

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav fyzioterapie

Vliv genetických faktorů na vznik dětské mozkové obrny

Bakalářská práce

Autor práce: Helena Čermáková

Vedoucí práce: Mgr. Tomáš Zemánek

Olomouc 2015

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 30. dubna 2015

.....

podpis

Děkuji Mgr. Tomáši Zemánkovi za odborné vedení bakalářské práce.

ANOTACE

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Název práce ČJ:

Vliv genetického faktoru na vznik dětské mozkové obrny

Název práce v AJ:

The influence of genetic factors in the developement of Cerebral Palsy

Datum zadání: 2015-01-22

Datum odevzdání: 2015-04-30

Vysoká škola, fakulta, ústav:

Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav fyzioterapie

Autor práce: Helena Čermáková

Vedoucí práce: Mgr. Tomáš Zemánek

Oponent práce: Mgr. Iveta Lerchová

Abstrakt v ČJ: Tato bakalářská práce se zabývá problematikou dětské mozkové obrny, konkrétně pak vlivu genetického faktoru na vznik DMO. Obecná část obsahuje definici DMO, klinický obraz, patofyziologii, rizikové faktory nemoci, souhrn metod diagnostiky a dostupné léčby. Speciální část pak zahrnuje jednotlivé studie, zkoumající potencionální vliv určité formy genetického polymorfismu na vznik DMO a možné dědičnosti choroby mezi členy rodiny.

Abstrakt v AJ: This thesis deals with cerebral palsy, in particular the influence of the genetic factor, concerning causes CP. The general part of this thesis contains the definition of CP, clinical features, pathophysiology, risk factors, summary of diagnostics and available treatments. The special part then contains particular studies which investigate the potential influence of a specific type of genetic polymorphism on creation CP and possible inheritance of this disease between members of the family.

Klíčová slova v ČJ: dětská mozková obrna, genetika, rizikový faktor

Klíčová slova v AJ: cerebral palsy, genetics, risk factor

Rozsah: 50 stran

OBSAH

ÚVOD.....	7
1 DĚTSKÁ MOZKOVÁ OBRNA.....	8
1.1 Klinický obraz a formy DMO.....	9
1.2 Formy DMO	10
1.2.1 Spastická forma DMO	11
1.2.2 Dyskineticko – dystonická forma	12
1.2.3 Ataktická forma	12
1.2.4 Smíšená forma	12
1.3 Klasifikace GMFCS.....	13
2 PATOFYZIOLOGIE A RIZIKOVÉ FAKTORY DMO	14
2.1 Patofyziologie DMO.....	14
2.2 Rizikové faktory	15
2.2.1 Prenatální rizikové faktory.....	15
2.2.2 Perinatální faktory.....	16
2.2.3 Postnatální faktory	17
3 DIAGNOSTIKA A LÉČBA DMO	18
3.1 Včasná diagnostika a intervence u DMO	18
3.2 Terapie DMO.....	19
3.3 Prevence DMO	19
4 GENETIKA A JEJÍ VLIV NA VZNIK.....	21
4.1 Genetické studie.....	21
4.1.1 Multivariabilní analýza zabývající se SNP	22
4.1.2 Kandidátské geny a rizika vzniku DMO – populační studie.....	22
4.1.3 Australská studie zabývající se DMO	27
4.1.4 Genetická asociační studie zkoumající vztah mezi adaptačním proteinovým komplexem 4 a DMO	29
4.1.5 Adduciny	31
4.1.6 Interleukin 6.....	32
4.1.7 Familiární riziko DMO	34
5 DISKUZE	37
6 ZÁVĚR	44
Použité zdroje	45
Seznam obrázků, tabulek a grafů.....	48
Seznam zkratk.....	48
Přílohy.....	49

ÚVOD

Dětská mozková obrna je i přes značný pokrok v neonatologické péči a snížení novorozenecké mortality stále nejčastější formou trvalého postižení pohybových funkcí v časném dětském věku (Zoban, 2011). Rizikové faktory, ať prenatalní, perinatální nebo postnatální, jsou známy, ale stále se objevují nové poznatky. Proto je důležité věnovat se danému tématu důkladně a přispět tak k výslednému obrazu této nemoci.

Ve své bakalářské práci se zabýváme vlivem genetických faktorů na vznik dětské mozkové obrny. DMO je dle definic neprogresivní poškození motorického vývoje dítěte na základě prenatalního, perinatálního nebo časně postnatálního poškození mozku (Komárek; Zumrová, 2000).

Mezi nejčastější rizikové faktory se řadí porodní asfyxie, nedonošenost, vícečetné těhotenství nebo infekce matky během těhotenství. Genetický faktor je však stále více zmiňován a jeho vliv je patrný (O'Callaghan et al., 2010). Důkazem toho jsou i studie, kterých neustále přibývá. Pro tuto práci jsme se snažili vyhledat nejnovější poznatky a výzkumy odborníků, kteří se právě genetickou formou této nemoci zabývají.

Obecná část této bakalářské práce se zabývá všeobecnými poznatky o podstatě dětské mozkové obrny, zmiňujeme zde klinický obraz nemoci a jednotlivé formy DMO. Dále pak pojednává o patofyziologii DMO, známých rizikových faktorech nemoci, včasné diagnostice a nastiňuje okrajově možnosti léčby včetně prevence nemoci.

Hlavní část práce se zabývá uvedením několika nejnovějších výzkumných studií, které nastiňují možný vliv určitého genetického faktoru, který může přispět ke vzniku DMO.

Cílem této bakalářské práce je tedy objasnit vliv genetického faktoru na vznik DMO a jeho konkrétní formu, neboť tato skutečnost by mohla být obrovským přínosem jak včasné diagnostiky konkrétní formy DMO, tak možné prevence vzniku samotné nemoci. V neposlední řadě může být při včasné diagnostice zvolena také včasná léčebná intervence a snaha o co největší adaptaci jedince s DMO do běžného života.

1 DĚTSKÁ MOZKOVÁ OBRNA

Dle Komárka, Zumrové et al. (2000, s. 39) je dětská mozková obrna definována jako „*neurovývojové, neprogresivní postižení motorického vývoje dítěte, vzniklé na podkladě proběhlého (a ukončeného) prenatálního, perinatálního či časné postnatálního poškození vyvíjejícího se mozku*“. Autoři hovoří o dětské mozkové obrně jako o poškození neprogresivním, kdy neurologický nález není neměnný a jeho dynamika je podmíněna vývojově. Porucha hybnosti vzniká na základě nezralého mozku. Proto mezi toto postižení nepatří poruchy motoriky, způsobené onemocněním periferních nervů a svalů, které se rovněž mohou manifestovat v raném období života.

Dětská mozková obrna je dětská choroba, postihující přibližně 1,5 až více než 4 na 1000 dětí narozených v rozvinutém světě (Khankanian et al., 2013). Při extrémní nezralosti plodu v termínu porodu se ale toto číslo může pohybovat až kolem 100/1000 dětí. V České republice je tímto onemocněním postiženo pravděpodobně více než 3 tisíce dětí, a mnohem více dospělých. Každý rok je diagnostikováno 100 - 200 nových pacientů (Anonymous, 2012). Nejen, že prevalence (viz. tabulka č. 1) zůstává beze změny, ale také většina případů zůstává bez specificky známé příčiny.

I když cílené prenatální a perinatální intervence snižují incidenci a prevalenci některých syndromů s neurodysabilitou, u jiných dochází k překvapivému růstu. Tyto zjištěné trendy ovšem často neodpovídají skutečným změnám, kdy pokles i růst jejich četnosti totiž mají různé příčiny. K těm patří například vlastní změny v prevalenci (zvýšené přežití případů DMO s prematuritou), časnější diagnostika (zvyšující prevalence), změna diagnostických kritérií nebo vědomí o diagnóze (Kraus, 2004).

Jako další faktory uvádí Kraus (2004) prenatální diagnostiku a ukončování gravidit, zvýšené přežití novorozenců s těžkou prematuritou, vyžadující intenzivní péči. Četnost dětské mozkové obrny u dětí, které se narodí v termínu, však zůstává nezměněná i při strategiích, které redukují asfyxii (Kraus, 2004).

1.1 Klinický obraz a formy DMO

Dr. Little popsal poprvé v 60. letech 19. století spastickou diparézu (diplegie), která je jen jedním z těžkých onemocnění, skrývajících se pod pojmem DMO (Muchová, 2011). Kraus považuje diagnózu DMO za „deštník“, který překrývá stavy různou etiologií a patogenezí. Zároveň se jedná i o diagnózu pragmatickou. Pomáhá anticipovat rizika a umožňuje vybírat vhodné postupy léčby i péče. Příčiny, patofyziologické mechanismy i následky patologických lézí jsou velmi rozmanité a podstata různých obrazů, které tvoří tento „deštník“ je značně variabilní (Kraus, 2011). Můžeme zaznamenat značnou progresi v klinickém obraze DMO během prvních dvou let života dítěte, i přesto, že je dětská mozková obrna způsobena neprogresivním poškozením mozku. Změny v projevech DMO (viz. Obrázek č.2) a její definitivní forma jsou závislé na postupném vyzrání, myelinizaci a dalším vývoji centrální nervové soustavy. Definitivní neurologický deficit v jeho plném rozsahu je často zřejmý až v období kolem 3. až 4. roku života dítěte. I v této době může docházet k dalším, ale již pouze kvantitativním změnám (Kaňovský, 2004).

