rozmezí. Následky však mohou být velmi závažné.

Malformace jsou těžké vrozené anomálie diagnostikované u plodu nebo detekované po narození dítěte. Označení abnormálního vývoje nebo formy orgánu nebo tkáně v důsledku poruchy embryonálního nebo ontogenetického procesu. Malformace mohou postihnout různé části těla a mohou být způsobeny genetickými faktory, vnějšími environmentálními vlivy nebo kombinací obou.

Disrupce označuje narušení nebo roztržení normální struktury nebo funkce těla. Tato porucha může být způsobena různými faktory, včetně genetických predispozic, traumatických událostí nebo vnějších environmentálních vlivů. Výraz "disrupce" může být používán k popisu situací, kdy dochází k porušení normálního vývoje nebo struktury, často vedoucí k narušení funkce orgánu nebo tkáně.

Vrozená vada je trvalá odchylka od normální struktury nebo funkce, která překračuje běžnou variabilitu daného druhu. Tato odchylka vzniká v prenatálním období v důsledku poruchy vývojového procesu. Podle rozsahu postižení se vady dělí na malé a velké. Velké vady jsou označovány jako strukturální malformace, zatímco malé vady se nazývají minoritní anomálie nebo drobné abnormality.

Vývojové odchylky se týkají narušení běžného vývoje orgánů, tkání nebo organismu během ontogeneze, což je proces individuálního vývoje od oplodnění vajíčka až po konec ontogeneze. Tyto odchylky mohou mít různé příčiny, včetně genetických mutací, vnějších environmentálních faktorů nebo jejich kombinací.

Vývojová vada je obecný termín, zahrnující odchylky od normálního vývoje v prenatálním i postnatálním období. Když zmíněná vada vznikne před narozením (prenatálně), může to vést k různým výsledkům, včetně úmrtí zárodku před narozením. Jestliže jedinec s vývojovou vadou přežije a narodí se, hovoříme o vrozené vývojové vadě. Na druhé straně, pokud vývojová vada vznikne po narození (postnatálně), neměla by být označována jako vrozená, protože nositel této odchylky se narodil zdrav.

Genetické faktory jsou používána u označení pro jakoukoli genetickou informaci nebo predispozici, která má vliv na vlastnosti, vývoj nebo chování organismu. Geny jsou úseky DNA, které nesou informace o určitých vlastnostech nebo funkcích, a genetické faktory se týkají všeho, co souvisí s dědičností a genetickým materiálem organismu.

Prenatální vývoj se vztahuje k období vývoje, které začíná od početí (fertilizace, spojení vajíčka a spermie) a končí narozením dítěte. Toto období je klíčové pro formování a růst plodu v děloze matky.

Trisomie je genetická porucha, při níž dochází k přítomnosti tří exemplářů místo dvou konkrétních chromozómů v buňce. Většina lidských buněk obsahuje 23 párů chromozómů, což je 46 chromozómů celkem. Při trisomii je v jednom z těchto párů přítomný nadbytečný chromozóm.

2 PŘÍČINY VZNIKU VROZENÝCH VÝVOJOVÝCH VAD

V průběhu embryonálního vývoje se mohou objevit různé odchylky od normální struktury těla a orgánů. Tyto odchylky mohou být způsobeny genetickými mutacemi nebo mohou být nedědičné, vyvolané teratogeny a environmentálními vlivy (Vondrová, 2010).

Teratogeny mohou zahrnovat fyzikální faktory (radiaci), chemické látky (jako jsou léky, těžké kovy a další chemikálie, včetně alkoholu, nikotinu a drog), biologické vlivy (infekce) a metabolické faktory, jako je *diabetes mellitus* (Šípek et al., 2008).

Mezi známé příčiny patří matematické patologie, jako je horečka, gestační diabetes, infekce virem Zika, syfilis a zarděnky. Různé vrozené malformace mohou být způsobeny také faktory, jako je zdvojování, genetické abnormality a rodinná historie vrozených vad. Pokročilý věk matky a otce jsou známými rizikovými faktory pro Downův syndrom. Příbuzenství může zvyšovat prevalenci vzácných genetických vrozených abnormalit a téměř zdvojnásobovat riziko úmrtí novorozenců a dětí (Offor, 2019).

Za environmentální příčinu je považován jakýkoliv negenetický faktor, který zvyšuje riziko vrozených vad. Mezi takové faktory patří nadměrný nebo nedostatečný přísun živin, jako je kyselina listová (KL). KL hraje klíčovou roli v prevenci NTD (defekty neurální trubice). Správné množství a časování jsou zásadní. S ohledem na množství neplánovaných těhotenství je vhodné doporučit ženám ve fertilním věku dlouhodobou suplementaci. Ideálně by žena plánující otěhotnění měla začít užívat kyselinu listovou měsíc před početím a pokračovat v jejím užívání až do třetího trimestru těhotenství. Některé studie zkoumají dávky kyseliny listové v souvislosti s její koncentrací v těle matky. Ženy s hladinou folátu nižší než 150 µg/l měly zvýšené riziko vzniku NTD, zatímco u žen s hladinou vyšší než 400 µg/l se riziko snížilo až o 60 %. Propojení mezi nízkou hladinou folátu a zvýšeným výskytem NTD bylo poprvé zaznamenáno v roce 1965. Nedostatek folátu není spojován pouze s NTD, ale je mu připisován také vznik řady dalších vrozených vad, včetně vad srdce, defektů končetin, rozštěpů patra a rtu, kongenitálního hydrocefalu, vad močového ústrojí a zvýšené incidence Downova syndromu (Doležalová, 2014).

3 PRENATÁLNÍ VÝVOJ NERVOVÉ SOUSTAVY ČLOVĚKA

Prenatální vývoj nervové soustavy člověka zahrnuje sérii složitých procesů, které vedou k formování mozku a míchy z neurální trubice, což je struktura vytvořená během raného embryonálního vývoje. Nervová soustava plodu se vyvíjí již od 16. dne po oplození. Vývoj následně probíhá po celou dobu těhotenství, dále i v postnatálním období. Je důležité si uvědomit, že vývoj nervové soustavy plodu může být ohrožen v jakémkoliv období těhotenství. Emoční stav těhotné ženy, její vztah k plodu a interakce matky s dítětem během těhotenství i časné porodní fáze mohou mít vliv na funkci mozku a chování dítěte po narození. Během prvního trimestru (prvních 13. týdnů) těhotenství dochází k rychlému koordinovanému vývoji a růstu plodu. Mezi 3. a 6. týdnem těhotenství se vytváří základní anatomický model těla plodu. V prvním měsíci těhotenství dochází k uzavření neurální trubice, zatímco její horní část se rychle rozšiřuje, což je klíčový okamžik pro vývoj mozku. V této fázi se začínají téměř současně formovat mozek, mícha, dýchací a trávicí systém (ve 4. týdnu) (Wilhelmová et al., 2020).

Během 2. a 3. měsíce vývoje člověka dochází k řadě klíčových událostí. Orgány a tkáně, které vznikly v předchozím období, se dále diferencují a vyvíjejí. V tomto období vývoje člověka probíhá formování nervové soustavy, která se dělí na různé váčky. Tyto váčky jsou embryologickými prekuzory různých struktur mozku. Konkrétně se jedná o přední (koncový) mozek, střední mozek a zadní mozek (Donovan, 2022).

V období mezi 4. a 6. měsícem gestace dochází k morfogenezi mozku, což zahrnuje vytvoření primárních struktur, jako jsou mozkový kmen, mozeček a mozkové hemisféry. Během tohoto procesu dochází k proliferaci (bujení) neuronů, jež se dále diferencují, migrují do cílových oblastí a navazují synaptické spoje. Vytvářejí se základní síť nervového systému, které později slouží jako základ pro komplexní fungování mozku a nervového systému.

V pozdějším období těhotenství dochází k dalšímu zrání a rozvoji nervového systému. Obě mozkové hemisféry se stávají složitějšími, vyvíjejí se do struktur odpovědných za různé funkce, včetně vnímání, motoriky, paměti a emocí.

3.1 Gastrulace

Gastrulace je kritickým bodem ve vývoji zárodka, kdy se z dvojvrstevného embryonálního disku formuje trojvrstevná struktura, nazývaná gastrula. Tento proces začíná kolem 3. týdne po oplodnění. Během gastrulace dochází k pohybu buněk a jejich diferenciaci do tří

základních embryonálních vrstev (*ektoderm, mezoderm, endoderm*), které dávají vznik jistým orgánům a tkáním. Vnitřní vrstva (*endoderm*) se transformuje na vnitřní orgány, jako je trávicí a dýchací systém, zatímco střední vrstva (*mezoderm*) dává vzniknout svalové a kosterní soustavě. Vnější vrstva (*ektoderm*) se diferencuje do různých struktur, včetně centrálního nervového systému (Roy, 2008).

Primitivní proužek je jedním z prvních znaků gastrulace. Tento pruh vzniká na dorzální (zadní) straně embryonální ploténky a je způsoben koncentrací buněk epiblastu, které se diferencují a organizují do tvaru proužku. Tento proces obvykle začíná kolem začátku 3. týdne vývoje embrya. Primitivní proužek se prodlužuje přikládáním dalších přicestovaných buněk na kaudální (dolní) konci, a zároveň se jeho přední koncová část rozmnožuje, čímž vytváří primitivní uzel. Tento uzel je důležitý pro tvorbu neurální trubice, z něhož se později vyvine centrální nervový systém (Moore, 2002).

Po vytvoření tří zárodečných vrstev vznikne struktura nazývaná trilaminární embryonální disk nebo gastrula, která je připravena na formování orgánového systému. Tento proces závisí na přímé interakci a indukčních událostech mezi *endodermem, mezodermem a ektodermem*. Buňky pokračují v invaginaci, vytvářející primitivní uzel, z něhož se začne tvořit dutá trubice. Tato trubice se táhne od lebečního konce k prechordální desce a nazývá se notochordální proces. Jak embryo roste, notochordální proces se postupně prodlužuje, až se spojí s *endodermem*, vytvářejícím notochordální desku. Po dokončení fúze vznikne volný průchod mezi amniotickou dutinou a žloutkovým vakem, známý jako neurenterický kanál nebo kanál Kovalevského. Předpokládá se, že tvorba neurenterického kanálu slouží pro udržení tlakové rovnováhy mezi oběma komorami. V dalším vývoji se okraje notochordální desky spojí do pevné mezodermální tyče, známé jako notochord, která poskytuje strukturální podporu a určuje střední osu embrya. Interakce mezi notochordem a *ektodermem* vytváří neuroektoderm, z něhož později vznikne nervový systém (Muhr, et al. 2023).

3.2 Neurulace

Neurulace je proces v embryogenezi, během něhož dochází k formování neurální trubice z ploché vrstvy buněk, známé jako neurální destička, (viz. Obr. 1). Tento proces začíná s prohnutím neurální destičky, což umožňuje povrchovým epitelovým buňkám vstoupit dovnitř embrya. Z mezodermu dorzálně k neurální destičce se vyvine elastická struktura zvaná chorda (notochord), která běží od hlavové části ke kostrči. Chorda indukuje nad ní

ležící ektoderm k transformaci na neuroektoderm, a ten se následně vyvíjí do neurální destičky (Matějková, 2016).

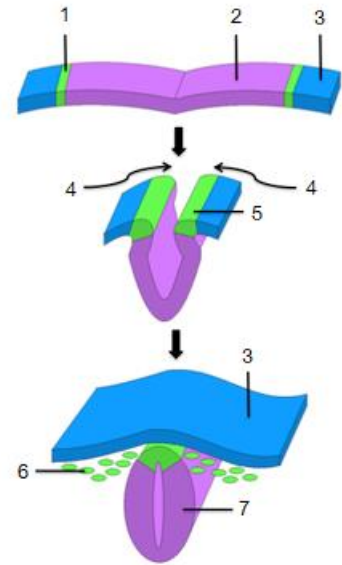
Prvním pozorovatelným morfologickým znakem nervové soustavy je vytvoření nervové rýhy, která se objevuje až po dosažení určité velikosti a zralosti embrya. Budoucí dorzální lamina je umístěna laterálně v nervové ploténce, zatímco budoucí ventrální lamina (bazální ploténka) se nachází mediálně. Kolem 20. dne vývoje jsou poprvé viditelné somity, což jsou základní segmenty embryonálního těla. Procesy mezi budoucím notochordem a neurální trubicí jsou nejintenzivnější během stádií 8. a 9., kdy je budoucí notochord přítomný jako destička se širokým povrchem. Když je přítomno asi šest somitických párů, začínají se spojovat nervové záhyby a formuje se neurální trubice (Bock, 2007).

Morfologie nervové ploténky prochází změnami prostřednictvím konvergentních externích pohybů, které se dělí na dvě fáze. V první fázi se vytváří mediální hingepoint (MHP), což je bod, kde se nervová ploténka ohýbá do tvaru V a vytváří nervovou drážku. Okraje nervové ploténky se následně zvedají vytvářením neurálních záhybů (NF), které jsou ovlivněny expanzí mezenchymu hlavy. Ve druhé fázi se nervová ploténka skládá v párových dorzolaterálních hingepointech (DLHP), což vede k přiblížení neurálních záhybů (Werner, 2021). Dorzolaterální hinge pointy jsou bodové struktury umožňující identifikaci různých částí neurální trubice na jejím průřezu. Ventrální ploténka (floor plate) se nachází na bázi neurální trubice a slouží jako její základna. Dále na straně je bazální ploténka, která se laterálně připojuje k ventrální ploténce. Na dorzální straně neurální trubice lze identifikovat alární ploténku, a po uzavření trubice se uzavře i její dorzální část, která tvoří vrchol neurální trubice (roof plate). Posledními oblastmi, které se uzavírají, jsou otvory na anteriorním a posteriorním konci neurální trubice, označované jako *neuroporus anterior* a *neuroporus posterior* (Carlson, 2014).

Nakonec se tyto záhyby spojí ve střední čáře, čímž je dokončena formace neurální trubice. Dorzální střední čára je pak upravena tak, aby oddělila vnitřní neuroektoderm od vnějšího neneurálního ektodermu, který se vyvine do *epidermis* (Werner, 2021).

Sekundární neurulace představuje kontinuální proces tvorby míchy, který probíhá bez přímé účasti ektodermu a bez předchozí fáze vzniku neurální ploténky. Tento proces začíná po uzavření kaudálního neuroporu v průběhu 12. stádia embryonálního vývoje (Bock et al., 2007).

Ocasní pupen, nacházející se na nejnižších úrovních páteře, je pozůstatkem primitivního pruhu a zároveň je hlavním zdrojem všech neepidermálních tkání, včetně neurální trubice a obratlů. Tento pupen obsahuje populace samoobnovujících se kmenových buněk, které se rychle množí, což vede k prodlužování osy těla. Buňky v brázdě ustupujícího ocasního pupenu se kondenzují do buněčných hromad, které se následně diferencují a tvoří hlavní struktury v oblasti postbederní oblasti, jako je neurální trubice, notochord, somity a střevo. Vytvoření nervové trubice nastává, když tato kondenzace buněk prochází procesem kanalizace, což je transformace pevného neurálního prekursoru na dutou sekundární neurální trubici (Copp et al., 2013).



Obr. 1.: Neurulace, 1. Hranice neurální desk, 2. Nervová deska, 3. Pokožka, 4. Konvergence, 5. Nervové záhyby, 6. Neurální hřeben, 7. Neurální trubice (Převzato a upraveno dle: WikiSkripta, 2019)

3.3 Děje po skončení neurulace

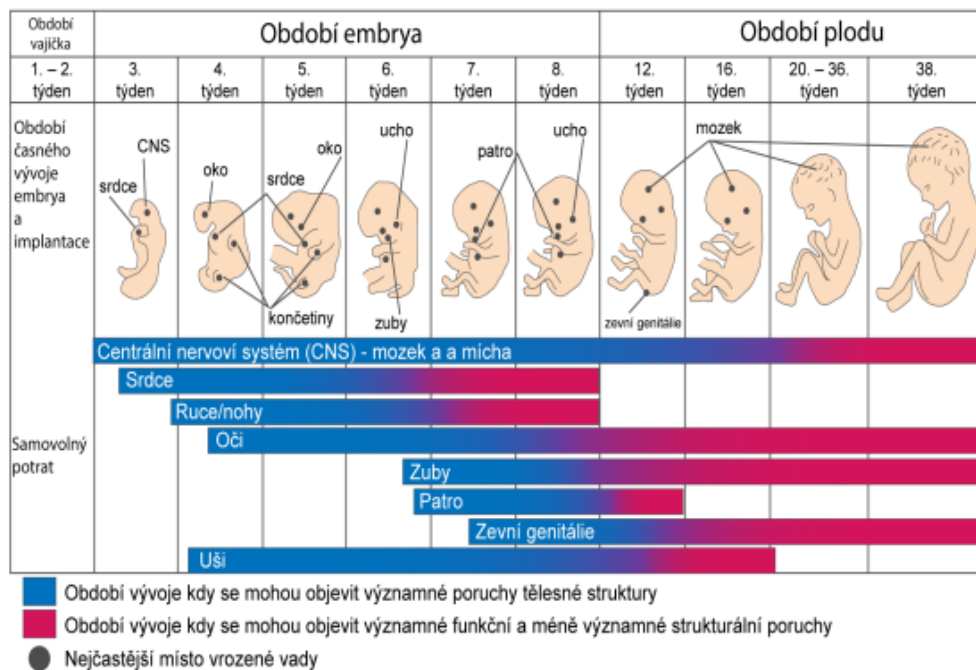
Po neurulaci, což je proces tvorby neurální trubice během embryonálního vývoje, následuje řada důležitých událostí, které jsou klíčové pro další vývoj embrya.

3.1 Organogeneze

Organogeneze je proces tvorby orgánů během embryonálního vývoje, (viz Obr. 2). Tento proces začíná po neurulaci a zahrnuje diferenciaci buněk do specifických typů, migraci těchto buněk na správná místa a jejich organizaci do orgánů a tkání. Organoidy jsou komplexní trojrozměrné struktury, které spontánně organizují interakce mezi buňkami a buňkami s maticí, buď z kmenových buněk, nebo z dospělých tkání. Oproti jednovrstvým dvourozměrným kulturám poskytují organoidy přesnější a věrnější model buněčného prostředí, což vede ke stabilnější expresi genů a proteinů.

Cirkulace v embryonálním krevním oběhu se rozvíjí již v 4. týdnu vývoje, a srdeční aktivita je zaznamenatelná ultrazvukem kolem 5. týdne. V této fázi začíná současně vývoj mozku, míchy, dýchacího a trávicího systému. Od 5. týdne se formuje obličej a později končetiny. Vývoj definitivních ledvin začíná v 5. týdnu. Pohlavní orgány jsou zpočátku podobné u obou pohlaví, ale od 7. týdne se začíná projevovat pohlavní diferenciaci, přičemž zřetelné vnější

orgány se formují jako mužské nebo ženské až ve 12. týdnu. V 6. týdnu začíná produkce krevních buněk, později prováděná játry, slezinou a brzlíkem. Svalový a kosterní systém se vyvíjí v druhé polovině prvního trimestru. V 8. týdnu jsou v těle plodu přítomny všechny orgány a struktury, byť zatím nezralé. Ve 12. týdnu těhotenství, tedy na konci prvního trimestru, má plod již zjevně lidské rysy, aktivně se pohybuje, lze identifikovat jeho pohlaví, a dochází k ukládání vápníku do kostí, růstu vlasů a nehtů, formaci hlasivek a začátku tvorby hormonů podvěsku mozkového (Wilhelmová et al., 2020).



Obr. 2: Vývoj plodu (Převzato dle: Wilhelmová et al., 2020)

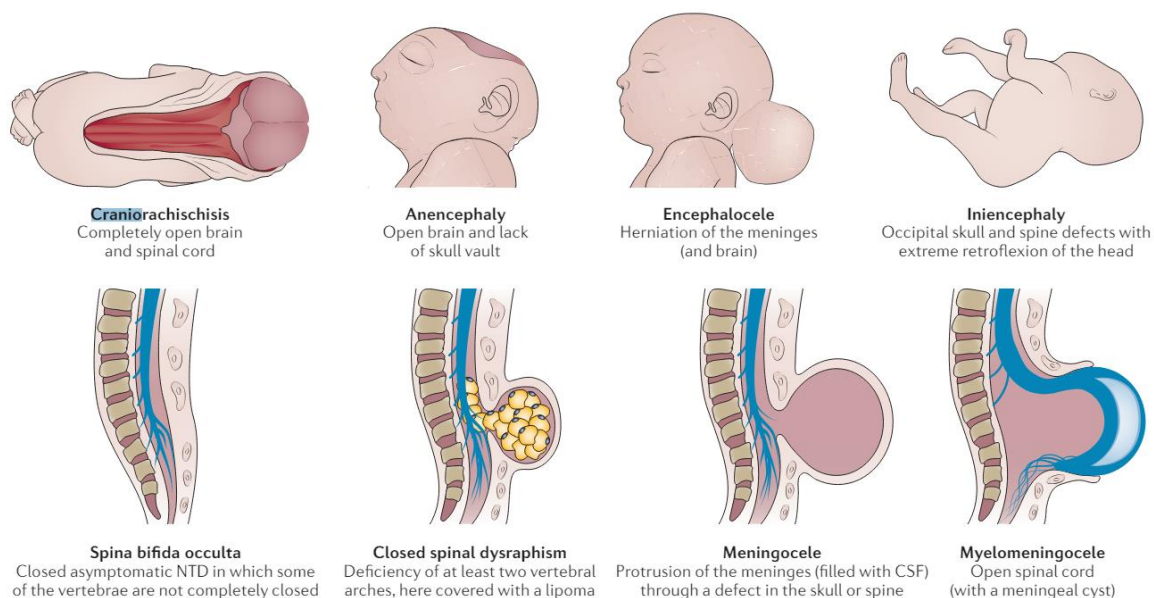
4 VROZENÉ VÝVOJOVÉ VADY NERVOVÉ SOUSTAVY

Defekty vývoje centrálního nervového systému představují nejzávažnější vady, které se mohou vyskytnout u plodu. Tyto anomálie se formují v raných fázích těhotenství, v prvních týdnech vývoje embrya (Borek, 2001).

4.1 Rozštěpové vady neurální trubice

Rozštěpové vady centrálního nervového systému (NTDs - neural tube defects) patří mezi nejčastější vrozené anomálie. Tyto vady jsou způsobeny poruchami uzavírání primitivní neurální trubice v raných fázích embryonálního vývoje, což obvykle nastává během prvních týdnů těhotenství. Uzavření neurální trubice je definitivně dokončeno v období 22-28 dnů po početí (Lumley et al., 2001).

NTDs mohou zahrnovat anencefalii, což je stav, kdy chybí mozková tkáň a lební kryt (kalva) včetně kůže, a *spina bifida*, což je rozštěp páteřního kanálu s protruzí míchy nebo jejích obalů. *Spina bifida* může být krytá nebo nekrytá kůží. *Anencefalii* a *spina bifida* tvoří více než 90 % všech NTDs, (viz Obr. 3). Na rozdíl od anencefalie, kdy plod obvykle nepřežije, je *spina bifida* slučitelná se životem, ale může vést k vážným neurologickým postižením a motorickým omezením, které často vyžadují chirurgický zákrok již v raném věku (Mitchell et al., 2004).



Obr. 3: Schematické znázornění několika defektů neurální trubice (Převzato dle: Copp et al., 2015)

4.1.2 Anencefalie

Anencefalie (viz Obr. 3) je charakterizována úplnou nebo částečnou absencí lebky. Struktury kostí na dně báze lebni a obličej, stejně jako rysy obličej, zůstávají zachovány. Avšak koncový mozek, mozeček a bazální ganglia chybí, i když mozkový kmen zůstává přítomen. Mozková tkáň je často poškozena vlivem plodové vody. *Anencefalie* často vede k narození mrtvého plodu, ale některé postižené plody se rodí živé s nedostatečně vyvinutým mozkovým kmenem, které umírají v rozsahu několika hodin nebo dní po narození. Tyto plody však postrádají funkční mozek, což znamená, že nejsou schopny vnímat svět ani prožívat bolest. I když mozkový kmen může podporovat reflexní akce, jako je dýchání a občasné reakce na zvuky nebo doteky (Cook et al., 2008)

Sekvence *exencefalie-anencefalie* je složitý vývojový proces, který je ovlivněn jak environmentálními, tak genetickými faktory (Greene et al., 2014). Tento vývojový scénář začíná poruchou uzavření přední neurální rýhy asi 10 až 20 dní po ovulaci, což vede k dysrafii. Postupem času se vyvíjí relativně normálně vypadající mozek, kterému však chybí krycí lebka a mozkové blány (*exencefalie*). Následné mechanické a chemické vlivy prostředí plodové vody na nechráněný mozek pak vedou k jeho rozpadu, čímž nedochází k tvorbě lebky a mozkových hemisfér (*anencefalie*).

Anencefalie je často zjišťována v prvním nebo druhém trimestru těhotenství pomocí ultrazvuku, který je schopen odhalit téměř všechny případy této vývojové vady. Tato porucha může být spojena s dalšími anomáliemi centrálního nervového systému a dalšími vývojovými nepravidelnostmi zahrnujícími různé orgánové systémy. V obličejí může být přítomen rozštěp rtu a patra. Mezi další popsané vývojové vady patří vrozené srdeční vady, brániční kýla, defekty břišní stěny a anomálie v oblasti ledvin, kostí a trávicího traktu. Aneuploidie, což jsou abnormální počty chromozomů, byly zjištěny asi u 2 % případů, zahrnující běžné trisomie (např. a 21. chromozóm způsobující Downův syndrom), triploidii a některé genetické delece a duplikace (Monteagudo, 2020).

4.1.3 Encefalokéla

Encefalokéla (viz Obr. 3) je vrozená vada, u které dochází k výstupu mozkové tkáně a mozkových obalů mimo lebku, často s absencí kostního a kožního krytu. Viditelně se projevuje jako hmota pokrytá kůží poblíž střední linie hlavy. Prevalence této vady jsou vzácné

s výskytem mezi 0,8 až 5 případy na 10 000 živě narozených dětí po celém světě (Shah et al., 2021).

Zvýšené riziko výskytu této vady v těhotenství může být spojeno s nedostatkem kyseliny listové, některými infekčními agens, určitými léky (např. warfarinem nebo některými antiepileptiky), zvýšenou tělesnou teplotou a také u těhotných žen trpících obezitou nebo *diabetes mellitus* (Detrait et al., 2005). *Encefalokéla* může být také součástí některých komplexních genetických syndromů, jako je např. syndrom Meckel-Gruber, který se projevuje bilaterální cystickou dysplazií ledvin a vývojovými vadami centrálního nervového systému, nejčastěji okcipitální encefalokélou (Smith, 2006). Tato vada často souvisí s kongenitálním hydrocefalem, někdy také s mikrocefalií. Podle umístění defektu dělíme vadu na okcipitální, parietální a frontální (Shah et al., 2021).