V novorozeneckém období bývají příznaky velmi nespecifické, projevují se jako globální behaviorální změny. Jedná se tedy o apatický či naopak hyperexcitační syndrom. Může docházet také ke změnám svalového tonu, a to jak s hypertonií tak i hypotonií. Typická je kombinace hypotonického syndromu s apatií a hypertonického syndromu s hyperexcitabilitou (Kaňovský 2004).

V kojeneckém období lze zaznamenat hybné abnormality, které jsou označovány jako centrální koordinační či tonusové syndromy. Mezi ně jsou řazeny syndromy hypotonický, hypertonický a dystonický. Mezi koordinační syndromy jsou řazeny syndrom cerebelární a extrapyramidový, které mají společného jmenovatele, což je abnormální svalový tonus a nedokonalou pohybovou koordinaci. Ty se manifestují v důsledku uvolnění vývojově nižších reflexů spinálních a vestibulárních. Tyto syndromy mohou v sebe podle určitých zákonitostí postupně přecházet, nebo se i vzájemně překrývat (Komárek, 2008).

1.2 Formy DMO

Formy DMO (viz. Graf č. 1) se dosud definují pomocí pojmů topografické distribuce hybného postižení, například jako hemiparéza, diparéza, a také podle předpokládané neuropatologické lokalizace léze, kterou je spasticita (kortex), dystonie/dyskineze (bazální ganglia) a ataxie (cerebellum). Při diagnostice je nutné brát v potaz, že dětská mozková obrna s pravostrannou centrální hemiparézou se složkou spastické dystonie není nozologickou jednotkou. Definice dětské mozkové obrny není tedy o nic specifitější než pojmy „anemie“ či „epilepsie“ (Kraus, 2004).

Pro pacienta je vždy důležitější než klasifikace provést podrobnou funkční analýzu, která je základem terapie. Změny klinických projevů a příznaků DMO (viz. obrázek č. 2) nastávají především v muskuloskeletální oblasti. Především v období kojeneckého a raného dětského věku jsou patrné změny svalového tonu a pohybových funkcí, je tedy mnohdy třeba se stanovením formy DMO vyčkat až do věku 3-4 let. U některých případů se to týká i stanovení vlastní diagnózy. Tyto charakteristiky souvisejí s manifestací mozkových poškození, které se mohou projevit až v době, kdy se poškozená část mozku stává funkční. Například postižení horní končetiny při kongenitální hemiplegii je zjevné až od věku 4-5 měsíců, kdy se normálně vyvíjí volní úchop. Vývoj ostatních změn, jako je například pozdní dystonie, ovšem není jasný. Ta se připojí k téměř stabilní spastické formě DMO.

Dětskou mozkovou obrnu provází také postižení intelektu různého stupně u poloviny až dvou třetin dětí. U dětí s DMO jsou také často přítomny behaviorální a emoční problémy a je zaznamenán vyšší výskyt ADHD a specifických poruch učení. Poruchy řeči jsou zaznamenány až u 80 % pacientů, nejčastěji různý stupeň dysartrie. Epilepsie se vyskytuje u 20-40 % pacientů s DMO. U dětí s DMO se objevují různé poruchy zraku, méně i sluchu, poruchy citlivosti, hypestézie, poruchy diskriminačního cití, poruchy stereognózie a propriocepce. Bolest je přítomna zejména u dětí s těžkou spasticitou a kloubními deformitami (Muchová, 2011).

1.2.1 Spastická forma DMO

Tato forma je nejčastější skupinou, je přítomna u 60 – 80 % nemocných. V časném období se manifestuje jako centrální hypotonický syndrom, kdy je rozvoj spasticity postupný, trvá od několika týdnů až měsíců (Muchová, 2011).

Postižení je centrální motoneuron, podle místa postižení se dělí dále na formy:

- **diparetická forma** (30 %). Většina postižených novorozenců se narodí před termínem. Nejčastější příčinou je bilaterální periventrikulární ložiskové postižení bílé hmoty (ischemie, toxiny), které vznikají typicky u nezralých novorozenců. U této formy klinicky dominuje porucha hybnosti dolních končetin různé tíže. Bývají opožděny vzpřimovací mechanismy v oblasti pánve, rozvoj lezení a chůze. Není, nebo je jen zcela minimální, postižení horních končetin. Pokud je, tak není těžkého stupně a je zachována úchopová funkce ruky.
- **hemiparetická forma** (30 %). U této formy se v etiologii uplatňuje zejména prenatální ložiskové poškození mozku a perinatální faktory. V klinickém obraze je patrná různě těžká hemiparéza, výraznější postižení bývá více na horní končetině než na dolní. U kojenců se projevuje predilekce hlavy k nepostižené straně, chudší motorika na postižené straně, asymetrické prokopávání nožek, typické je preferování jedné horní končetiny v období rozvoje úchopu a přetrvávání jedné pěstičky. Děti často trpí epilepsií.
- **kvadruspastická forma** (5 %). Tato forma vzniká v důsledku závažné asfyxie, rané neuroinfekce, častější jsou však příčiny prenatální (rozsáhlé vývojové vady mozku, těžká toxicko-infekční poškození). Je nejvážnější, má nejhorší prognózu a nejvyšší komorbiditu co se týče epilepsie a mentální retardace. U nejvíce postižených dětí zůstává vývoj na úrovni patologického novorozence. V klinickém obraze dominuje kvadruspasticita s větším postižením horních končetin, které nedosáhnou úchopové funkce. Je postiženo bulbární svalstvo (Muchová, 2011).

1.2.2 Dyskineticko-dystonická forma

Tato forma je uváděna jako extrapyramidová forma, vyskytuje se asi ve 20 % případů. Etiologicky se dříve uplatňovala hyperbilirubinémie, nyní je tato příčina vzácná a dystonicko-dyskinetické projevy jsou častěji součástí smíšených forem, zejména na podkladě hypoxie. Má dva subtypy:

- **hyperkinetická**, kdy dominují masivní, nápadné neúčelné mimovolní pohyby ve formě atetózy s postižením akrálních částí končetiny, nebo chorei, která postihuje proximální svalové skupiny.
- **dystonická** forma představuje udržovanou tonickou kontrakci celé končetiny nebo trupu, někdy se přidruží i tremor. Postiženy jsou bazální ganglia (Muchová, 2011).

1.2.3 Ataktická forma

Tato forma se vyskytuje v 5 %. Postihuje cerebelum, její nástup je postupný. V úvodu se projeví jako hypotonický syndrom, apatie, neprospívání, strabismus, prohlubuje se psychomotorická retardace. Někdy jsou přítomny autistické rysy (Muchová, 2011).

1.2.4 Smíšená forma

Smíšené formy DMO jsou velmi časté. Kombinují se klinické projevy jednotlivých forem, nejčastěji se jedná o kombinaci spasticity a dystonie. Podíl případů se mění podle kritérií použitých definic. Pokud se například výskyt dystonie a atetózy u kongenitální hemiplegie označí jako smíšená forma, její četnost se pak zvýší. Dyskineze a dystonie provází postasfyktické případy diparetické formy DMO. Cerebellární příznaky se mohou kombinovat se všemi formami DMO. V současnosti se tato forma vyskytuje častěji v důsledku pokroku v neonatologické intenzivní péči (Kraus, 2004).

1.3 Klasifikace GMFCS

Klasifikace DMO zmiňuje ještě další hledisko, kterým je závažnost postižení, The Gross Motor Function Classification System (GMFCS). Jedná se o klasifikační systém hrubě motorických funkcí. Ten byl vyvinutý jako nástroj pro spolehlivou a platnou klasifikaci motorického postižení u dětí s DMO. Hrubě motorické funkce jsou hodnoceny s ohledem na věk postiženého dítěte, přičemž zvláštní kritéria hodnocení jsou uváděny pro věkovou kategorii do 2 let, 2 – 4 let, 4 – 6 let, 6 – 12 let a nově od roku 2007 také kategorii od 12 do 18 let. Dále tento klasifikační systém používá rozdělení do pěti stupňů, I – V, pro každou věkovou kategorii.

- Stupeň I označuje nejmírnější funkční omezení, což znamená, že takto postižené děti jsou po 2. roce schopny plně samostatné chůze.
- Stupeň II označuje funkční postižení, při kterém jsou děti s DMO schopné chůze s jistými omezeními. Pomůcky pro chůzi ovšem nevyžadují déle než do 4 let věku.
- Stupeň III vymezuje děti, které vyžadují pro chůzi pomůcky jako ortézy nebo berle. Po zemi se pohybují nezávisle a jsou schopny sedu bez opory.
- Stupeň IV označuje nezávislou pohyblivost u dětí, která je s touto úrovní funkčního postižení omezená. Pro sed vyžadují oporu.
- Stupeň V označuje nejtěžší postižení. Děti na této úrovni nejsou schopny nezávislé pohyblivosti proti gravitaci a k transportu využívají elektrické vozíky (Sankar 2005; Palisano, Rosenbaum 2007).

2 PATOFYZIOLOGIE A RIZIKOVÉ FAKTORY DMO

2.1 Patofyziologie DMO

Patofyziologie rozlišuje tři hlavní kritéria pro diagnózu DMO:

- deficit neuromotorické kontroly, který mění pohyb nebo postoj;
- statické léze mozku;
- akviziční poškození mozku a to buď před narozením, nebo v prvních letech života.

Více než 80 % dětí s DMO mívá abnormální nález na neurologickém snímku. Ten může poskytnout cenná vodítka k patogenezi nemoci (McMahon; Pruitt; Vargus-Adams, 2011).