Postižení jedinci mohou vykazovat různé symptomy, včetně závažnějších forem dětské mozkové obrny, ataxie, nespecifického zpoždění psychomotorického vývoje, růstové retardace a v některých případech epilepsie. Někteří postižení jedinci mohou mít normální intelekt (Afirin et al., 2018). Ve výzkumu, který sledoval 22 případů okcipitální encefalokély po dobu 20 let, přežilo 16 jedinců bez neurologických problémů, zatímco u 6 byla zaznamenána mentální nebo tělesná postižení (Date et al., 1993).

4.1.4 Spina bifida

Spina bifida, obvykle nazývaná jako rozštěp páteře, je způsobena nesprávným uzavřením meziobratlových oblouků, často v oblasti bederní páteře. Tato anomálie způsobuje nedostatečné uzavření medulární rýhy pouze v omezeném úseku (Mitchell et al., 2004). Kostní a kožní struktury jsou nedostatečně vyvinuty a často se překrývají. Odpovídající oblast míchy je vystavena plodové vodě v děloze. Toto je nejběžnější vrozená vada postihující centrální nervový systém a často způsobuje trvalou invaliditu (Phillips, 2017). Díky prenatalní diagnostice se výskyt snížil ze 4 na 1 až 2 případy na 10 000 živě narozených (Šípek et al., 2019).

Existují různé formy tohoto defektu. Patří sem uzavřená *spina bifida occulta* a otevřená *spina bifida aperta*.

Spina bifida occulta (viz Obr. 3) je drobný otvor v páteřním kanálu. Tento defekt se často vyskytuje u mnoha lidí (až u 15 % populace) a často nezpůsobuje žádné závažné obtíže. Nejčastěji se nachází na posledním bederním obratli a na kosti křížové. V této oblasti kůže se

někdy objevuje shluk vlasů, důlek nebo znaménko. Pokud nejsou přítomny žádné příznaky, jako jsou problémy s chůzí, poruchy funkce močového a střevního svěrače, není nutná chirurgická léčba (Cardová, 2014).

Spina bifida aperta zahrnuje 55 % všech neurálních defektů. Z této skupiny přibližně 60 % postižených dětí dosáhne druhého roku života, avšak s trvalým postižením spojeným se spinálními a mozkovými následky (Inversetti, 2019). Závažnější formou otevřené *spiny bifidy* je meningomyelokéla, což je stav charakterizovaný neuzavřením lumbosakrální míšní nervové trubice během embryonálního vývoje. V důsledku toho dochází k degeneraci obnažené nervové tkáně ještě v těle matky, což vede k neurologickému postižení, jehož závažnost závisí na úrovni léze. Myelomeningokéla se vyskytuje celosvětově přibližně u 1 z 1000 novorozenců (Copp, 2015). Meningokéla lumbální nebo sakrální představuje lehčí formu, kdy dochází k výstupu *dura mater* a *arachnoidea* (pavučnice), doprovázené mozkomíšním mokem, skrz defekt v kostech páteře (Holub, 2022).

4.1.5 Kraniorachischíza

Kraniorachischíza (viz Obr. 3) je vzácným a závažným defektem neurální trubice, který se projevuje anencefalií (absence mozku a lebeční klenby) a otevřením páteře v krční oblasti. Při této anomálii není nervová tkáň dostatečně chráněna, neboť chybí pokrytí mozkových blan. V Evropě je prevalence této anomálie odhadována na 0,1 až 10,7 na 10 000 živě narozených dětí. Většina postižených plodů buď umírá v děloze, nebo se rodí mrtvá. V případech, kdy je anomálie diagnostikována prenatalně, často dochází k ukončení těhotenství. Podle nedávné studie zaměřené na chromozómy bylo zjištěno, že mutace genů *SCRIB* a *CELSR1* jsou spojeny s *kraniorachischisem totalis* (Ambatkar et al., 2023). Lidské varianty genů *CELSR1* a *SCRIB* narušují asociaci s membránou, což je vlastnost, která je typická pro divoké typy těchto proteinů. Odlišné varianty nebo mutace těchto proteinů mohou způsobovat biologické účinky spojeny s různými chorobami (Robinson, 2012). Důkladná suplementace kyselinou listovou před otěhotněním a během prenatalního období může vést k prevenci *kraniorachischisis* až u 75 % případů. Tento stav není kompatibilní se životem, a proto plod spontánně potratí v prvních týdnech těhotenství (Ambatkar et al., 2023).

4.1.6 Další rozštěpové vady neurální trubice

Mezi další rozštěpové vady neurální trubice řadíme *iniencefalií* a uzavřený spinální dysrafismus (viz Obr. 3).

Iniencefalie je vážná vrozená anomálie spojení lebky s páteří, která se projevuje výraznou retroflexí hlavy. Anatomické studie odhalily významné změny na obratlích a lebce, včetně výrazné lordózy krční páteře, zdvojených krčních obratlů, nepravidelně srostlých krčních obratlů, rozšíření *foramen magnum* (otvor v kosti týlní) a malé zadní jámy lebky. Postižené dítě se jeví jako bez krku, protože kůže obličeje přechází přímo do hrudníku a kůže zadní části hlavy se spojuje s kůží na zádech. *Iniencefalie* je považována za vzácný vývojový defekt neurální trubice. Většina postižených plodů se buď narodí mrtvá, nebo zemře krátce po porodu (Holmes, 2018).

Uzavřený spinální dysrafismus charakterizuje stav, kdy jsou nervové tkáně pokryty kůží, což znamená, že nejsou přímo vystaveny vnějšímu prostředí. Tato anomálie může způsobit různé neurologické problémy (Copp et al., 2015).

4.2 Malformace spojené s hydrocefalem

Hydrocefalus je běžný stav charakterizovaný abnormálním rozšířením mozkových komor v důsledku poruchy fyziologie sekrece a distribuce mozkomíšního moku (CSF). Tradiční chápání hydrocefalu jako následku obstrukce toku CSF se posouvá k modelům, které zahrnují problémy s cerebrální pulzací, flexibilitou mozku a nově objevené mechanismy transportu tekutin. Existuje mnoho faktorů, které mohou způsobit hydrocefalus. Vrozená forma hydrocefalu, často spojená se stenózou akvaduktu, má genetický podtext, který ovlivňuje růst a vývoj mozku. Hydrocefalus může také vzniknout získaným způsobem, převážně v důsledku patologických procesů ovlivňujících tok moku komorami, funkci subarachnoidálního prostoru nebo pružnost mozkových cév. Zhruba jeden z každých 1000 novorozenců trpí dětským hydrocefalem (Kahle et al., 2016).

4.2.1 Chiariho malformace (Arnold – Chiariho malformace)

Arnold-Chiariho (ACM) nebo také Chiariho malformace (viz Obr. 4) představují skupinu deformací zadní části lebky a mozku, která zahrnuje *cerebellum* (mozeček), *pons Varoli* (Varolův most) a *medulla oblongata* (prodloužená mícha). Tento stav nastává, když část lebky není dostatečně vyvinutá nebo je menší, než je obvyklé, což způsobuje, že mozková tkáň proniká do míšního kanálu. V důsledku deformace lebky dochází k tlaku na mozek, který je stlačován směrem dolů. Tyto anomálie vedou k problémům od posunutí cerebelárních mandlí po *foramen magnum* (velký týlní otvor) až po absenci *cerebellum*, s nebo bez dalších

přidružených defektů uvnitř lebky nebo mimo ni, jako je hydrocefalus, encefalokéla, syrinx nebo spinální dysrafismus (De Arruda, 2018).

Chiariho malformace jsou rozdělovány podle jejich morfologie a závažnosti anatomických vad, často pomocí zobrazovacích metod nebo pitvy.

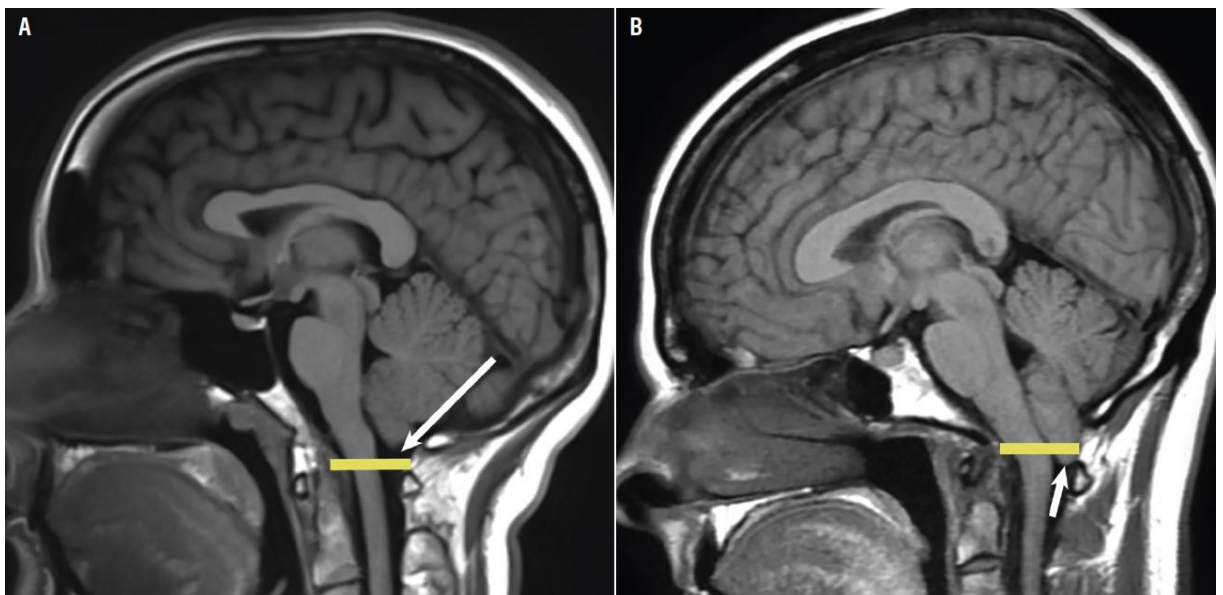
Chiari I je nejméně závažnou formou a často se objevuje náhodně především až v dospělosti. Pacienti s touto formou malformace se prezentují s různými příznaky a znaky naznačujícími problémy s mozkem nebo páteří v krční oblasti. Charakteristickým znakem je kaudální posunutí mozku směrem dolů do otvoru velkého, což může být doprovázeno i posunutím mozečku. Toto posunutí může být různě výrazné a někdy je překryto zjevnější herniací mozečku. Posunutí mozečkových mandlí dolů pod otvor velký o více než 3 mm u dětí a více než 5 mm u dospělých (Mcclugage, 2019). Podle vyšetření magnetickou rezonancí (MR) rozlišujeme tuto poruchu na typ A a B. U typu A je přítomna syringomyelie (přítomnost dutin v míše naplněné tekutinou), zatímco u typu B syringomyelie chybí (Alzate, 2001). Tato malformace se vyskytuje asi u 0,5 až 3,5 % lidí, přičemž ženy mají mírnou převahu (Hidalgo, 2017). Mezi nejčastější symptomy patří bolesti hlavy a slabost.

Chiari II jde o poměrně častou vrozenou malformaci, která je charakterizována posunutím dolní části mozkového kmene, která je spojena s uzávěrem neurální trubice nebo *spina bifida*, nejčastěji lumbální myelomeningokélou. Na ultrazvuku během těhotenství se zaznamenává neobvyklé zploštění nebo vnitřní vyklenutí čelních kostí, což způsobuje, že lebka má změněný tvar připomínající citron (tzv. "citronový znak"). Mozeček se zdá být těsně obtočený kolem mozkového kmene s neobvyklou křivkou (označovanou jako "banánový znak"). Prostor zadní jámy lebky je omezený a mozečkové hemisféry mohou vyčnívat vzhůru skrz přední otevření mezi volným okrajem střechy a *clivus* (označované jako střešní štěrbina nebo *incisura*). Tím dochází k tlaku na střední mozek a vzniku „zobákovitého“ *tectum* (střední část mozkového krytu).

U přibližně 90 % pacientů s Chiariho II malformacemi se vyskytuje dysgeneze *corpus callosum*, což je stav, kdy těleso *corpus callosum* není správně vyvinuto. Mezi další možné strukturální abnormality nad mozkovou střechem patří heterotopie šedé hmoty, nedostatky *falx cerebri* a stenóza akvaduktu. Vedle neurologických problémů jsou také časté ortopedické a renální komplikace (Williams, 2015).

Chiari III je nejvzácnějším typem ze všech Chiariho malformací. Charakterizován vysokým cervikálním nebo okcipitálním meningoencefalokélem, který obsahuje vyhrzlou mozečkovou tkáň. Dochází k posunu dolního mozkového kmene dolů do páteřního kanálu a herniaci mozečku do encefalokélu (Caldarelli, 2001). Většina postižených jedinců má špatnou prognózu, ale ne vždy je osud letální, a existuje menší skupina s příznivějším průběhem (Elbaroody, 2020).