Typ poškození většinou odpovídá období vzniku léze, kdy během prvního a druhého trimestru vznikají poruchy vývoje. Na začátku 3. trimestru se jedná o periventrikulární leukomalacie (PVL) a intraventrikulární hemoragie (IVH) (Kraus, 2011). Ze zpráv jde o více než 56 % všech případů DMO a jejich demonstrovaných abnormalit v této lokalitě. PVL se vyskytuje mnohem častěji u předčasně narozených dětí než u dětí donošených (90 % vs 20 %) a stejný výsledek je u intraventrikulárního krvácení u nedonošených dětí (McMahon; Pruitt; Vargus-Adams, 2011). Ke konci 3. trimestru vznikají léze kortikální, subkortikální a léze hluboké mozkové šedi. Hybná porucha při dětské mozkové obrně je způsobena postižením supraspinálních hybných center, kortikospinálních traktů, segmentálních spinálních okruhů a muskuloskeletárního systému (Kraus, 2011). Ačkoliv mozkové léze, které vedou ke vzniku DMO, nejsou progresivní, klinický obraz DMO se může měnit s časem tak, jak postižení jedince roste a rozvíjí se (McMahon; Pruitt; Vargus-Adams, 2011).

K poznatkům o patofyziologii DMO v posledních desetiletích významně přispěli i epidemiologové. Dřívější studie kladly důraz na pouhou identifikaci expozice a následků metodou šetření nebo procházením záznamů, v poslední době se ale epidemiologové spojili s vědci základního výzkumu, aby rozvíjeli oblast, která se označuje epidemiologií biomarkerů. Ve studiích se tak nyní uplatňují i metody molekulární biologie. Jsou sledovány léze neonatálního mozku a výskyt dětské mozkové obrny. Epidemiologové se tedy nezajímají pouze o příčiny, ale navíc

sestavují a testují hypotézy o mezistupních vedoucích od expozice k sledované chorobě (Kraus, 2004).

2.2 Rizikové faktory

Před více než 150 lety byl ortopedem Williamem Littlem popsán nepříznivý vliv abnormálního porodu, obtížného vybavení plodu, respektive předčasného porodu a novorozenecké asfyxie na mentální a fyzický stav dítěte. Diskuze o tomto tématu trvá dodnes. Sigmund Freud v roce 1897 k diskuzi významně přispěl sdělením, že až u třetiny dětí s DMO nebyla zjištěna příčinná souvislost s perinatálně působícími faktory (Polin; Spitzer, 2007 in Zoban, 2011).

2.2.1 Prenatální rizikové faktory

Mezi prenatální rizikové faktory řadíme předčasný porod, nízký percentil porodní hmotnosti, nitroděložní omezení růstu, vícečetný porod, infekce matky během těhotenství, diabetes, mužské pohlaví plodu, výskyt DMO u sourozence nebo rodiče, kouření, požívání alkoholu a drog během těhotenství, těhotenská hypertenze, anemie, hypothyreóza matky.

Nízká porodní hmotnost a nezralost (nedonošenost, prematurita) znamená riziko rozvoje DMO, které je vyšší mezi dětmi s porodní hmotností menší než 2500 g a u dětí, které se narodí před 37. týdnem těhotenství. Riziko DMO stoupá s klesající porodní hmotností (Živný, 2004).

Předčasný porod způsobuje vznik dětské mozkové obrny u 40 % až 50 % všech dětí. Předčasně narozené děti jsou velmi zranitelné, částečně proto, že jejich orgány ještě nejsou plně vyvinuty, což zvyšuje pravděpodobnost hypoxického poškození mozku, které se může projevit jako DMO. Problém v interpretaci spočívá v tom, že je obtížné odlišit DMO způsobenou nedostatečným okysličením a DMO, která vzniká na základě prenatálního poškození mozku, jež pak vyvolává předčasný porod. Předčasně narozené děti mají obvykle porodní hmotnost nižší než 2 kg, ale děti narozené v termínu mohou mít také nízkou porodní hmotnost. U dětí z vícečetných

porodů je větší pravděpodobnost, že se narodí předčasně nebo budou mít nízkou porodní hmotnost (Carey et al., 2009).

Systémová hypertenze v těhotenství zvyšuje riziko vzniku DMO u novorozenců, narozených po 32. týdnu a naopak redukuje riziko v děti narozených v mladším gestačním věku. Patofyziologický mechanismus této závislosti není jasný (Kraus, 2004).

Mnohočetné těhotenství představuje prevalenci DMO u porodů jednoho dítěte například v západní Austrálii 1:1000, dále se pak zvyšuje u dvojčat (9:1000) a též u trojčat (30:1000). Jak dále uvádí Kraus (2004), toto zvýšení souvisí především s větší incidencí prematurity. Podle nové studie norských vědců je riziko vzniku DMO u jednoho dítěte dokonce 1,8 : 1000, u dvojčat pak 5,1 :1000 s tím, že pokud již jedno z dvojčat má pozitivní diagnózu DMO, tak u druhého roste riziko vzniku nemoci až na 15 :1000 (Tollanes, 2014).

2.2.2 Perinatální faktory

Z perinatálních faktorů je uváděna pozice pánevního dna při porodu, využití tepla při porodu, neonatální seps, hyperbilirubinémie, nízké apgar skóre, perinatální mozková ischemie či hemoragie a časná asfyxie (O'Callaghan et al., 2010). Míra mortality u takto postižených dětí je vyšší než u jejich nepostižených vrstevníků (Ruff; Faulkner; Fehlings, 2013).

Nízké Apgar skóre (AS - skóre Apgarové, podle anestezioložky Virginie Apgarové, číselně vyjadřuje stav novorozence). K výpočtu AS lékaři sledují opakovaně v předem stanovených intervalech v prvních minutách po narození novorozencovu srdeční frekvenci, dýchání, svalové napětí, reflexy a barvu kůže. Jednotlivým nálezům se přiřadí odpovídající bodové hodnoty, které se sečtou. Čím je takto získané skóre vyšší, tím je stav dítěte blíže k normě. Normální skóre je 10 (bezprostředně po narození) - 10 (po 10 minutách po narození) - 10 (po 20 minutách po narození). Nízká hodnota AS po 10-20 minutách po narození je zpravidla důležitou známkou hrozících problémů (Živný, 2004).

Jedním z faktorů je intrakraniální krvácení, ke kterému může docházet z různých příčin. Jednou z nich je podle Kaňovského (2004) mechanická příčina

poškození mozku u komplikovaných porodů pomocí forcepsu či vakuumextraktoru, nebo při urgentně prováděném císařském řezu.

Porodní asfyxie je faktor, na následky něhož, podle Kaňovského (2004), mohou mít děti současně multiorgánové ischemické postižení, což významně přispívá ke zhoršení jejich prognózy, postižení myokardu, ledvin, střeva atd.

2.2.3 Postnatální faktory

Postnatální skupina rizikových faktorů je nejméně přesně definovaná. V některých zemích je akceptována hranice pro vznik DMO až 2 roky věku. V tomto období je však již infarkt většinou přesně určen (např. úraz), proto řada odborníků doporučuje nést tyto děti pod diagnózou DMO, ale základního onemocnění (Muchová, 2011), nicméně v současné době známé klinické rizikové faktory nevysvětlují většinu případů (O'Callaghan et al., 2012).

3 DIAGNOSTIKA A LÉČBA DMO

V diagnostice je nutná pečlivá anamnéza matky (průběh těhotenství a porodu, přidružená onemocnění, užívané léky, rodinná zátěž) a dítěte od porodu až do současnosti (poporodní období, prospívání, vývojové milníky, první projevy postižení). Při pátrání po příčině DMO je nutno zvažovat její formu, nezbytné je provedení strukturálního vyšetření mozku, biochemického a hematologického vyšetření a vyšetření na kongenitální infekce. Důležité je rovněž provedení EEG vzhledem k vysokému výskytu epilepsie. V diferenciální diagnostice je vždy nutno odlišit geneticky podmíněné postižení nervového systému, metabolické poruchy a neurodegenerativní onemocnění (Muchová, 2011).

3.1 Včasná diagnostika a intervence u DMO

U jedinců s potencionální diagnózou DMO se běžně předpokládá benefit z včasné diagnostiky a následného zásahu, ale podstatný důkaz pro toto chybí. Včasný zásah by měl usnadnit funkční vývoj v raném dětství. V literatuře zahrnuje „časná intervence“ přístupy započaté v termínu od narození, kdy je dítě jen několik měsíců staré, až po přibližně 1 rok života. Jasná shoda pro definici „časná“ ale chybí.

Jedna ze studií, zabývající se touto problematikou, je zaměřena na intervenci zahájenou během 6 měsíců po narození. Autoři se domnívají, že včasné nabídnutá intervence dětem musí být v dalších studiích identifikována pečlivě a že intervence by měla být zaměřena na děti, které vykazují časně známky DMO, a to vše pro stanovení účinků léčby. Tyto příznaky mohou být účinně detekovány kombinací neurologického zobrazování a obecným hodnocením pohybu. Studie navrhuje výzkumný program zaměřený na identifikaci ve velké měřítku pro děti, které vykazují časně známky DMO a testování včasné intervence o vysoké intenzitě.

Vážná DMO může být s velkou pravděpodobností předpovězena krátce po narození pomocí kraniální ultrasonografie, magnetické rezonance a dalších zobrazovacích metod. Toto ale není případ pro mírnou či středně těžkou DMO. Jak se dítě vyvíjí, objevují se časně varovné známky, zahrnující zpoždění v dosažení motorického milníku, záchvaty, špatná schopnost sání, trvale zaťaté ruky v pěst

nebo snížené tempo růstu hlavy. Nicméně, u většiny případů se neobjeví jednoznačné příznaky hned na počátku života, v současné praxi je většina případů dětí s DMO diagnostikována až okolo 1-2 let. Zásadní otázkou je, zda by pro tyto děti bylo přínosem včasné diagnostikování nemoci a přijetí konkrétní a včasné intervence.