Chiariho malformace typu IV je identifikována cerebelární hypoplazií (stav, kdy je mozeček nedostatečně vyvinut nebo menší, než obvykle) (Arnett, 2003).



Obr. 4: Obrázek vlevo znázorňuje MRI mozku pacienta bez Chiariho malformace – neklesají cerebelární mandle (bílé šipky) pod úroveň foramen magnum (žlutá čára). U osoby s Chiariho malforací typu I (vpravo) sestupují mozečkové mandle (bílé šipka) více než 5 mm pod úroveň foramen magnum (žlutá čára). (Převzato dle: Steiman, Plunkett, 2022)

4.2.2 Dandy-Walkerův syndrom (Dandy Walkerova malformace)

Dandy-Walkerův syndrom je vzácná vrozená mozková anomálie charakterizována nedostatečným vývojem a přemístěním *vermis cerebelli* (střední nepárová část mozečku) směrem nahoru, cystickým zvětšením čtvrté mozkové komory a celkovým zvětšením zadní části lebky s posunutím nahoru laterálního *sinus*, *tentoria cerebelli* (list tvrdé pleny mozkové) a *torcula herophili* (soutok dutin) je proměnlivá anatomická struktura, která je klíčovou součástí sítě dutin v *dura mater*, což je ochranná membrána mozku a míchy (Reith, 2018). DWS představuje hlavní rizikový faktor pro výskyt chromozomálních abnormalit. Kombinace

DWS s dalšími ultrazvukovými anomáliemi nebo vyšším věkem matky může ještě více zvýšit riziko vzniku chromozomálních vad (Monteagudo, 2020).

Dandy-Walkerův syndrom se může projevit různými příznaky, včetně hydrocefalu (zvětšení komor mozku v důsledku akumulace mozkomíšního moku), epileptických záchvatů a zvýšeného tlaku v mozku. To může vyvolat symptomy, jako je podrážděnost, zvracení, křeče. DWS také může zahrnovat špatné fungování cervikálního nervu, což může vést k poruchám dýchání, absenci těla *corpus callosum* (strukturní abnormalita spojující hemisféry mozku), různé malformace postihující různé části těla, jako jsou obličej, končetiny, prsty a srdce (Almadhoun, 2023). Prognóza závisí na tom, zda jsou přítomny související malformace, přítomnost chromozomálních nebo genetických abnormalit a rozsahu hydrocefalie. Mezi nejběžnější anomálie centrálního nervového systému spojené s Dandy-Walkerovou malformací patří zvětšení komor mozku, absence tělesa corpus callosum, holoprosencefalie a encefalokéla (Monteagudo, 2020).

Předpokládaný výskyt tohoto onemocnění je mezi 1 z 10 000 až 30 000 porodů (Monteagudo, 2020).

4.3 Vybrané genetické choroby postihující nervovou soustavu

4.3.1 Bilaterální periventrikulární nodulární heterotopie

Bilaterální periventrikulární nodulární heterotopie je porucha vývoje mozkové kůry, která vzniká narušenou migrací neuronů. Tento proces brání určitým neuronovým svazkům v dosažení jejich cílového umístění v kortexu, což má za následek vytvoření symetrického "růžence" uzlů ektopické šedé hmoty. Tyto uzly mohou vést k nesprávným spojením neuronů, vzniku fokálních neurologických deficitů a často k refrakterní epilepsii (Angulo-Maldonado, 2020).

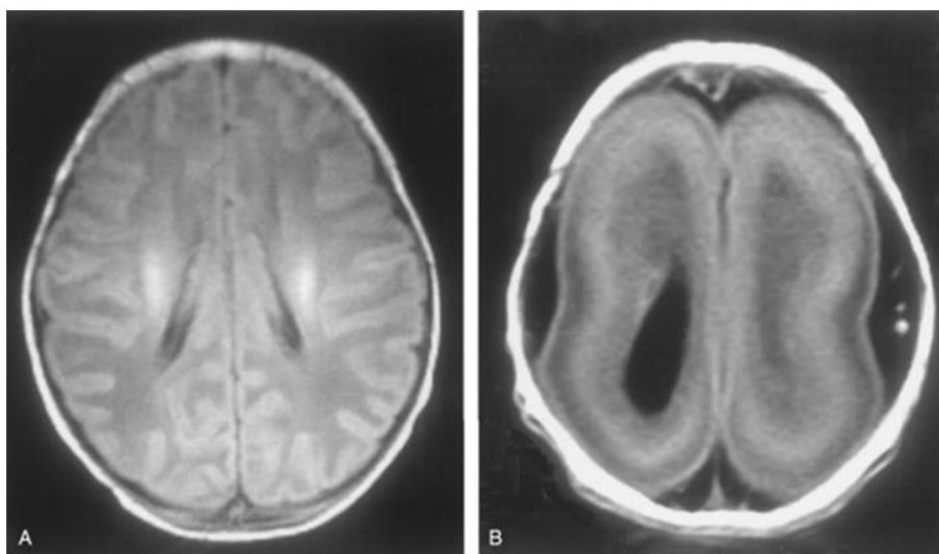
PNH spojená s mutacemi v genu FLNA, který se nachází v oblasti q28 chromozómu X, může být asociován s mnoha systémovými obtížemi, jako jsou srdeční, plicní, kosterní a kožní onemocnění. (Yang, 2023). Tento stav je charakterizován narušením migrace neuronů během vývoje mozku. Daný gen hraje klíčovou roli v regulaci stability a pohybu buněk přes několik biologických mechanismů. Dědičnost tohoto stavu je vázaná na X chromozóm a projevuje se dominantním vzorem. U mužů je pozorována vyšší míra fetální a perinatální mortality, zatímco u žen jsou výsledky obvykle příznivější (Angulo-Maldonado, 2020).

4.3.2 Miller-Diekerův syndrom

Syndrom Miller-Dieker (viz Obr. 5) je vzácný genetický syndrom, který je spojen s delecí na chromozómu 17p13.3, která zahrnuje geny *YWHAE*, *PAFAH1B1* (také známý jako *LIS1*), *CRK*, *MYO1C* a *ABR*.

Tento syndrom obvykle zahrnuje klasickou čtyřvrstevnou lissencefalií, mikrocefalií, epilepsii, poruchu růstu, opoždění ve vývoji a dysmorfické rysy, jako je mikrognatie, tenké horní rty, malá brada a vysoké čelo. Lidé trpící lissencefalií často trpí závažným celkovým opožděním ve vývoji, mentálním postižením (IQ kolem 20), nekontrolovatelnou epilepsií a mají kratší délku života (Di-Donoto et al., 2017).

Možné nálezy z ultrazvukového vyšetření mohou zahrnovat absenci parieto-okcipitálních a kalkarinních štěrbin, spolu s "hladkou, mělkou Sylvickou štěrbinou". Další pozorované abnormality mohou zahrnovat zvětšení komor mozku, absenci tělesa *corpus callosum* (shluk nervových vláken), omezení růstu plodu a nadměrné množství plodové vody. Fetální MRI může být užitečným doplňkem prenatální diagnostiky, přičemž charakteristickým nálezem je hladký povrch mozku s abnormálně mělkou Sylvickou štěrbinou. Miller-Diekerův syndrom není léčitelný a neexistují žádné možnosti prenatální léčby. Po narození je léčba zaměřena převážně na antiepileptickou terapii k ovládnutí záchvatů a na podpůrnou péči. Podezření na Miller-Diekerův syndrom by mělo být vzneseno u pacientů s rodinnou anamnézou nebo zobrazovacími nálezy spojenými s lissencefalií (Goetzinger, 2018).



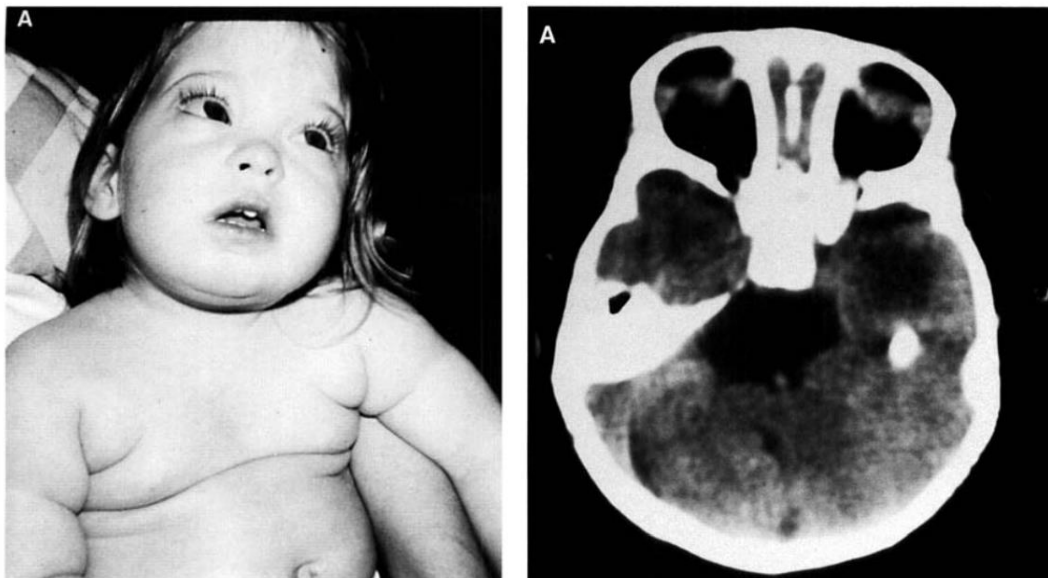
Obr. 5: Snímky mozku získané pomocí magnetické rezonance ukazující porovnání mezi mozkiem kojenců bez lissencefalie(A) a Miller-Diekerovým syndromem (B) (Převzato dle: Hsieh et al., 2013)

4.3.3 Syndrom Walker-Warburgové

Syndrom Walker-Warburgové (viz Obr. 6) je smrtelné genetické onemocnění, které postihuje vývoj a organizaci mozku. Projevuje se hydrocefalií, lisencefalií typu II, kongenitální svalovou dystrofií, abnormalitami očí a v některých případech occipitálním encefalokélem (Donnai, 1986). Další diagnostikované spřízněné abnormality zahrnují malý penis, nedostatečně sestouplá varlata a vzácně i další anomálie obličeje, jako jsou uši nízko posazené nebo výrazné a rozštěp rtu nebo patra. Celková četnost výskytu není známa, ale studie provedená v severovýchodní Itálii odhaduje míru výskytu na 1,2 případu na 100 000 novorozenců (Vajsar, 2006).

Do syndromu Walker-Warburgové jsou zapojeny určité geny, přičemž některé jsou dosud neidentifikované. Byly identifikovány různé mutace v genech pro protein O-mannosyltransferázu 1 a 2 (POMT1 a POMT2), a v každém z genů fukutin a fukutin-related protein (FKRP) byla nalezena jedna mutace (Vajsar, 2006).

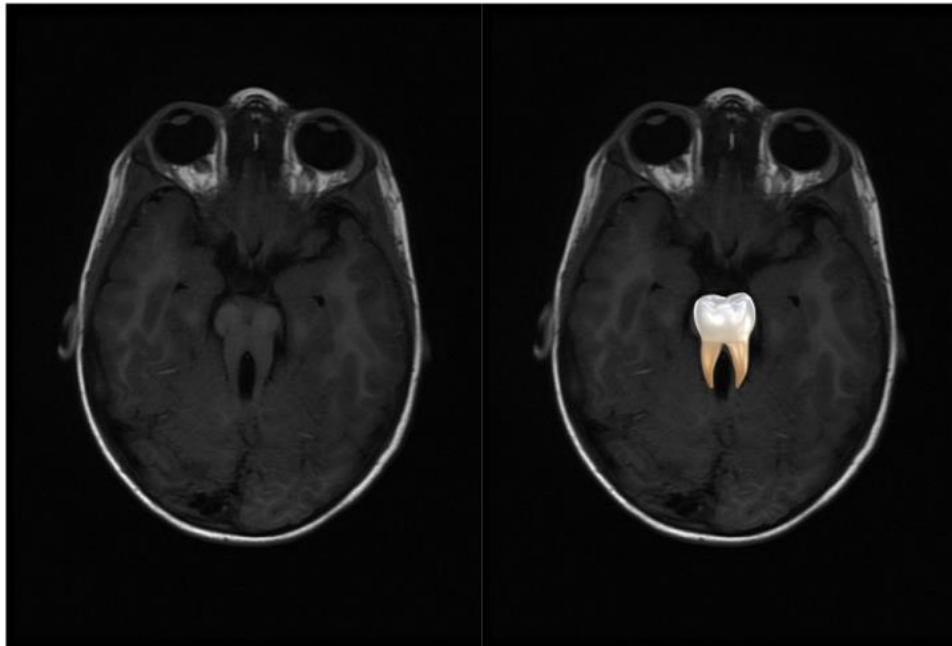
Klasické příznaky WWS lze identifikovat prostřednictvím běžného ultrazvuku břicha matky a prenatální magnetickou rezonancí v prvních týdnech těhotenství. Pro potvrzení diagnózy po porodu nebo krátce po něm je však často nutná molekulární genetická analýza, postabortivní MRI nebo histopatologické vyšetření (Achiron, 2016).