Tato studie tvrdí, že intervence by měla být zahájena ihned, jak je to možné, a zaměřena na konkrétního kojence vybraného na základě efektivního hodnocení neurologického vývoje. Tak tato studie argumentuje potřebu výzkumného programu kombinujícího lepší identifikaci a konkrétní včasnou intervenci (Herskind, 2014).

3.2 Terapie DMO

Ani v současnosti, ve 21. století, ještě stále neumíme léčit příčinu a DMO zcela vyléčit. Možnosti léčby jsou tedy omezeny na rehabilitaci a mírnění příznaků. V krajních případech je třeba použít i operační řešení (Süssová; Šáchová, 2011; Zaban, 2011 in Šípek, 2014).

Reálným cílem léčby DMO je zlepšit funkčnost, posílit schopnosti a udržovat zdraví ve smyslu lokomoce, kognitivního vývoje, sociální integrace a nezávislosti. Úspěch terapie je závislý na její včasnosti a intenzitě. Řešení pacientových problémů je optimální pouze týmovým přístupem, nutné je nesoustředit se pouze na zlepšení jednotlivých příznaků. Důležité je použít moderní přístup a zaměřit se na celkový pacientův vývoj. Nutné je také sestavit souhrnné plány kontinuální péče.

Ve fázi výzkumu je léčba DMO autologní pupečnickovou krví. Studie jsou samozřejmě závislé na faktu, že se rodiče postiženého dítěte rozhodli zachovat pupečnickovou krev svého dítěte v době narození (Carroll a Mays, 2011).

V budoucnosti se v souvislosti s léčbou DMO uvažuje a zmiňuje například možnost terapie pomocí kmenových buněk. Tento přístup je ale v současné době stále jen na úrovni experimentální terapie. Na případné široké klinické využití si budeme muset ještě nějaký čas počkat (Carroll a Mays, 2011 in Šípek, 2014).

3.3 Prevence DMO

Strategie, které směřují ke snižování výskytu DMO, se soustřeďují na prevenci předčasných porodů. Proto je například podáván 17α -progesteron. Další strategií je redukce vícečetných těhotenství, která souvisí s IVF technologiemi. Využívá se také důsledně prováděná prenatální indukce plicní zralosti u hrozících předčasných porodů před 35. týdnem těhotenství (O'Shea, 2008 in Zaban, 2011). Prevencí u extrémně nezralých novorozenců rekurentních apnoe z nezralosti podáváním kofeinu, dále předcházení vzniku bronchopulmonální dysplazie šetrnou ventilační podporou, či prevence oxidačního stresu. U donošených nebo téměř donošených novorozenců s hypoxicko-ischemickou encefalopatií je využívána léčba řízenou hypotermií (O'Shea, 2008; Edwards et al., 2010 in Zaban, 2011).

4 GENETIKA A JEJÍ VLIV NA VZNIK DMO

V současné době se nespočet studií různých autorů z různých zemí zabývá problematikou genetických polymorfismů daných jednotných genů či skupin genů, které mají potencionální vliv na vznik dětské mozkové obrny. DMO je komplex symptomů a heterogenní stav a není překvapením, že studie genetických asociací produkují nestejně závěry (Wu et al, 2001). Je odhadováno, že dětská mozková obrna ovlivňuje téměř 1 z 500 dětí, a i když jsou perinatální a prenatalní přispěvatelé dostatečně popsány, nejméně 20 % všech případů bylo popsáno a prokázáno jako vrozené (Kruer, 2013).

Existují také důkazy o genetické náchylnosti k dětské mozkové obrně, ale málo se ví o možném mechanismu (McMichael et al., 2014). Je hypoteticky možné, že specifická genetická variace mění náchylnost ke vzniku dětské mozkové obrny a následná interakce s klinickými a zevními spouštěcími body dále mění riziko vzniku DMO (O'Callaghan et al., 2010).

4.1 Genetické studie

Téměř ve všech popisovaných studiích se vyskytuje pojen SNP (z anglického Single Nucleotide Polymorphism), což do češtiny můžeme volně přeložit jako jednonukleotidový polymorfismus. Jsou to odchylky individuálních nukleotidů v sekvenci DNA. Mutace v takových místech probíhají velmi pomalu a jsou tak předurčeny k mapování historie člověka a sestavení jeho genetického stromu. Označení SNP markeru se skládá z písmena a čísla, přičemž písmeno představuje laboratoř nebo výzkumný tým, který daný marker objevil. Číslo pak označuje pořadí objevu v rámci příslušného týmu (Anonymous, 2013).

4.1.1 Multivariabilní analýza zabývající se SNP

Jedna z mnoha studií si kladla za cíl prozkoumat polymorfismus jednoho nukleotidu (dále jen SNP) a jeho souvislost s DMO v multivariabilní analýze pro možné zkreslující jevy a posouzení vztahu - SNP-SNP a mezi SNP a infekcí matky jako přispěvatele k DMO. Kontrolní studie zahrnovala 587 dětí s DMO a 1154 kontrolních případů dětí bez DMO. Odkazující data na perinatální poznámky a registr DMO byly doplněny o dotazník na průběh těhotenství matek. Historie poznatků o infekci matky během těhotenství byla vytažena z perinatální databáze. U 39 případů byl SNP genotypově objeven jak u matky, tak u dítěte. Po podrobném testování vzorků bylo výsledkem, že mateřský i fetální vzorek inducibilní syntázy oxidu dusnatého (iNOS) SNP typu 1137933, byly významně negativně spojeny s DMO u novorozenců, narozených v 32. týdnu těhotenství nebo dříve. Analýza ovšem nevykazovala žádné statisticky významné souvislosti mezi SNP-SNP a SNP - infekcí matky po korekci pro vícenásobné srovnávání. Pozorování negativní souvislosti mezi iNOS a DMO u velmi předčasně narozených dětí v této analýze je v rozporu s předchozími studiemi a mohla by poukazovat na budoucí větší studie kombinované s úpravou pro klinické zkreslující jevy a pro vícečetné testování.

Již dříve byl tento typ genu spojen se vznikem Crohnovy choroby a roztroušené sklerózy prostřednictvím zánětlivých mechanismů. V souvislosti s DMO, a to buď snížením, nebo zvýšením regulace exprese imunitní odpovědi, může zanechat mozek plodu náchylnější k poškození, působením buď přímo zánětlivé reakce nebo vyplývající z neurotropní infekční agens. Je lákavé spekulovat, že je za vším zvýšením zánětlivé kapacity, iNOS SNP však vyjadřuje ochranný efekt pro infekce spojené s DMO (O'Callaghan et al., 2012).

4.1.2 Kandidátské geny a rizika vzniku DMO – populační studie

Studie naznačovaly, že genetický polymorfismus by mohl zvyšovat náchylnost jedince k DMO. Většina zjištění ještě nebyla potvrzena nezávislou kohortovou studií.

Této případové studie se zúčastnilo 334 333 dětí, narozených v 36. týdnu nebo později v Kaiser Permanente Medical Care Program v letech 1991 - 2002. Zahrnuty

byly pouze nehispanšské bílé děti se shodnou neonatální krví. V několika případech pacientů (n=138) byly identifikovány (na základě lékařských záznamů) jako spastické nebo dyskinetické DMO. Kontrolní skupina pacientů (n=165) byla náhodně vybrána z populace. Na základě genotypu byl zjištěn polymorfismus dříve spojovaný s DMO inducibilní NOS (dále jen iNOS) - 231, apolipoprotein E, TNF-308, IL-8 251, lymphotoxin 60, endothelial NOS 922, endoteliální protein C receptor 219, manóza vázající lektin 54 a 52, Leidenský faktor V, methyltetrahydrofolát reduktáza 1298 a 667, protrombin 20210 a destičkový aktivátor/inhibitor 11053.

Podobně jako v předchozích studiích, iNOS-231 T alela a apoE alela, byly častější u pacientů s DMO než v kontrolní skupině. Nicméně nebyla tu statisticky významná souvislost mezi jakýmkoli genetickým polymorfismem a DMO po opravě pro vícenásobná srovnávání. Více než 20 studií, zabývajících se DMO, hodnotily single-nucleotide polymorfismus - dále jen SNP- v genech, které regulují zánětlivé a koagulační kaskády a polymorfismy u více než 15 genů a byly spojeny s DMO. Nicméně, genetické asociační studie DMO byly omezeny vícenásobným srovnáváním, malou velikostí vzorku a populační heterogenitou, což vede k rozporupným zjištěním.

Promotorové oblasti polymorfismu u IL-6 genu souvisely s DMO a to jak v Austrálii, tak i v kalifornské populaci. E4 alela apolipoproteinu E také souvisela s DMO ve více než jedné populaci. Avšak ne všechny studie toto tvrzení podpořily. Několik genetických studií DMO bylo provedeno ve Spojených státech a většina z nich musí být ještě potvrzena v nezávislých kohortových studiích. Proto se autoři studie vydali ověřit výše popsané genetické asociace s DMO v početné Kalifornii u dětí narozených v termínu nebo u téměř donošených kojenců.

Tato populační studie zkoumá jedince, narozené po 36. týdnu v době od 1. 1. 1991 do 31. 12. 2002 v Kaiser Permanente Medical Care Program (KPMCP), velké pečovatelské organizaci. Jedinci, zahrnutí v KPMCR, jsou demograficky podobní obyvatelstvu Kalifornie, kromě toho, že velmi nemocní a velmi bohatí jsou nedostatečně zastoupeni.