Obr. 6: Čelní pohled na pacienta ve věku 27 měsíců se syndromem Walker- Warburgové. Obrázek vpravo naznačuje zadní posunutí mozkového kmene a mozečku a malé asymetrické čtvrté komory. (Převzato dle: Dobyns et al., 189, s. 199)

4.3.4 Joubertův syndrom

Joubertův syndrom (viz Obr. 7) je genetické onemocnění mozku, které je dědičné a charakterizuje ho specifická abnormalita mozečku a mozkového kmene, která je rozpoznatelná na snímcích magnetickou rezonancí mozku jako "Molar Tooth Sign" (MTS) (Bachmann-Gagescu et al., 2020).



Obr. 7: Molární zub u pacienta s Joubertovým syndromem (Převzato dle: Buckley et al., 2019)

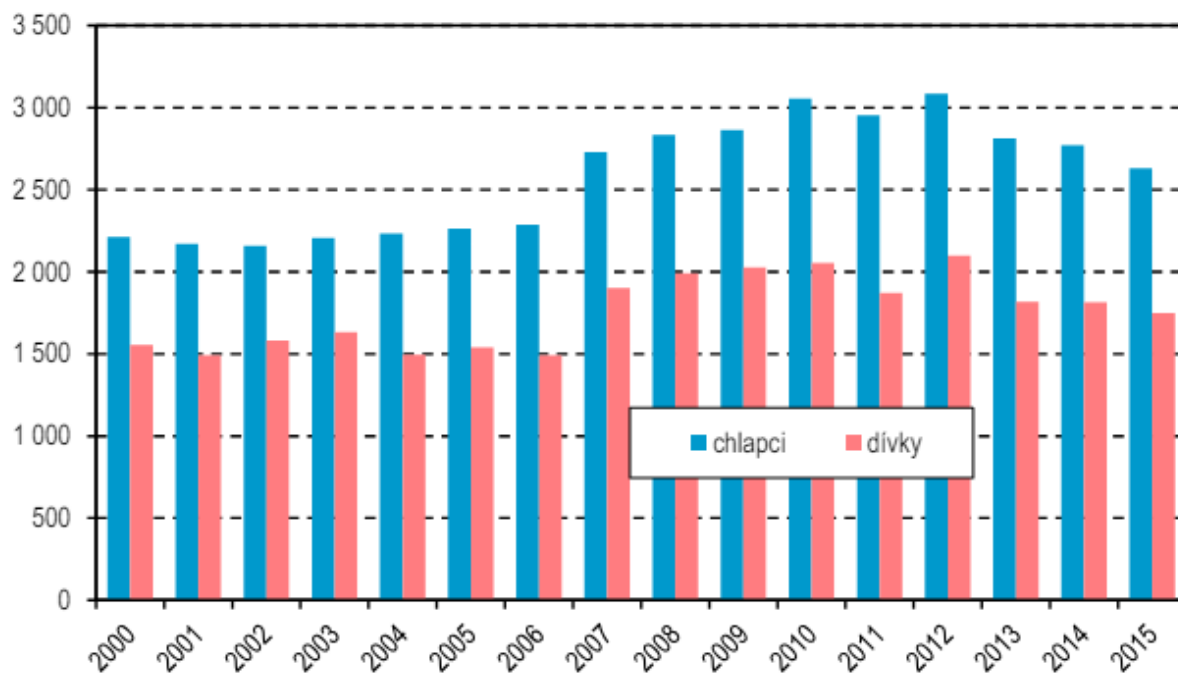
Tento charakteristický vzhled je výsledkem abnormální kombinace nedostatečného vývoje nebo podvyvinutí cerebelárního *vermis*, výrazně vyvinutých a horizontálně orientovaných horních cerebelárních stopek a někdy i hluboké prohlubně mezi cerebelárními pedunkuly (propojení mezi mozkovým kmenem a mozkovou kůrou). Pacienti s JS obvykle vykazují symptomy jako hypotonie, nekoordinované pohyby očí, respirační potíže a ataxie již od raného věku. JS je porucha ovlivňující více systémů těla a může se projevovat také v dalších oblastech, jako jsou oči, ledviny, játra a kosterní struktury (Bachmann-Gagescu et al., 2015). U jedinců s JS byla zaznamenána řada behaviorálních a psychiatrických problémů, jako jsou záchvaty vzteku, sebepoškozování, autismus, deprese, úzkost a sluchové halucinace (Fennell et al., 1999). JS je vzácné genetické onemocnění, s odhadovanou prevalencí mezi 1:55 000 až 1:200 000 (Bachmann-Gagescu et al., 2020).

5 STATISTIKA VÝSKYTU VROZENÝCH VÝVOJOVÝCH

VAD NERVOVÉ SOUSTAVY

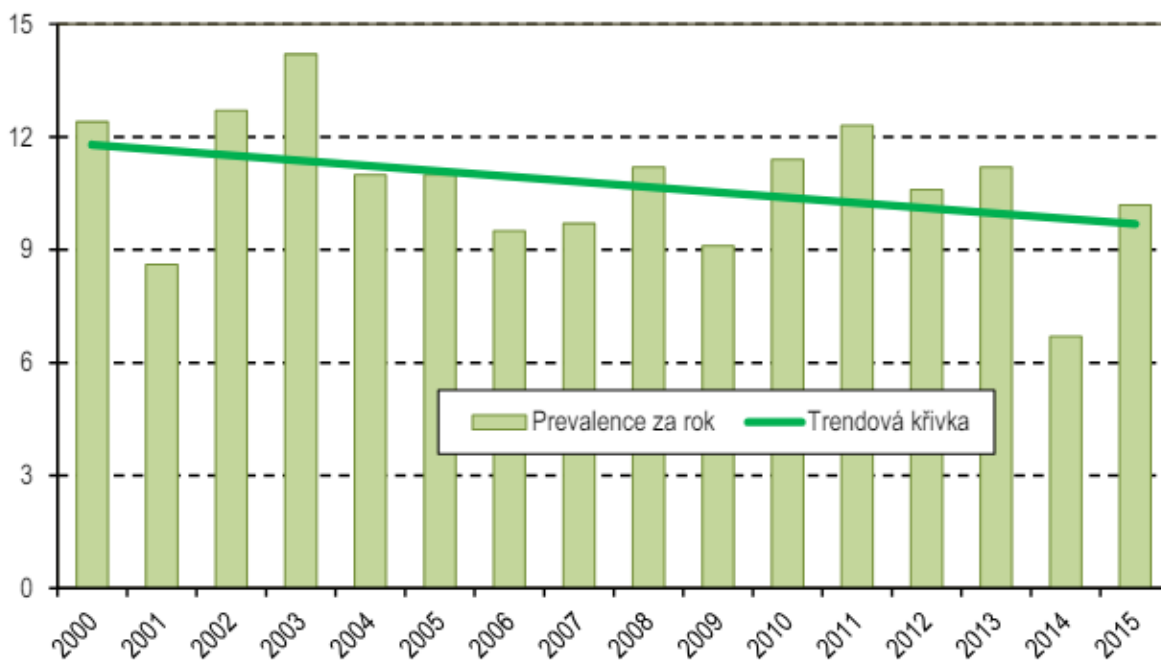
V následujících grafech jsou znázorněny počty živě narozených dětí s VVV,

(viz Graf 1, 2, 3, 4, a 5)



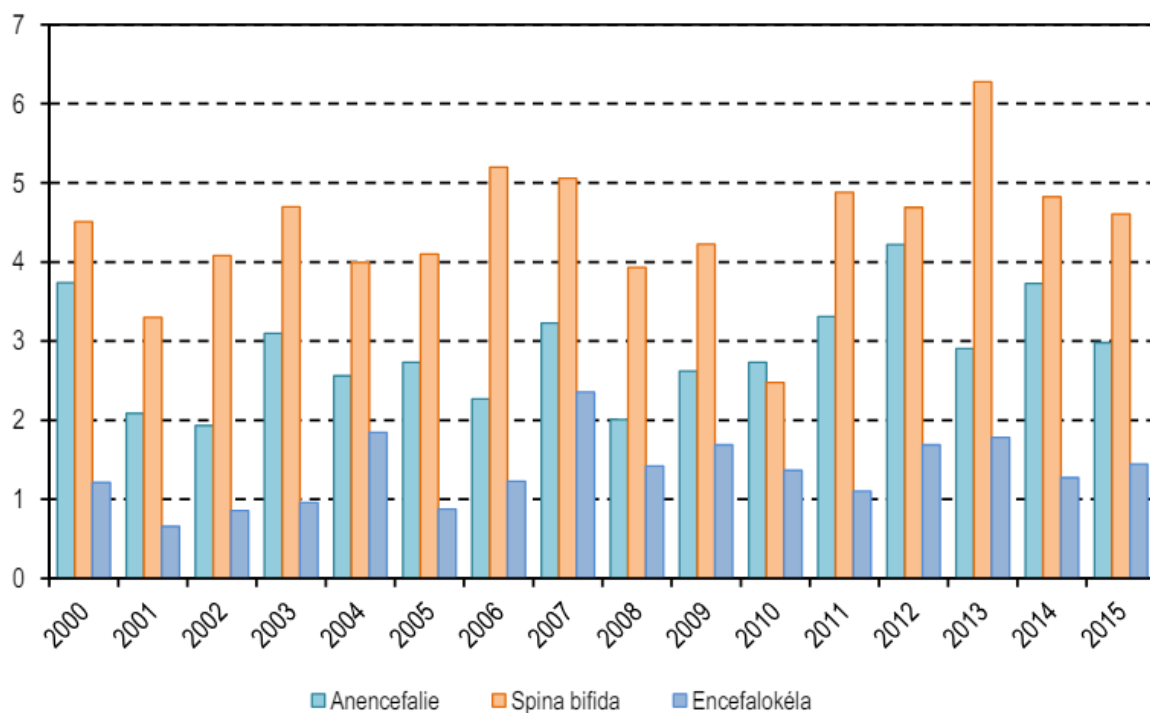
Graf 1: Počet živě narozených dětí s vrozenou vadou, chlapci, dívky, absolutně

(Převzato a upraveno dle: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2018, s. 13)

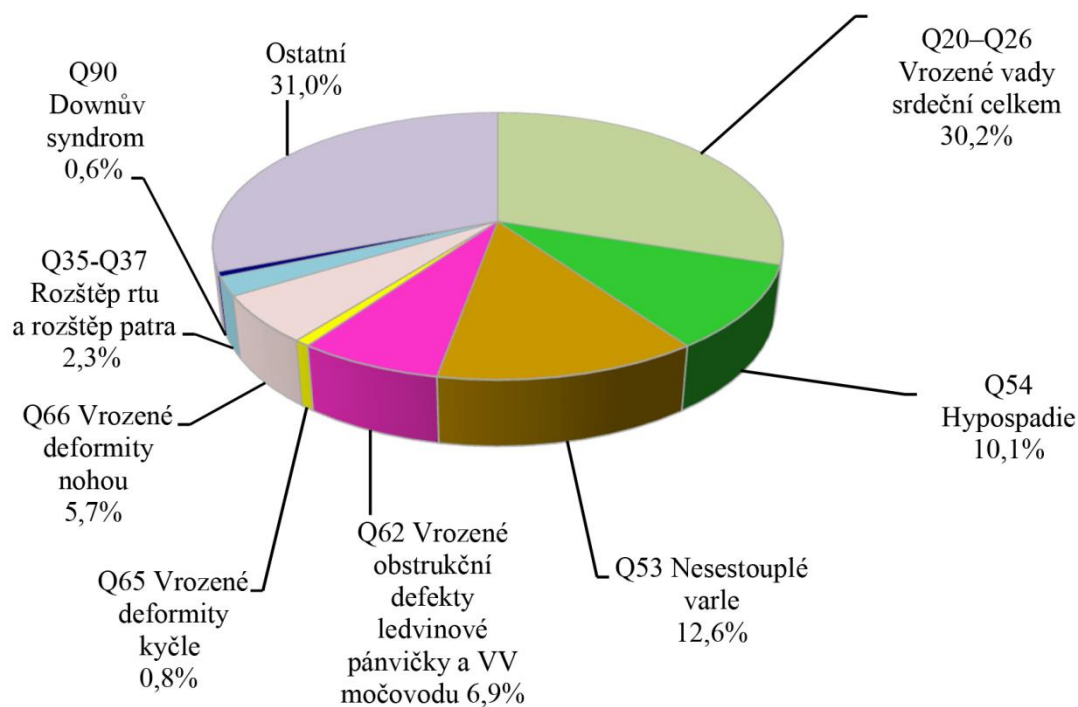


Graf 2: Vrozené vady nervové soustavy na 10 000 živě narozených dětí

(Převzato a upraveno dle: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2018, s. 15)

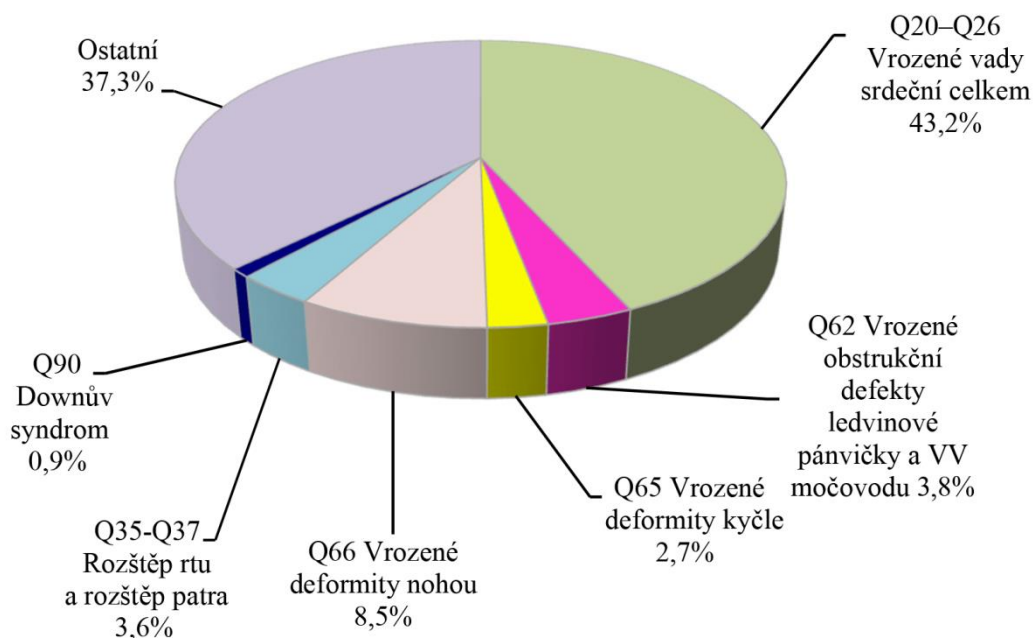


Graf 3: Výskyt anencefalie, spina bifida, a encefalokély mezi živě narozenými dětmi, ČR, 2000–2015, na 10 000 živě narozených (Převzato dle: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2018, s. 20)



Graf 4: Struktura vrozených vad u živě narozených chlapců, v roce 2015

(Převzato a upraveno dle: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2018. s. 36)



Graf 5: Struktura vrozených vad u živě narozených dívek, v roce 2015

(Převzato a upraveno dle: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2018. s. 36)

6 ZOBRAZOVACÍ METODY V NEUROLOGII

Následující popisované zobrazovací metody jsou zásadními nástroji pro diagnostiku, sledování a plánování léčby neurologických onemocnění. Tyto metody poskytují podrobný pohled na strukturu a funkci mozku a míchy, což lékařům umožňuje přesně identifikovat a hodnotit různé patologické stavy.

6.1 Metody zobrazující strukturu

V posledních patnácti letech zaznamenaly zobrazovací metody v různých lékařských oborech výrazný pokrok. Modernizace a zdokonalování technologií, digitalizace a kombinace metod do tzv. hybridních systémů nám dnes umožňují nejen pozorovat téměř všechny struktury uvnitř lidského těla, včetně nervové soustavy, ale také mapovat jejich funkce a sledovat různé biofyzikální procesy ve tkáních.

V neurologii je využívána široká škála zobrazovacích metod, od tradičních nativních rentgenových snímků přes magnetickou rezonanci až po vyšetření funkční aktivity mozku. Každá z těchto metod má své nezastupitelné místo v diagnostice (Drábová, 2009).

6.1.1 Radiografie

Radiografie je diagnostická technika využívaná k získání obrazu vnitřních struktur těla, jako jsou kosti nebo orgány. Radiografie využívá krátkovlnného záření k zachycení obrazu vad ve svazu nebo v materiálu a zaznamenává ho na film nebo digitální detektor. Vadná oblast absorbuje méně záření než okolní materiál, což umožňuje její identifikaci na snímku. Zdrojem záření může být rentgenová trubice nebo paprsky gama z radioaktivního izotopu.

6.1.2 Výpočetní Tomografie (CT)

Obrazy vytvořené tomografií vznikají rekonstrukcí z rozsáhlého množství měření průchodu rentgenového záření skrz pacienta, což se v tomto případě nazývají projekční data. Tyto obrazy poskytují detailní tomografické zobrazení lineárního útlumového koeficientu rentgenového záření. Hlavním cílem systémů CT je provádět velké množství (přibližně 500 000) precizních měření průchodu rentgenového záření skrz pacienta v pečlivě kontrolované geometrii. Základní systém obvykle zahrnuje portál, patientský stůl, ovládací konzoli a počítač. Portál obsahuje rentgenový zdroj, rentgenové detektory a systém pro sběr dat (DAS). Počítačová tomografie (CT) využívá rentgenové paprsky k vytváření detailních příčných obrazů celého těla a za posledních 25 let prošla významným rozvojem, což přineslo

významné pokroky v klinické praxi. Kombinace více řad rentgenových detektorů, vysokých rychlostí rotace a pokročilých zpracování dat výrazně inovovala diagnostický přístup v neuroimagingu (neurozobrazování). Tato technologie umožňuje vynikající 2D a 3D vizualizaci cévního systému a malých struktur, jako jsou kostěné části v časové kosti, a umožňuje rychlou a přesnou analýzu celé páteře, lebky a kostí obličeje. Dynamické techniky, které umožňují fyziologické hodnocení průtoku krve v mozku a perfuzi nádoru, dále potvrzují CT jako primární diagnostický nástroj pro vyšetření hlavy a páteře (Blackham et al., 2014).

6.1.3 Magnetická rezonance (MRI)

Magnetická rezonance je zobrazovací metoda, která využívá intenzivní magnetické pole a rádiové vlny k vytvoření detailních obrazů vnitřních struktur těla.

V jádře atomu každý proton nese kladný náboj +1. Když se umístí do magnetického pole, protony se "precesují", což znamená, že se otáčejí. Tato rotace má frekvenci závislou na atomu, ke kterému proton patří (např. vodík, fosfor), a na síle lokálního magnetického pole, měřené v jednotkách zvaných „tesla“. Během precese generují protony nový proud, který lze detekovat a měřit. Přístroje MRI zahrnují "vysílací" cívku, která vytváří magnetické pole, a "přijímací" cívku, která přijímá proud. Tento proud je poté zpracován počítačem, který na základě polohy a síly signálů vytváří obraz. Vzhled výsledného obrazu se liší podle typu tkáně – např. vazy a kosti se obvykle jeví tmavé, zatímco tuk se jeví světlý. To je způsobeno tím, že látky s vyšším obsahem vodíku, a tím i vyšší hustotou protonů, produkují více signálů než ty s nižším obsahem vodíku (např. voda má více než kost). Mnoho patologií (např. infekce, záněty, nádory) způsobuje zvýšený obsah vody. MRI může odlišit tkáně s různým obsahem vody, což umožňuje identifikaci patologických změn, jako jsou otoky, demyelinace nebo krvácení do subarachnoidálního prostoru (Gibby, 2005).

6.1.4 Ultrasonografie

Ultrasonografie je moderní zobrazovací metoda, která neustále pokračuje ve svém zdokonalování. Základním typem vyšetření je momentálně plošné zobrazení v B módu (2D obraz). Tento typ obrazu je získán postupným sledováním úseček v různých hloubkách tkání, což umožňuje sledování pohybu tkání. Tato technika je šetrná k pacientovi, snadno dostupná a umožňuje sledování vyšetřované oblasti v reálném čase (Filip et al., 2010).

6.1.5 Angiografie

MR angiografie, nebo také angiografie pomocí magnetické rezonance, je neinvazivní zobrazovací metoda sloužící k získávání informací o cévním systému. Tato technika využívá speciální sekvence k zachycení pohybu, konkrétně proudící krve v mozkových tepnách. Výsledné obrazy ukazují krev s vysokým signálem ve srovnání s okolními tkáněmi (Charvát et al., 2006).

6.2 Metody zobrazující funkci

6.2.1 Funkční magnetická rezonance (fMRI)

Funkční magnetická rezonance je skupina zobrazovacích metod, které byly vyvinuty pro zobrazení regionálních, časově proměnných změn v mozkovém metabolismu. Tyto metabolické změny mohou být způsobeny kognitivními stavy vyvolanými určitými úkoly nebo mohou být výsledkem spontánních procesů v klidovém stavu mozku. fMRI vychází z MRI, která využívá nukleární magnetickou rezonanci v kombinaci s gradienty magnetického pole k vytváření snímků. Tyto snímky mohou zahrnovat různé typy kontrastu, jako je T1 vážení, T2 vážení, susceptibilita a průtok (Chen et al., 2015).

V místě mozkové aktivity dochází ke změně metabolismu glukózy, což vede ke zvýšené spotřebě kyslíku. Kyslík, který je vázán na hemoglobin, je během zvýšené aktivity transportován do aktivní oblasti. Tento proces je provázen vazodilatací cév, což zvyšuje místní průtok krve (CBF – cerebral blood flow) a objem krve (CBV - cerebral blood volume), a mění se poměr mezi koncentrací oxyhemoglobinu (okysličený hemoglobin) a deoxyhemoglobinu (neokysličený hemoglobin). Měření aktivity mozkových center pomocí magnetické rezonance je založeno na rozdílech v CBF, CBV a koncentracích oxyhemoglobinu/deoxyhemoglobinu během klidového stavu a při aktivaci určitým podnětem (Zolák, 2017).

6.2.2 Magneticko-rezonanční spektroskopie (MRS)

Magneticko-rezonanční spektroskopie (MRS) je neinvazivní metoda určená k vyšetřování tkáňového metabolismu. Jde o spolehlivý postup, který lze v klinické praxi využívat pro neinvazivní chemickou analýzu tkáně *in vivo*, včetně mozkové tkáně. MRS a MR zobrazování vycházejí ze stejného fyzikálního principu a používají podobné techniky. Výsledkem spektroskopického měření však není obraz, ale spektrum frekvenčních signálů, které představuje biochemické složení ve zvoleném objemu tkáně (Backens, 2010). Tyto procesy

lze posoudit podle změn v buněčném metabolismu, které se odrážejí ve tvaru spektra a hodnotách spočítaných koncentrací daných metabolitů. V současné klinické praxi se nejčastěji používá metoda protonové (^1H) MR spektroskopie, ale je možné sledovat i metabolity jiných izotopů, jako jsou ^{13}C , ^{31}P , a ^{19}F (Zolák, 2017).

6.2.3 Elektroencefalografie (EEG)

Elektroencefalografie (EEG) je nejčastěji používaným nástrojem pro diagnostiku pacientů s podezřením na záchvaty nebo epilepsii. EEG nebo elektrické zobrazení zdroje (ESI) je zobrazovací technika založená na modelu, která kombinuje časové a prostorové složky EEG k identifikaci zdroje abnormální elektrické aktivity spojené se záchvaty. Lokalizace elektrického zdroje umožňuje hlubší analýzu EEG nad rámec pouhé vizuální kontroly a může zvýšit přesnost neinvazivní lokalizace epileptogenní zóny. Pomocí lokalizace zdroje lze rekonstrukcí elektrických potenciálů zaznamenaných EEG na pokožce hlavy odhadnout umístění základních proudů a spojit je se strukturálními snímky jednotlivých pacientů. Lokalizace zdroje je obvykle založena na analýze interiktálních epileptiformních výbojů (IED), ale může být také vypočítána z iktálních výbojů EEG. V současné době je dostupná vysokorozlišovací ESI (high density, HR-ESI), která využívá velký počet záznamových EEG elektrod (Mesraoua et al., 2019).

6.2.4 Pozitronová emisní tomografie (PET)

Pozitronová emisní tomografie (PET) je diagnostická metoda, která umožňuje zobrazení fyziologických a patologických procesů probíhajících v organismu. V současné době se PET využívá hlavně v onkologii, kardiologii a neurologii.

Před samotným PET vyšetřením je nutné připravit radiofarmakum, které se skládá z radionuklidu a jeho nosiče, a aplikovat jej pacientovi intravenózně. Radionuklid se získává inkorporací protonu do jádra jiného prvku v zařízení zvaném cyklotron. Radionuklidy jsou nestabilní a podléhají samovolnému rozpadu. Nejčastěji se používají ^{18}F fluor (^{18}F), ^{15}O kyslík (^{15}O), ^{13}N dusík (^{13}N) a ^{124}I jod (^{124}I). Klinické využití těchto radionuklidů je podmíněno jejich poločasem rozpadu, který se pohybuje od několika minut do 2 hodin. Tato doba je dostatečná pro jejich distribuci v organismu a zároveň nezatěžuje pacienta dlouhodobým zářením. Nosiče radionuklidů jsou látky plnící v organismu specifické funkce. V klinické praxi je nejpoužívanějším nosičem deoxyglukóza značená ^{18}F , tedy ^{18}F -2-deoxyglukóza (^{18}F FDG), která poskytuje informace o úrovni energetického metabolismu v dané oblasti (Doležalová et al., 2014).

6.2.5 Jednofotonová emisní tomografie (SPECT)

SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) je diagnostická metoda 3D zobrazování, která umožňuje studovat fyziologické a patologické procesy v těle pomocí radioaktivně značených látek. Princip SPECT spočívá v detekci gama-fotonů vysílaných z radioaktivních zářičů umístěných uvnitř těla pacienta, které jsou zachycovány detektory umístěnými kolem něj. Před vyšetřením je pacientovi podáno radiofarmakum obsahující radioaktivní izotopy, např. technecium-99m (^{99m}Tc), které se váže na specifické cílové struktury v těle. Po aplikaci se radiofarmakum distribuuje v organismu a jeho rozložení je detekováno pomocí SPECT detektorů.

SPECT má klinické využití v diagnostice onkologických onemocnění, hodnocení prokrvení srdce v kardiologii, posuzování mozkové perfuze u pacientů po mozkových příhodách nebo s demencí, a také při vyšetřování skeletálního systému pro detekci zánětů nebo metastáz (Lazárková, 2009).