Mezi 334 333 novorozenci bylo nalezeno 377 jedinců se spastickou nebo dyskinetickou DMO. Prevalence DMO u novorozenců, narozených v termínu nebo téměř v termínu, byla 1,1 z 1000 živě narozených dětí. Po uplatnění kritérií pro vyloučení tato studie zahrnovala 138 případů a 165 kontrolních novorozenců.

DMO byla diagnostikována neurologem ve většině případů (82 %). Spastická hemiparéza (39 %) byla nejběžnějším typem DMO, následovala spastická kvadruparéza (25 %). 61 % pacientů mělo středně těžké až těžké funkční poškození. Výnos genotypu byl 99 % u všech polymorfismů, s výjimkou PAI-1, který byl úspěšně genotypově zjištěn pouze u 96 % pacientů. Nebyl zde žádný rozdíl v míře úspěchu genotypového zjišťování případů a kontrolní skupinou. Mezi kontrolní populací byly všechny frekvence alel v Hardy-Weinbergově rovnováze.

Jako první autoři porovnávali míru DMO mezi dětmi s 2 kopiemi vzácné alely s dětmi, které byly homozygoti u stejných alel. Na rozdíl od předchozích zpráv, žádný z genetických polymorfismů z této studie nebyl spojován s rostoucím rizikem vzniku DMO dokonce i po proběhlém vícečetném srovnání. Polymorfismus faktoru MTHFR 667 byl spojován se snížením rizika vzniku DMO, ale toto tvrzení také nemělo dlouhou dobu trvání po ověření vícečetným srovnáním.

Poté autoři studovali vztah mezi genetickým polymorfismem a DMO formou srovnávání heterozygotů a homozygotů. V této analýze, iNOS-231 a apoE E4 byly spojeny se zvýšeným rizikem vzniku DMO, ale tyto poznatky nebyly potvrzeny po mnohačetném srovnání. V konečné fázi srovnávali míru onemocnění DMO u dětí nesoucích 2 shodné kopie alel. Žádné další asociace spojené s DMO nebyly nalezeny po analýze genetických variant u dominantního genetického porovnávání.

Když autoři porovnávali četnost alel mezi případy a kontrolní skupinou pacientů, zjistili, že iNOS T alela a apoE e4 alela měly více společného u případů než u kontrolní skupiny. Nicméně, tyto rozdíly neměly dlouhé faktické trvání po korekci vícečetným srovnáním. Rozdělili genetické analýzy podle typu DMO, aby mohli porovnat výsledky s předchozími studiemi. Žádné další informace nebyly z těchto rozvrstvených analýz posbírány, tj. když zde nebyla asociace mezi genetickým polymorfismem a DMO, tak tu také nebyla vidět asociace mezi genetickým polymorfismem a libovolným typem DMO jako je diplegická, hemiplegická či kvadruplegická DMO.

V této studii o nehispanických bílých novorozencích, kteří se narodili v termínu nebo téměř v termínu bylo zjištěno zvýšení frekvence apoE e4 a iNOS-231 T alel u dětí s DMO, které byly za hranicí významnosti. Tyto souvislosti měly malou efektivní velikost a po opravě vícečetným srovnáváním ve snaze zamezit falešně

pozitivním nálezům autoři zjistili, že tyto souvislosti dále nebyly statisticky významné. Genotypově-fenotypové souvislosti byly pozorovány u mnoha složitých onemocnění. Ale většinu zjištění bylo obtížné kopírovat.

Studie je limitována zastoupením pouze novorozenci bílé pleti, narozenými v termínu či téměř v termínu, kteří mají spastickou nebo dyskinetickou DMO. Proto tato studie není přesnou kopií všech předchozích zpráv, protože několik předchozích studií zahrnují i novorozence předčasně narozené či novorozence více druhů barvy pleti než jen ty bílé. Mimoto autoři neprovedli analýzu haplotypu a nehodnotili přítomnost virové infekce, které by mohly upravit vztah mezi genetickým vlivem a DMO. Slabé statistické souvislosti v souboru nepřetrvávají po úpravě pro vícenásobné porovnávání. Vzhledem k velkému množství hypotéz, které autoři testovali, je důležité provádět statistické úpravy, aby se zabránilo chybě. Ačkoliv byl konzervativně použit test Bonferroniho, žádný způsob úpravy pro vícenásobné porovnávání neučinil zjištění významné, s ohledem na hodnoty pro nesprávnost genetických souvislostí. Nicméně slabé souvislosti, nalezené mezi apoE e4 a iNOS-231 T alely a DMO, jsou podobné s předchozími nálezy v jiných populacích, a proto si zaslouží další diskusi.

Vztah mezi apoE e4 alelou a DMO je kontroverzní. Dvě studie našly mírné zvýšení rizika vzniku DMO u dětí, které nosí alespoň jednu e4 alelu, ale z nedávné meta-analýzy vyplývá, že žádná významná souvislost neexistuje. Apolipoprotein E je lipidový transportní protein široce exprimován v mozku. Přeprava alespoň jedné kopie e4 alely je spojována s Alzheimerovou chorobou a ischemickou mozkovou mrtvicí u dospělých. Děti s e4 alelou vykazují horší neurobehaviorální projevy a vyšší míru porodních komplikací. Zjistilo se, že děti s DMO ve větší míře nesou alelu apoE e4, ale až další velkokapacitní studie budou nutné k průkazu, zda toto tvrzení odráží biologicky významný vztah.

Podobně jako u předchozích studií bylo zjištěno, že děti s DMO měly větší pravděpodobnost nést kopii alely iNOS-231 T, i když toto tvrzení nebylo statisticky významné po opravě pro vícenásobné srovnávání. iNOS gen byl nejprve hodnocen ve vztahu s DMO kvůli jeho roli v kardiovaskulární regulaci a ischemickém a zánětlivém poškození mozku. Zvýšená exprese iNOS genu v mozku byla hlášena u novorozenců při defektu v bíle hmotě mozkové a u dospělých při mozkové mrtvici.

U modelu mozku novorozené krysy byla příčinou poruchy intrauterinní infekce, iNOS gen byl zjištěn jako klíčový mediátor poruchy oligodendrocytů. Studie, srovnávající produkci iNOS genu u pacientů s a bez DMO, by nám mohla pomoci lépe pochopit, zda genetická variabilita iNOS genu je spojená s rizikem vzniku DMO.

Polymorfismus genu IL-6-174 je spojen s několika nežádoucími perinatálními neurologickými výsledky včetně DMO, poranění periventrikulární bílé hmoty mozkové a snížením objemu šedé hmoty mozkové. Autoři ohlásili ve studii jednoho samostatného genu, že alela IL-6-174 C byla spojena s 2,5 krát zvýšeným rizikem DMO. Toto naznačuje, že změněná fetální zánětlivá reakce, způsobená genetickou změnou zánětlivých genů, mohla přispět k vyššímu riziku vzniku DMO. Nicméně, žádná další genová varianta cytokinů nebyla spojena v DMO. Vzhledem k omezené velikosti vzorku, je možné, že zdejší negativní výsledky odrážejí chybu typu 2 z důvodu nedostatku statistické síly, spíše než absence skutečně pravdivé genetické souvislosti. Výkonové analýzy autorů naznačují, že měly adekvátní sílu výsledků ke zjištění dříve popsané velikosti účinku 6 polymorfismů (iNOS, MBL 52, MTHFR 677, MTHFR 1298, apoE E2 a E4 alely), a tím i negativní výsledky týkající se těchto genů, kromě apoE e4 alely, jsou poměrně rozsáhlé. Studie měla jen okrajovou nebo velmi slabou sílu detekovat dříve popsané souvislosti u všech dalších polymorfismů. Z tohoto důvodu by tyto další negativní nálezy měly být interpretovány s opatrností až do dalších hodnocení v jiných populacích. I přes rostoucí počet studií, hodnotících genetické rizikové faktory vzniku DMO, je podíl genetických faktorů na vzniku nemoci pravděpodobně malý. Riziko recidivy izolovaných DMO u následujícího postiženého dítěte bylo 0,5 % v populaci v USA. Vzhledem k poměrně běžnému populačnímu výskytu genetických polymorfismů a relativně vzácnému výskytu DMO u novorozenců narozených v termínu, je nepravděpodobné, že úspěšná preventivní opatření se budou rozvíjet na základě samostatnosti rizika genetických faktorů, pokud by bylo možné identifikovat silné gen-environmentální interakce, které poskytují výrazné zvýšení rizika DMO, nebo je možné identifikovat kombinace genetických variant, které dohromady značí zvláště vysoké riziko DMO. Tyto data podporují důkazy, že přispění genetických faktorů pro vznik DMO je pravděpodobně malé. Bude zapotřebí velmi rozsáhlých studií genetických a porodnických faktorů, životního prostředí, než budeme moci vytvořit účinné preventivní opatření (WU, 2011).

4.1.3 Australská studie zabývající se DMO

Tato národní kolektivní studie zkoumala genetické a klinické souvislosti s DMO. Předchozí studie zvažovaly souvislost mezi přítomností specifického jednonukleotidového polymorfismu (dále jen SNPs) s dětskou mozkovou obrnou. Většina těchto asociací ale bylo nutno ještě potvrdit nebo zamítnout dalšími studiemi dostatečně statisticky silnými, což také bylo cílem této studie. Předchozí studie také věnovaly malou pozornost souvislosti mezi genomovými charakteristikami a klinickými rizikovými faktory. Některé studie dávají do souvislosti specifického zárodečného SNPs a přítomnost dětské mozkové obrny. Klinické rizikové faktory také souvisejí s dětskou mozkovou obrnou a mohou souviset s genetickým rizikem.