7 LÉČBA VROZENÝCH VÝVOJOVÝCH VAD NERVOVÉ SOUSTAVY

Léčba vrozených vývojových vad nervové soustavy vede k různým výsledkům v závislosti na typu a závažnosti vady. Efektivní terapie může vést k výraznému zlepšení kvality života, zvýšení funkčních schopností, snížení rizika sekundárních komplikací, jako jsou infekce nebo orgánové selhání, a také k lepšímu začlenění do společnosti.

7.1 Prenatální léčba

Prenatální léčba vrozených vývojových vad nervové soustavy nabízí několik přístupů. Jednou z hlavních metod je suplementace kyseliny listové, která je klíčová pro prevenci defektů neurální trubice (NTD). Kyselina listová je zásadní pro vývoj plodu, zejména pro růst a dělení buněk. Nedostatek této látky může způsobit abnormální vývoj neurální lišty. Proto by těhotné ženy měly denně užívat 0,4 mg kyseliny listové, aby snížily riziko těchto vrozených vad.

Chirurgické zákroky se ukázaly jako přínosné u rozštěpové vady *spina bifida aperta*. Tento stav umožňuje vhodný chirurgický zákrok, kterým lze předejít dalšímu styku vyhřezlé nervové tkáně s plodovou vodou. Tím je možné minimalizovat poškození nervové soustavy plodu a zlepšit jeho dlouhodobý vývoj. V případě hydrocefalu (nadměrného hromadění mozkomíšního moku) je možné provést chirurgický zákrok k odvodnění této tekutiny (Copp et al., 2015).

7.2 Postnatální léčba

Postnatální terapie vrozených vad nervové soustavy je zaměřena na posílení funkčních schopností a zlepšení životní kvality jedince s těmito vadami. U postnatální léčby nemocí *spina bifida* a *hydrocefalus* je možný chirurgický zákrok těsně po narození nebo během prvních dnů po narození.

Postnatální léčba vede především k tomu, aby se dítě začlenilo do kolektivu. Součástí léčby je rehabilitační terapie, která slouží k udržení motorických dovedností a nezávislosti. Dítěti může zároveň pomoci i logopedická péče ke zlepšení řečových a jazykových dovedností, psychologická a sociální podpora a vzdělávací a sociální integrace.

8 ZÁVĚR

Vrozené vývojové vady nervové soustavy představují významný zdravotní problém s širokým spektrem klinických projevů a dopadů na jedince. Jejich diagnostika a léčba vyžadují multidisciplinární přístup, který zahrnuje takové odborníky, jako jsou genetici, neurologové, chirurgové a další specialisté. Moderní diagnostické a léčebné metody, včetně prenatální diagnostiky a chirurgických zákroků, umožňují zlepšení prognózy a kvality života pacientů. Klíčovou roli v celém procesu hraje také podpora rodin a psychosociální péče, která je nezbytná pro plnohodnotné začlenění postižených jedinců do společnosti.

V práci je nejprve nadefinován termín vrozených vývojových vad a další pojmy, které se s touto problematikou souvisí. Dále jsou v práci specifikovány příčiny vzniku těchto vad se zaměřením na prenatální vývoj nervové soustavy člověka. Při popisu konkrétních vad byl představen jejich výskyt na fotografiích a určen, jakým způsobem se dají tyto vady rozpoznat. Další část práce se zaměřuje na statistiky výskytu vrozených vývojových vad nervové soustavy. Nakonec jsou v práci uvedeny zobrazovací metody v neurologii, pomocí nichž se dají vady identifikovat.

Předložená bakalářská práce by měla především detailněji informovat o vrozených vývojových vadách, především tedy budoucí matku či rodiče, kteří plánují rodičovství. Nastávající matka může svým chováním částečně předejít tomu, aby se některé geneticky nepodmíněné vývojové vady neobjevily. Autorka práce se domnívá, že budoucí rodiče by měli vědět, jak pracovat s dětmi, které vrozené vývojové vady mají, příp. aby zkontrolovali možné následky s odborníkem. K diskusi je i možnost rozšíření práce o dotazníkové šetření mapující zkušenosti a příběhy rodičů či lidí, kteří se s podobnými vrozenými vývojovými vadami ve svém životě setkali.

9 CITOVANÁ LITERATURA

ACHIRON, R., E. KATORZA, H. REZNIK-WOLF, E. PRAS, D. KIDRON, M. BERKENSTADTT, 2016. Very Early In-Utero Diagnosis of Walker-Warburg Phenotype: The Cutting Edge of Technology. *Ultrasound International Open* [online]. 2016-06-20, **2**(02), E54-E57 [cit. 2024-04-28]. ISSN 2199-7152. Dostupné z: doi:10.1055/s-0036-1582303.

ALZATE, J. C., K. F. KOTHBAUER, G. I. JALLO, F. J. EPSTEIN, 2001. Treatment of Chiari type I malformation in patients with and without syringomyelia: a consecutive series of 66 cases. *Neurosurgical Focus* [online]. **11**(1), 1-9 [cit. 2024-04-17]. ISSN 1092-0684. Dostupné z: doi:10.3171/foc.2001.11.1.4.

ANGULO-MALDONADO, M., O. LARA-SARABIA, A. CADENA-BONFANTI, A. ULLOA-PIZA, 2022. X-linked hereditary periventricular nodular heterotopia. *Neurología (English Edition)* [online]. **37**(3), 232-234 [cit. 2024-04-23]. ISSN 21735808. Dostupné z: doi:10.1016/j.nrleng.2021.05.005.

ARNETT, B., 2003. Arnold-Chiari Malformation. *Archives of Neurology* [online]. 2003-06-01, **60**(6) [cit. 2024-04-18]. ISSN 0003-9942. Dostupné z: doi:10.1001/archneur.60.6.898.

BACKENS, M., 2010. Grundlagen der MR-Spektroskopie. *Der Radiologe* [online]. **50**(9), 767-774 [cit. 2024-06-13]. ISSN 0033-832X. Dostupné z: doi:10.1007/s00117-009-1950-8.

BACHMANN-GAGESCU, R., J. C. DEMPSEY, I. G. PHELPS, I G PHELPS, B. J. O'ROAK, D M KNUTZEN, T. C. RUE, G. E. ISHAK, C. R. ISABELLA, N. GORDEN, J. ADKINS, E. A. BOYLE, N. de LACY, D. O'DAY, A. ALSWAID, R. RAMDEVI A., L. LINGAPPA, C. LOURENCO, L. MARTORREL, À. GARCIA-CAZORLA, H. OZYUREK, G. HALILOGLU, B. TUYSUZ, M. TOPCU ; University of Washington Center for Mendelian Genomics; P. CHANCE, M. A. PARISI, I. A. GLASS, J. SHENDURE, D. DOHERTY, 2015. Joubert syndrome: a model for untangling recessive disorders with extreme genetic heterogeneity. *Journal of Medical Genetics* [online]. 2015-07-23, **52**(8), 514-522 [cit. 2024-05-08]. ISSN 0022-2593. Dostupné z: doi:10.1136/jmedgenet-2015-103087.

BACHMANN-GAGESCU, R., Je. C. DEMPSEY, S.BULGHERONI, M. L CHEN, S. D'ARRIGO 4, I. A. GLASS, T. HELLER, E. HÉON, F. HILDEBRANDT, N. JOSHI, D. KNUTZEN, H. Y. KROES, S. H. MACK, S. NUOVO, M. A. PARISI, J. SNOW, A. C. SUMMERS, J. M. SYMONS, W. M. ZEIN, E. BOLTSCHAUER, J. A. SAYER, M. GUNAY-AYGUN, E. M. VALENTE, D. DOHERTY, 2020. Healthcare recommendations for Joubert syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. **182**(1), 229-249 [cit. 2024-05-08]. ISSN 1552-4825. Dostupné z: doi:10.1002/ajmg.a.61399.

BLACKHAM, K. A., L. L. M. VIDAL, 2014. Computed Tomography. In: *Encyclopedia of the Neurological Sciences* [online]. Elsevier, s. 848-853 [cit. 2024-05-24]. ISBN 9780123851581. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-385157-4.00194-9.

BOCK, G., J. MARSH, 2007. *Ciba Foundation Symposium 181 - Neural Tube Defects* [online]. Wiley [cit. 2024-03-07]. Novartis Foundation Symposia. ISBN 9780471941729. Dostupné z: doi:10.1002/9780470514559.

- BOREK, I., 2001 *Vybrané kapitoly z neonatologie a ošetrovatelské péče*. Vyd. 2., dopl. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví. ISBN 80-7013-338-4.
- CALDARELLI, M., G. REA, R. CINCU, C. DI ROCCO, 2002. Chiari type III malformation. *Child's Nervous System* [online]. 2002-5-1, **18**(5), 207-210 [cit. 2024-04-18]. ISSN 0256-7040. Dostupné z: doi:10.1007/s00381-002-0579-y.
- CARDOVÁ, S., 2014. *Kyselina listová - význam v prevenci vrozených vad a její přisun v těhotenství* [online]. České Budějovice [cit. 2024-04-12]. Bakalářská práce. Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích. Vedoucí práce doc. MUDr. Stránský Miroslav.
- COOK, R. J., J. N. ERDMAN, M. HEVIA, B. M. DICKENS, 2008. Prenatal management of anencephaly. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [online]. **102**(3), 304-308 [cit. 2024-04-04]. ISSN 0020-7292. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijgo.2008.05.002.
- COPP, A. J., N. D. E. GREENE, 2013. Neural tube defects—disorders of neurulation and related embryonic processes. *WIREs Developmental Biology* [online]. **2**(2), 213-227 [cit. 2024-03-09]. ISSN 1759-7684. Dostupné z: doi:10.1002/wdev.71.
- COPP, A. J., N. Scott ADZICK, L. S. CHITTY, J. M. FLETCHER, Grayson N. HOLMBECK, G. M. SHAW, 2015. Spina bifida. *Nature Reviews Disease Primers* [online]. 2015-12-17, **1**(1) [cit. 2024-06-18]. ISSN 2056-676X. Dostupné z: doi:10.1038/nrdp.2015.7.
- DATE, I., Y. YAGYU, S. ASARI, T. OHMOTO, 1993. Long-term outcome in surgically treated encephalocele. *Surgical Neurology* [online]. **40**(2), 125-130 [cit. 2024-04-10]. ISSN 00903019. Dostupné z: doi:10.1016/0090-3019(93)90122-H.
- DE ARRUDA, JA, E. FIGUEIREDO, JL MONTEIRO, LM BARBOSA, C. RODRIGUES a B. VASCONCELOS, 2018. Orofacial clinical features in Arnold Chiari type I malformation: A case series. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* [online]cit. 2024-04-17]. ISSN 19895488. Dostupné z: doi:10.4317/jced.54419.
- DETRAIT, E. R., T. M. GEORGE, H. C. ETCHEVERS, J. R. GILBERT, M. VEKEMANS, M. C. SPEER, 2005. Human neural tube defects: Developmental biology, epidemiology, and genetics. *Neurotoxicology and Teratology* [online]. **27**(3), 515-524 [cit. 2024-04-09]. ISSN 08920362. Dostupné z: doi:10.1016/j.ntt.2004.12.007.
- DI DONATO, N., S. CHIARI, G. M. MIRZAA, K. ALDINGER, E. PARRINI, C. OLDS, A. J. BARKOVICH, R. GUERRINI, W. B DOBYNS, 2017. Lissencephaly: Expanded imaging and clinical classification. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. **173**(6), 1473-1488 [cit. 2024-04-27]. ISSN 1552-4825. Dostupné z: doi:10.1002/ajmg.a.38245.
- DOLEŽÁLKOVÁ, E.; UNZEITIG, V., 2014 Kyselina listová a prevence rozštěpových vad centrálního nervového systému. *Čes Gynek.*, 2: 134-139.
- DOLEŽALOVÁ, I., K. BOLČÁK, R. KUBA, 2014. Využití pozitronové emisní tomografie (PET) v neurologii. *Neurologia pre prax*. Bratislava: SOLEN, **15**(1), 13-18. ISSN 1335-9592.
- DONOVAN, M. F., M. CASCELLA, 2022. *Embryology, Weeks 6-8*. [online]. [cit. 2024-02-25].

DRÁBOVÁ, Z., 2009. *Význam zobrazovacích metod v neurologii* [online]. Praha [cit. 2024-05-21]. Bakalářská práce. Univerzita Karlova v Praze 2. Lékařská fakulta. Vedoucí práce MUDr. Martin Kynčl.

ELBAROODY, M., H. E. MOSTAFA, M. F M ALSAWY, M. E. ELHAWARY, A. ATALLAH, M. GABR, 2020. Outcomes of Chiari malformation III: A review of literature. *Journal of Pediatric Neurosciences* [online]. **15**(4) [cit. 2024-04-18]. ISSN 1817-1745. Dostupné z: doi:10.4103/JPN.JPN_135_19.

FENNELL, E. B., J. C. GITTEN, D. E. DEDE, B. L. MARIA, 1999. Cognition, Behavior, and Development in Joubert Syndrome. *Journal of Child Neurology* [online]. **14**(9), 592-596 [cit. 2024-05-21]. ISSN 0883-0738. Dostupné z: doi:10.1177/088307389901400907.

FILIP, M., P. LINZER, F. ŠÁMAL, 2010. Peroperační 3D sonografie v neurochirurgii. Online. *Neurologie pro praxi*. roč. 11, č. 6, s. 415-417. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2010/06/13.pdf> [cit. 2024-06-18].

GIBBY, W. A., 2005. Basic principles of magnetic resonance imaging. *Neurosurgery Clinics of North America* [online]. **16**(1), 1-64 [cit. 2024-05-24]. ISSN 10423680. Dostupné z: doi:10.1016/j.nec.2004.08.017.

GOETZINGER, K. R., A. G. CAHILL, 2018. Miller-Dieker Syndrome (17p13.3 Deletion Syndrome). In: *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care* [online]. Elsevier, 636-638.e1 [cit. 2024-04-27]. ISBN 9780323445481. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-323-44548-1.00157-1.

GREENE, N. D.E., A. J. COPP, 2014. Neural Tube Defects. *Annual Review of Neuroscience* [online]. 2014-07-08, **37**(1), 221-242 [cit. 2024-03-07]. ISSN 0147-006X. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-neuro-062012-170354.

HADAČ, J., 2005. Korové dysgeneze a epilepsie. *Neurologie pro praxi*, 4.4: 182-187.

HIDALGO, J. A, TORK C. A, VARACALLO M.: Arnold-Chiari Malformation. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2017. PMID: 28613730.

HOLMES, L. B., M. H. TOUFAILY, M. N. WESTGATE, 2018. Iniencephaly. *Birth Defects Research* [online]. **110**(2), 128-133 [cit. 2024-04-15]. ISSN 2472-1727. Dostupné z: doi:10.1002/bdr2.1082.

HOLUB, M.; BLAŽKOVÁ, J., 2022. *Nejčastěji se vyskytující kongenitální a vývojové poruchy páteře a míchy v lumbosakrální oblasti* [online]. [cit. 2024-04-13]. Dostupné z: doi:10.36290/neu.2022.046.

CHARVÁT, F., B. MARKALOUS, 2006. *Zobrazení hlavy: metodika vyšetřování, anatomie, patologie, klinika: CT, MR, RTG, PET, PET/CT, sonografie, endoskopie, angiografie, intervenční neuroradiologie, navigovaná chirurgie*. 2., upr. a rozš. vyd., V Tritonu 1. Praha: Triton. ISBN isbn80-7254-904-9.

CHEN, J. E., G. H. GLOVER, 2015. Functional Magnetic Resonance Imaging Methods. *Neuropsychology Review* [online]. **25**(3), 289-313 [cit. 2024-06-12]. ISSN 1040-7308. Dostupné z: doi:10.1007/s11065-015-9294-9.

- I. KH. ALMADHOUN, M. KHALEEL, A. W. HATTAB, N. N. ALAZZEH, S. T. ALADWAN, O. TA'AMNEH, 2023. Diagnosis and Treatment of Dandy-Walker Syndrome With Two Types of Ventriculoperitoneal (VP) Shunts: A Case Report. *Cureus* [online]. [cit. 2024-04-20]. ISSN 2168-8184. Dostupné z: doi:10.7759/cureus.46564.
- INVERSETTI, A., L. VAN DER VEEKEN, D. THOMPSON, K. JANSEN, F. VAN CALENBERGH, L. JOYEUX, J. BOSTEELS, J. DEPREST, 2019. Neurodevelopmental output of children with spina bifida aperta reparated postnatally prenatally vs.: systematický přehled a metaanalýza. *Ultrazvuk v porodnictví a gynekologii* [online]. **53** (3), 293-301 [cit. 2024-04-12]. ISSN 0960-7692. Dostupné z: doi:10.1002/uog.20188.
- KAHLE, K. T, A. V KULKARNI, D. D LIMBRICK, B. C WARF, 2016. Hydrocephalus in children. *The Lancet* [online]. **387**(10020), 788-799 [cit. 2024-04-16]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(15)60694-8.
- LAZÁRKOVÁ, T., 2009. *Zobrazovací metody v moderní fyziologii* [online]. Brno [cit. 2024-06-17]. Dostupné z: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://is.muni.cz/th/kr12f/Bc._prace.pdf. Bakalářská práce. Masarykova univerzita. Vedoucí práce RNDr. Martin Vácha, Ph.D.
- LOUNT, J. P., T. M. GEORGE, J. KOUEIK, B. J. ISKANDAR, 2019. Concepts in the neurosurgical care of patients with spinal neural tube defects: An embryologic approach. *Birth Defects Research* [online]. 2019-11-15, **111**(19), 1564-1576 [cit. 2024-02-22]. ISSN 2472-1727. Dostupné z: doi:10.1002/bdr2.1588.
- LUMLEY, J., L. WATSON, M. WATSON, C. BOWER, 2001. "Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects." *The Cochrane database of systematic reviews*, 3: CD001056. doi:10.1002/14651858.CD001056.
- MATĚJKOVÁ, M., 2017. *Vrozené vývojové vady – možnosti laboratorního screeningu v 1. a 2. trimestru těhotenství* [online]. Praha, [cit. 2023-12-28]. Dostupné z: https://dspace.cvut.cz/bitstream/handle/10467/74751/FBMI-BP-2017-Matejkova-Michaela-prace.pdf?sequence=-1&isAllowed=y. Bakalářská práce. České vysoké učení technické.
- MATĚJKOVÁ, T., 2016. *Neurulace u obratlovců: srovnávací a evoluční pohled* [online]. Praha [cit. 2024-02-26]. Bakalářská práce. Univerzita Karlova v Praze. Vedoucí práce Mgr. Robert Černý, Ph. D.
- MCCLUGAGE, S. G., W. J. OAKES, 2019. The Chiari I malformation. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* [online]. **24**(3), 217-226 [cit. 2024-04-17]. ISSN 1933-0707. Dostupné z: doi:10.3171/2019.5.PEDS18382.
- MESRAOUA, B., D. DELEU, H. AL HAIL, G. MELIKYAN, P. BOON, H. A. HAIDER, A. ASADI-POOYA, 2019. Electroencephalography in epilepsy: look for what could be beyond the visual inspection. *Neurological Sciences* [online]. **40**(11), 2287-2291 [cit. 2024-06-13]. ISSN 1590-1874. Dostupné z: doi:10.1007/s10072-019-04026-8
- MITCHELL, L. E, N. S. ADZICK, J. MELCHIONNE, P. S PASQUARIELLO, L. N SUTTON, A. S WHITEHEAD, 2004. Spina bifida. *The Lancet* [online]. **364**(9448), 1885-1895 [cit. 2024-04-10]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(04)17445-X.

- MONTEAGUDO, A., 2020. Dandy-Walker Malformation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. **223**(6), B38-B41 [cit. 2024-04-20]. ISSN 00029378. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajog.2020.08.184.
- MONTEAGUDO, A., 2020. Exencephaly-anencephaly Sequence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. **223**(6), B5-B8 [cit. 2024-04-02]. ISSN 00029378. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajog.2020.08.176.
- MOORE, K. L., T. V. N. PERSAUD, 2002. *Zrození člověka: embryologie s klinickým zaměřením*. Praha: ISV. Lékařství. ISBN 80-85866-94-3.
- MUHR, J., T. C. ARBOR, K. M. ACKERMAN, 2023. *Embryology, Gastrulation* [online]. [cit. 2024-02-25]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554394/>
- OFFOR, I., O. AWODELE, K. A. OSHIKOYA, 2019. Drug-related teratogenic and pathologic causes of birth defects in a tertiary hospital in Southwestern Nigeria. *Pharmacology Research & Perspectives* [online]. **7**(1) [cit. 2024-03-02]. ISSN 2052-1707. Dostupné z: doi:10.1002/prp2.452.
- PASEKOVÁ, P., 2015. *Vrozené vývojové vady – informovanost těhotných žen o problematice a prevenci* [online]. Pardubice [cit. 2024-01-03]. Dostupné z: <http://hdl.handle.net/10195/60143>. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice Fakulta zdravotnických studií. Vedoucí práce MUDr. Iva Bělobrádková.
- PHILLIPS, L. A., J. M. BURTON, S. H. EVANS, 2017. Spina Bifida Management. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* [online]. **47**(7), 173-177 [cit. 2024-04-10]. ISSN 15385442. Dostupné z: doi:10.1016/j.cppeds.2017.06.007.
- REITH, W., A. HAUSSMANN, 2018. Dandy-Walker-Malformation. *Der Radiologe* [online]. **58**(7), 629-635 [cit. 2024-04-18]. ISSN 0033-832X. Dostupné z: doi:10.1007/s00117-018-040.
- ROBINSON, A., S. ESCUIN, K. DOUDNEY, M. VEKEMANS, R. E. STEVENSON, N. D. E. GREENE, A. J. COPP, P. STANIER, 2012. Mutations in the planar cell polarity genes CELSR1 and SCRIB are associated with the severe neural tube defect craniorachischisis. *Human Mutation* [online]. **33**(2), 440-447 [cit. 2024-04-14]. ISSN 10597794. Dostupné z: doi:10.1002/humu.21662.
- ROY, M. P., S. C. DOMBROWSKI, 2008. *Psychological and Educational Consequences for Children* [online]. In: . s. 15-16 [cit. 2024-02-26].
- SHAH, Ch. K., R. Y LEE, S. JEPH, 2021. In-utero Diagnosis of Double Encephalocele - Imaging Features and Review of Literature. *Journal of Radiology Case Reports* [online]. 2021-12-31, **15**(12), 1-9 [cit. 2024-04-10]. ISSN 1943-0922. Dostupné z: doi:10.3941/jrcr.v15i12.4230.
- SMITH, U. M., M. CONSUGAR, L. J. TEE, B. M. MCKEE, E. N. MAINA, S. WHELAN, N. V. MORGAN, E. GORANSON, PAUL GISSEN, S. LILLIQUIST, I. A. ALIGIANIS, CH. J. WARD, S. PASHA, R. U. PUNYASHTHITI, S. M. SHARIF, P. A. BATMAN, CH. P. BENNETT, C. G. WOODS, C. MCKEOWN, M. BUCOURT, C. A. MILLER, P. COX, L. ALGAZALI, R. C. TREMBATH, V. E. TORRES, T. ATTIE-BITACH, D. A. KELLY, E. R. MAHER, V. H. GATTONE, P. C. HARRIS, C. A. JOHNSON; 2023. The transmembrane

protein meckelin (MKS3) is mutated in Meckel-Gruber syndrome and the wpk rat. *Nature genetics*, 2006, 38.2: 191-196.

SUYASH Y. A., M. D. RUDEY, Kraniorachisis totalis. *Pan African Medical Journal*. 44 (24). 10.11604/pamj.2023.44.24.35962.

ŠÍPEK, A., V. GREGOR, A. Jr. ŠÍPEK, J. KLASCHKA, J. JÍROVÁ, 2019. Spina bifida v České republice-incidence a prenatální diagnostika. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*. 82.4.

ŠÍPEK, A., V. GREGOR, A. Jr. ŠÍPEK, J. HORÁČEK, P. LANGHAMMER, L. PETRŽÍLKOVÁ, 2008-2013. Vrozené vývojové vady. [online] 2008-2013. [Cit. 2015-12-29] Dostupné z: <http://goo.gl/wLvpOU>.

TRÁVNÍK, P., S. ČECH, 1995. *Základy embryologie člověka*. Brno: Masarykova univerzita. ISBN 80-210-0562-9.

VAJSAR, J., H. SCHACHTER, 2006. Walker-Warburg syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. 1(1) [cit. 2024-04-28]. ISSN 1750-1172. Dostupné z: doi:10.1186/1750-1172-1-29.

VOKURKA, M., J. HUGO, [2015]. *Velký lékařský slovník*. 10. aktualizované vydání. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-456-2.

VONDROVÁ, K., 2010. *Problematika vrozených vývojových vad (se zaměřením na vady obličeje) a jejich prevence* [online]. Brno [cit. 2024-06-20]. Bakalářská práce. Masarykova univerzita, Pedagogická fakulta. Vedoucí práce PhDr. Mgr. Jitka Reissmannová.

WERNER, J. M., M. Y. NEGESSE, D. L. BROOKS, A. R. CALDWELL, J. M. JOHNSON, R. M. BREWSTER, 2021. Hallmarks of primary neurulation are conserved in the zebrafish forebrain. *Communications Biology* [online]. 4(1) [cit. 2024-03-08]. ISSN 2399-3642. Dostupné z: doi:10.1038/s42003-021-01655-8.

WILHELMOVÁ, R., R. DOUBEK, L. GREIFFENEGGOVÁ, L. KAŠOVÁ, N. SEDLICKÁ, 2020. *Vybrané kapitoly porodní asistence I* [online]. Lékařská fakulta Masarykovy univerzity [cit. 2024-02-25].

WILLIAMS, H., 2015. Chiari II malformation. *Archives of disease in childhood – Education & practice edition* [online]. 2015-11-19, 100(6), 301-301 [cit. 2024-04-18]. ISSN 1743-0585. Dostupné z: doi:10.1136/archdischild-2015-309025.

YANG, L., GS. WU, HM. YIN, ML. PAN a YF. ZHU, 2023. Periventricular nodular heterotopias is associated with mutation at the FLNA locus-a case history and a literature review. *BMC Pediatrics* [online]. 23(1) [cit. 2024-04-24]. ISSN 1471-2431. Dostupné z: doi:10.1186/s12887-023-04161-4.

ZOLÁK, A., 2017. *Magnetická rezonanční spektroskopie* [online]. Kladno [cit. 2024-06-13]. Dostupné z: <http://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://dspace.cvut.cz/bitstream/handle/10467/74690/FBMI-BP-2017-Zolak-Antonin-prace.pdf?sequence=-1&isAllowed=y>. Bakalářská práce. České vysoké učení technické. Vedoucí práce Prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D.