Výběrové řízení pro tuto studii skončilo 31. března 2010. Studie zkoumala vzorek 840 případů a 1320 členů kontrolní skupiny. Pozadí studie bylo založeno na poznatcích o interakcích známých klinických rizikových faktorů pro vznik DMO, které byly velmi opomenuty. Rizikové faktory, zahrnující sourozence s DMO, předčasný porod, gestační věk a infekci matky v průběhu těhotenství, byly také spojovány se vznikem DMO. Jejich interakce s individuálním genotypem může být také důležitá.

Hypotézy studie předpokládaly, že je hypoteticky možné, že specifická genetická variace mění náchylnost ke vzniku dětské mozkové obrny a interakce s klinickými a zevními spouštěcími body dále mění riziko vzniku DMO. Tento protokol byl navržen tak, aby přezkoumal příspěvek a spojitost cytokinu matky a novorozence nebo trombofilní polymorfismus a klinické rizikové faktory, které mohou podporovat dvojité ohrožení rozvojem DMO.

V průběhu studie byl identifikován polymorfismus cytokinového genu jako středně rizikový faktor s dvojnásobnou šancí pro vznik DMO. V přítomnosti virové DNA, detekované z kapky neonatální krve, byl polymorfismus IL-4 C-589T spojen s čtyřnásobným rizikem DMO v porovnání s dětmi se stejnou mutací genu, u kterých se neprokázala perinatální virová infekce. Riziko vzniku DMO je také velké u dětí s prokázanou virovou DNA detekovanou v kapce neonatální krve a APOE e2 alel. Tyto výsledky jsou v souladu s hypotézou, kdy funkční polymorfismus cytokinu může přispět ke vzniku DMO změnou zánětlivé odpovědi plodu na infekci nebo jiné

zánětlivé stimuly vyskytující se in utero. To znamená, že kombinace genetických a klinických rizikových faktorů je více pravděpodobná při vzniku DMO. Podobné interakce mezi genotypovými a klinickými rizikovými faktory jsou pravděpodobně také mezi jiným imunitně funkčním SNPs a infekcí a také mezi trombofilním genotypem a infekcí. Tuto hypotézu je ještě třeba ověřit ve velké studii a informace o klinických rizikových faktorech vyžaduje vhodný typ prospektivní studie.

DMO je heterogenní stav pacienta, který vykazuje celou řadu motorických vad spolu s různým stupněm závažnosti. Je možné, že klinické subtypy této nemoci jsou výsledkem odlišné patologie vzniku a tato skutečnost může být prokázána výskytem odlišného SNP a epidemiologickými souvislostmi. Mnoho příspěvovatelů zvažuje tento faktor a zahrnuje analýzy podtypů DMO ve své studii. Zatím nejsilnější souvislost tohoto druhu se zdá být mezi hemiplegickou dětskou mozkovou a trombofilní SNP skupinou.

Provedení řady dílčích analýz mohla být klíčovou slabinou prozatímních studií a je pravděpodobně limitujícím faktorem i této studie. Pro snížení rizika chyby typu 1 a 2 bude analýza využívat vyšší úroveň pravděpodobnosti pro odhalení významnosti, apriori výběr kandidátních genů a klinické rizikové faktory, nové prospektivní studie a velký počet vzorků, které pomáhají snižovat chyby typu 2.

Závěrečný protokol studie poukázal na potřebu zaměřit se na rozsáhlé studie zkoumající jak mateřské, tak novorozenecké SNP v souvislosti se vznikem fetální DMO. Studie poskytuje cestu pro zkoumání klinických a genetických souvislostí, je navržena tak, aby potvrdila nebo vyvrátila dříve hlášené skutečnosti a také zkoumá nové souvislosti mezi možnými klinickými spouštěcími body a vznikem DMO. Navrhuje „dvojitě zaslepenou“ hypotézu o souvislosti klinických a genetických rizikových faktorů se vznikem dětské mozkové obrny. Protokol o testování těchto souvislostí, primární a sekundární výstupy, výpočty kvality, etické úvahy a plánované analýzy, jsou hlášeny a diskutuje se o nich (O'Callaghan, et al., 2010).

4.1.4 Genetická asociační studie zkoumající vztah mezi adaptačním proteinovým komplexem 4 a DMO

Adaptační proteinový komplex 4 (dále jen AP-4) hraje klíčovou roli při tvorbě váčků, jejich přerozdělení a třídění procesů, které jsou důležité pro vývoj a funkci mozku. AP-4 sestává ze čtyř podjednotek kódovaných geny AP4E1, AP4B2, AP4M1 a AP4S1. Několik studií poukazuje na zapojení AP-4, zprostředkovaného patologickou cestou přerozdělení váčků. V etiologii dětské mozkové obrny, z nichž nejpozoruhodnější jsou kauzativní mutace, byly nedávno identifikovány v každém z AP-4 genů u různých rodin s DMO. Autoři této studie zkoumali vztah mezi adaptačním proteinovým komplexem 4 a DMO u čínské populace Han. Domnívali se, že změny u AP-4 genů mohou ovlivnit náchylnost jednotlivce k DMO. V této studii bylo genotypově zkoumáno 16 druhů SNP u 517 pacientů s DMO a 502 zdravých kontrolních jedinců v čínské populaci. Systematicky byla provedena analýza asociace AP4E1, AP4B1, AP4M1 a AP4S1 genů s DMO na bázi klinického vyšetření. Nebyly nalezeny žádné významné souvislosti mezi těmito variantami a celkovým rizikem DMO. Podskupina analýzy ukázala, že část genu (rs1217401) z AP4B1 byla signifikantně spojena s DMO jako následek hypoxicko-ischemické encefalopatie. Výsledky ukazují, že 16 studovaných variant genů ze 4 podjednotek AP-4 nemají žádné zjistitelné účinky na celkovou citlivost k DMO, ale AP4B1 se jeví jako náchylnější gen pro vznik DMO u čínské populace.

AP-4 je všudypřítomně vyjádřeno v CNS napříč embriologické a postnatální fáze vývoje a hraje klíčovou roli u přerozdělování vezikulů glutamátových receptorů v CNS. Nejsilnější důkazy o spojení mezi AP-4 a DMO pochází ze studie rodokmenu rodiny s DMO a původce mutace identifikované ve čtyř podjednotkách genů, kódujících AP4E1, AP4B1, AP4M1 a AP4S1, byl hlášen u různých rodin s DMO.

V roce 2009 byla poprvé identifikována dárcevska místní patogenní mutace v intronu genu AP4M1 u příbuzenského svazku marocké rodiny s DMO. V roce 2011 byla identifikována patogenní homozygotní delece zahrnující AP4E1 na základě analýzy chromozomální mikročásti u palestinsko-jordánské rodiny se spastickou tetraplegickou DMO. Krátce poté byla identifikována nesmyslná mutace v AP4S1,

spojená mutace v AP4E1 a rámcová mutace v AP4B1 u tří příbuzenských svazků s těžkou DMO. Navíc mutace u AP4E1 a AP4M1 byly hloubkovým sekvenováním zjištěny u dvou nesouvisejících rodin s pěti jedinci postiženými spastickou paraplegií. Nová rámcová mutace v AP4B1 byla zjištěna jako příčina dědičné paraplegie typu 47 u arabské rodiny se dvěma postiženými sourozenci. Je zajímavé, že u všech pacientů jsou vykazovány výše jasné fenotypové podobnosti, které jsou možné v důsledku přímé interakce podjednotek genu AP-4. Motorické poruchy jsou pozorovány u pacientů s DMO s mutací genu AP-4 v možném důsledku mozečkové dysfunkce způsobené změnou umístění glutamátových receptorů.

Tyto údaje poskytují přesvědčivé důkazy, že geny AP-4 se velmi pravděpodobně podílejí na etiologii DMO. Nicméně, nebyla dosud vypracována žádná studie zkoumající vztahy mezi polymorfismem genu AP-4 a DMO. Autoři se proto zajímali, zda varianty genu AP-4 mají vliv na náchylnost jednotlivce ke vzniku DMO.

V této studii bylo zkoumáno 16 variant u genů AP4E1, AP4B1, AP4M1 a AP4S1 pro souvislost s DMO u 517 pacientů a 502 zdravých kontrolních případů s využitím kontrolní případové asociační testy pro jednotlivé varianty genů a haplotypů.

Genotypová distribuce SNP u pacientů s DMO a kontrolní skupiny se významně neodchýlila od Hardyho - Winebergovy rovnováhy. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly frekvencí alel nebo genotypů u pacientů s DMO a kontrolní skupinou u žádného z 16 SNP.

SNP páry byly vystaveny skromné vazebné nerovnováze a ostatní markery párů SNP ukázaly silné vazebné nerovnováhy. Vzhledem k tomu, že analýza haplotypů je silnou strategií pro řešení kontroverzní otázky asociačních studií, založených na jednotlivých polymorfismech, vytvořili autoři haplotypy ze všech markerů v tom samém genu a analyzovali ty nejpodobnější z nich. Nicméně nebyla zde nalezena žádná kombinace haplotypů významně spojených s některou skupinou diagnóz.

Kromě jiného se také provádí genetické analýzy na základě dominantní nebo recesivní dědičnosti u těchto variant genů. Data ukázala, že rs3825799 genu AP4E1 byla spojena s DMO v recesivním modelu, ale neprošel prahem významnosti po korekci dle Bonferroniho.

Analýza síly ukázala, že statistická síla této studie, zabývající se odhalováním významných souvislostí, byla >90 % u genotypového či alelového porovnávání, když střední velikost účinku byla předpokládána. V souladu s tím, a s ohledem na velikost tohoto vzorku, se chyba typu II předpokládá být velmi malá. Výsledky ukazují, že těchto 16 SNP u genů AP-4 mohou být pravděpodobně vyloučeny v zapojení do celkové etiologie DMO.

V analýze podskupin se u pacientů s DMO v této studii (41) ukázalo SNP typu rs1217401 rozdílné co do frekvence alel a genotypů v porovnání se zdravou kontrolní skupinou 502 jedinců. Frekvence SNP alel a genotypů byla výrazně větší u pacientů s DMO než u kontrolní skupiny (Wang et al., 2013).

4.1.5 Adduciny

Adduciny jsou heteromerní proteiny složené z podjednotek, a to adducinu alfa, beta a gama. Tři podjednotky jsou kódovány odlišnými geny, a patří do skupiny membránových kostních proteinů podílejících se na tvorbě spektrin-aktinové sítě v erytrocytech a v místě styku buňka-buňka v epiteliálních tkání. Zatímco adducin alfa a gama jsou všudypřítomně vyjádřeny, exprese adducinu beta je omezena na mozek a hematopoetické tkáně. Adducin, původně purifikován z lidských erytrocytů, byl zjištěn jako heterodimer adducinů alfa a beta. Adduciny mají fyziologickou actin-uzavírací funkci, modulují rychle rostoucí konec aktinového vlákna a kontrolu délky aktinové molekuly. Dřívější studie ukázaly, že adduciny mají dopad na stabilitu plazmatické membrány, motilitu buňky, synaptické spojení, mezibuněčné adheze, buněčné proliferace a dendritické tvarování páteře a retrakci.

Předchozí studie u myši prokázaly snížení funkce pohybového systému a vzdělávání u b adducinu. Tato zjištění spolu se změnou složení podjednotky a stavu fosforylace, podporuje roli jemné regulace aktivity adducinu pro normální učení a motorické funkce.

Je odhadováno, že dětská mozková obrna ovlivňuje téměř 1 z 500 dětí, a i když jsou perinatální a prenatální přispěvatelé dostatečně popsány, nejméně 20% všech případů bylo popsáno a dokázáno jako vrozené. Předchozí studie identifikovaly mutaci

u aktin uzavírajícího proteinu KANK1 a adaptačního komplexu proteinu-4 u vrozené formy DMO.

Autoři studovali vícečlennou jordánskou rodinu pomocí homozygotního mapování a sekvenování exonů, pak použitím fibroblastů odebraných od pacientů zkoumali funkční důsledky mutace. Tento proces probíhal in vitro. Identifikovali homozygotní mutaci u ADD3, kódujícího adducin gama, u všech členů sledované rodiny. Následné experimenty pacientům odebraných vzorků fibroblastů našly mutaci G367D, která se vyskytuje v oblasti předpokládané oligomerizace v kritické oblasti a narušuje schopnost gama adducinu sjednotit se s alfa podjednotkou adducinu. Tato mutace narušuje normální aktin-uzavírající funkci adducinu, což vede k abnormální proliferaci a migraci v kultivovaných fibroblastech pacientů. Studie o ztrátě funkce adducinu u *Drosophily* potvrdily rozhodující úlohu pro lokomoci adducinu.

I když jde pravděpodobně o vzácnou příčinu mozkové obrny, tato zjištění naznačují důležitou roli v regulaci činnosti aktinového cytoskeletu u adducinu, což naznačuje, že snížení funkce adducinu může vést k neuromotorické poruše a mohou se dále přidružovat abnormality dynamického cytoskeletu jako patogenní mechanismus, který přispívá vzniku DMO (Kruer et al., 2013).

4.1.6 Interleukin 6

Polymorfismy v genech, kódujících prozánětlivé cytokiny, prokázaly spojení s náchylností k perinatálnímu poranění mozku a rozvoji DMO. IL-6 (dále jen IL-6) je prozánětlivý cytokin, který hraje klíčovou roli v systémové zánětlivé odpovědi a byl identifikován jako významný mediátor prenatální infekce a DMO, později pak v neonatálním poranění mozku. Zajímavé ale je, že byly hlášeny rozdílné výsledky, pokud jde o souvislost mezi IL-6 a DMO. Cílem studie bylo analyzovat IL-6 polymorfismy a expresi proteinu a prozkoumat roli IL-6 u čínské populace s DMO.

IL-6 reaguje na nitroděložní infekci tím, že zvyšuje další produkci cytokinů. Studie ukázaly, že IL-6 je spojen s klinickou chorioamnionitidou a předčasným narozením dítěte a že je zde trojnásobně zvýšené riziko pro vývoj periventrikulární leukomalacie (PVL) u předčasně narozených dětí. SNP (single nucleotide

polymorphism) Interleukinu 6 typu rs1800795 byl uveden do souvislosti s postižením mozku, ale ne s kognitivním vývojem u 148 dětí, které se narodily dříve než v 32. týdnů gestačního věku ve Velké Británii. Další populační studie případů a kontrol, zahrnující 334333 pacientů, prokázala, že typ rs1800795 je rizikovým faktorem DMO pro děti narozené po 36. týdnu gestace v USA.

Nicméně ve srovnání gestačního věku u pacientů s DMO a kontrolní skupinou se objevily rozdílné výsledky, které neprokazovaly souvislost mezi DMO a rs1800795 u 144 velmi nezralých novorozenců, kteří se narodili dříve než v 32. týdnu gestace v Chorvatsku.

Protichůdné výsledky mohou být založené na rozdílech ve velikosti vzorku, nebo to může znamenat, že vliv IL-6 a genové funkce na rozvoj DMO může být ovlivněn etnickým původem nebo gestačním věkem.

Na základě replikační genetické studie SNP z různých částí genu pro IL-6 bylo zjištěno, že SNP typu rs 2069837 je spojen se spastickou DMO u mužů s čínské Han populací.

Nebyly nalezeny rozdíly u alel nebo genotypové frekvence mezi populací pacientů s DMO (713 jedinců) a kontrolní skupinou (753 jedinců) u všech pěti zkoumaných genetických polymorfismů.

Analýza SNPs byla provedena s ohledem na pohlaví gestační věk, porodní váhu, poporodní asfyxii, subtypy DMO, komplikace porodu a mateřské faktory. Významné rozdíly u frekvencí alel byly pozorovány mezi pacienty s DMO (494 jedinců) a kontrolní skupinou (491 jedinců) u mužského pohlaví pro typ rs2069837, ale nebyly nalezeny rozdíly u tohoto SNP v alelách či genotypové frekvenci mezi pacienty s DMO a kontrolní skupinou u ženské populace.

Forma spastické DMO je hlavním typem DMO viděným v této populační studii. Rozdíly ve frekvenci alel byly pozorovány mezi jedinci s DMO spastického typu (456 jedinců) a kontrolní skupinou (753) pro typ rs 2069837. Tyto rozdíly nebyly výrazné po korekci.

S ohledem na gestační věk při porodu byly nalezeny rozdíly u frekvence genotypů a alel pro typ rs2069837 mezi pacienty s DMO narozenými v termínu (338 jedinců) a kontrolní skupinou (491 jedinců) u mužské populace, ale žádné rozdíly nebyly nalezeny u pacientů s DMO narozenými předčasně (156 jedinců) a kontrolní

skupinou narozenou předčasně u mužské populace nebo mezi pacienty s DMO narozenými v termínu a těmi narozenými předčasně u obou pohlaví. Kvantifikace IL-6 prokázala vyšší koncentraci IL-6 v plazmě u pacientů s DMO v porovnání s kontrolní skupinou.

Klinické studie připouštějí, že předčasně narozené děti, jejichž matky mají zvýšenou hladinu IL-6 v plodové vodě, mají zvýšené riziko dalšího vývoje PVL a DMO a děti mají vyšší hladiny IL-6 v mozkomíšním moku.

Kromě toho byla infekce zjištěna jako nezávislý rizikový faktor pro DMO spastické formy s hemiplegií u dětí narozených v termínu a chorioamnionitida byla prokázána jako nejčastější příčina DMO se spastickou kvadruplegií. Celkově lze říci, že výsledky z předchozích studií a této současné studie naznačují, že IL-6 je silně spojen s DMO. I když nemůžeme potvrdit, zda zvýšení IL-6 je opakující se nebo přetrvávající problém, který nastane po události, která vedla k rozvoji DMO, nebo zda se jedná o přechodný efekt při pozdní DMO. Toto zvýšení by mohlo pomoci identifikovat děti, které by poté těžily z terapeutické intervence. Genetická regulace zánětu je důležitým biologickým rizikovým faktorem, který by mohl přispívat k riziku rozvoje DMO.

Tato studie jako první ukázala na fakt, že spojitost IL-6 polymorfismu a DMO je vázána dále na pohlaví, PVL, gestační věk a klinický subtyp DMO. Stručně řečeno studie ukazuje, že IL-6 se podílí na patogenezi DMO vázané na pohlaví a že genové polymorfismy IL-6 jsou rizikovými faktory pro jedince mužského pohlaví narozené v termínu a mohou se vyskytovat ve vztahu s rozvojem PVL u pacientů s DMO mužského pohlaví (Bi, 2014).

4.1.7 Familiární riziko DMO

Lidé, narození do rodiny, ve které již někdo má DMO, jsou sami ve zvýšeném riziku v závislosti na stupni jejich příbuznosti. Zvýšené riziko se může rozšířit i na třetí stupeň příbuznosti (bratřanci a sestřenice). Vzory rizika navrhuji multifaktoriální dědičnost, ve které více genů na sebe vzájemně působí zároveň s faktory zevního prostředí. Tyto údaje poskytují další důkaz, že základní příčiny DMO přesahují klinické vedení porodu.

Předchozí studie rozpoznaly případnou dědičnou složku DMO. Případy se vracejí více, než se očekávalo u dvojčat a i mezi sourozenci obecně a byly hlášeny případy, kdy je zvýšené riziko DMO u dětí s rodičem či jiným členem rodiny, majícím DMO.

Několik vybraných genů nebo SNP (single nucleotide polymorphism) bylo vyšetřováno pro možnost vysvětlit rodinné vazby u DMO, společně s interakcemi klinických faktorů a dalších genů, i když pozitivní nálezy se ukázaly být těžko replikovány. Byla použita data z velké populační studie pro systematické zkoumání opakování se DMO mezi dvojčaty a prvním, druhým a třetím stupněm příbuznosti.

Výsledná kohortová studie obsahovala 199 1625 sourozenců a 45 116 dvojčat narozených v letech 1967-2002, kteří přežili více než 3 roky a mají v záznamu uvedeny oba rodiče.

Prevalence DMO podle případů registračního systému byla 1,8 na 1000 dětí narozených mezi lety 1967-2002. Ve zvýšené míře u dvojčat (5,1 z 1000) než u sourozenců (1,7 z 1000).

Byl použit národní registr a zkoumány byly případy napříč rodinami v Norsku. Identifikováno bylo 3649 případů DMO z celkově 2 milionů narozených dětí. Tento výzkum zjistil familiárního riziko DMO napříč širokou škálou rodinné příbuznosti. Bylo zjištěno patnáctkrát vyšší riziko DMO u dvojčat a 6-9 krát vyšší riziko DMO v první příbuzenské linii. Dále třikrát vyšší riziko DMO u druhého stupně příbuznosti a 1,5 krát vyšší riziko DMO u třetího stupně příbuznosti. Relativní míra rizika nebyla závislá na pohlaví a zahrnovala porody v termínu.

Silnější vzorec rizika opakování DMO mezi členy blízké rodiny poukazuje na genetickou příčinu nemoci, ale není to jediná možná interpretace. Agregace podmínek v rámci rodiny může také odrážet sdílení prostředí nebo sdílené interakce mezi geny a prostředím. Výsledky této studie jsou kompatibilní s multifaktoriální dědičností, v níž jednotlivé geny jednají ve shodě mezi sebou a zároveň s faktory životního prostředí produkují dále fenotyp. Je však důležité mít na paměti, že tato zjištění familiárního rizika DMO nemusí být generalizováno u geneticky rozdílných populací.

Podobné studie, věnující se této problematice, ukázaly familiární riziko vzniku DMO, ale žádná z nich neobsáhla celou škálu příbuznosti v rámci jedné populace.

Studie vícečetného těhotenství prokazovaly prevalenci DMO u dvojčat, podobně jako v této studii. Dvě studie dvojčat zaznamenaly stejnou prevalenci u dvojčat stejného i různého pohlaví, avšak malý počet vhodných párů dvojčat s DMO neumožnilo srovnání. Odhad relativního rizika DMO u sourozenců u této studie je podstatně vyšší (9 krát), než u dřívějších odhadů. Nicméně, žádná z předchozích studií nebyla schopna rozlišit opakování se DMO u úplných a polovičních sourozenců. Pokud by autoři spojili jejich sourozenecká data, relativní riziko se sníží na 7,4. Také plné propojení registrovaných případů DMO z údajů pojišťoven může předpokládat více přesný popis familiárního rizika DMO. Není známa žádná studie, která by systematicky zkoumala rizika vzniku DMO u druhého či třetího stupně příbuznosti.

Žádná předchozí studie neprovedla na základě průzkumu obyvatel rozsah familiárního rizika vzniku DMO. Jednotné zjištění případů a přesně definovaná populace představují významnou sílu této studie. Odhad rizika v rámci jedné studie je interpretován vzorcem silnějšího opakování mezi blízkými příbuznými, dále je studie méně náchylná k odchylce, způsobené alternativními metodami zkoumání případů v různých menších studiích. Další silnou stránkou této studie je přizpůsobení se vlastnostem rodin, zahrnujících např. věk rodičů, jejich vzdělání. Je uklidňující, že tyto úpravy neměly velký vliv na odhad relativního rizika, což naznačuje, že zbytkové zkreslení dle měřených veličin není vážným problémem.

Hlavní limitací této studie je málo informací o subtypech DMO. Rozdílné subtypy mohou mít rozdílné příčiny. Odhady relativního rizika opakování se DMO by mohly být ještě vyšší pro specifické subtypy, kdyby bylo možné je identifikovat. Další limitace zkoumání je neschopnost identifikovat případy DMO vzniklé z poporodních příčin. I když by tyto případy mohly zkreslit výsledky studie, bylo odhadováno, že představují pouze 6 % případů, uvedených v této studii a jejich praktický důsledek je tedy jen mírný (Tollånes et al., 2014).

5 DISKUZE

V této bakalářské práci jsme se pokusili objasnit, zda má na vznik dětské mozkové obrny vliv genetický faktor a jaký konkrétní polymorfismus či skupina polymorfismů je k této nemoci náchylnější a je tak rizikovým faktorem dané nemoci.

Mezi nejčastější genetické rizikové faktory vzniku DMO se v jednotlivých studiích zmiňují konkrétní SNP (single nucleotide polymorphism), a to inducibilní syntáza oxidu dusnatého (iNOS), apolipoprotein E, TNF-308, IL-8, IL-6, endoteliální protein C receptor, Leidenský faktor V, IL-4, adaptační proteinový komplex 4, adduciny (Wu et al., 2011).

Jelikož studie, zabývající se vlivem genetických polymorfismů na vznik dětské mozkové obrny, mají za cíl prozkoumat odlišný typ genu nebo soubor genů, nelze přímo porovnat dvojici studií mezi sebou. Je však patrné z výsledků jednotlivých studií, že každé jedno tvrzení je více či méně prokázáno a ověřeno korekcí pro vícečetné srovnávání. Dále se ovšem musíme soustředit na počet testovaných případů a počet případových kontrol, které mají také vliv na výsledný pohled na studii. Nesmíme dále zapomenout na složení testovaných případů a kontrol daných studií. Jednotlivé studie byly vybrány také s ohledem na rok, kdy daná studie byla zveřejněna pro co nejaktuálnější výsledky.

Studie, zabývající se možným vlivem obecně SNP (jednonukleotidový polymorfismus), zahrnovala 587 dětí s DMO a 1 154 kontrolních případů dětí bez DMO. Dohromady tato studie čítala 1741 členů (O'Callaghan et al., 2012). Oproti tomu studie, zabývající se rizikovými faktory a neurozobrazováním, charakteristickým pro DMO u novorozenců narozených v termínu nebo téměř v termínu, obsahovala 334 339 novorozenců narozených v termínu, ale z toho pouze 377 jedinců trpělo DMO. Tato studie však zkoumala daný polymorfismus pouze na nehispanšských dětech se stejnou neonatální krví. Sama studie uvádí, že předchozí genetické asociační studie DMO byly omezeny vícenásobným srovnáváním, malou velikostí vzorku a populační heterogenitou, což vede k rozporuplným zjištěním. Tato studie je však také limitována, a to zastoupením pouze novorozenců bílé pleti, narozených v termínu či téměř

v termínu, kteří mají spastickou nebo dyskinetickou DMO. Proto tato studie není přesnou kopií všech předchozích zpráv, protože několik předchozích studií zahrnovalo i novorozence předčasně narozené či novorozence více druhů barvy pleti než jen ty bílé. Mimoto autoři neprovedli analýzu haplotypu a nehodnotili přítomnost virové infekce, které by mohly upravit vztah mezi genetickým vlivem a DMO (Wu, 2011).

Dalším faktorem, který se liší u většiny studií, je doba sbírání dat pro výslednou studii. Například studie australských vědců zkoumala několik určitých polymorfismů, které mají možný vliv na vznik DMO, u 334 333 novorozenců a jejich zkoumání zabralo celých 12 let (Wu, 2011). Oproti tomu studie norských vědců, kteří se zabývali dědičností DMO v rodině, zahrnovala téměř 2 miliony jedinců a data byla sbírána mezi lety 1967-2002, tedy dlouhých 35 let (Tollanes, 2014).

Rozdílná je i cílová skupina, která je obsahem každé studie. Některé studie vyhledávají pacienty z národních registrů, jiné se zaměřily na konkrétní skupinu obyvatel.

Národní registr využila například studie již výše zmíněná. Norští vědci použili do své studie údaje z národního norského registru, vybrali z něj 1 991 625 sourozenců a 45 116 dvojčat narozených v letech 1967-2002, kteří přežili více než 3 roky a mají v záznamu uvedeny oba rodiče. Studie zkoumala dědičnost vzniku DMO ve třech stupních příbuznosti. Bylo zjištěno 15 krát vyšší riziko DMO u dvojčat a 6-9 krát vyšší riziko DMO v první příbuzenské linii. Dále 3 krát vyšší riziko DMO u druhého stupně příbuznosti a 1,5 krát vyšší riziko DMO u třetího stupně příbuznosti. Relativní míra rizika nebyla závislá na pohlaví a zahrnovala porody v termínu (Tollanes, 2014).

Jedna z konkrétních studií se zabývala polymorfismem adducinu gama pouze mezi členy jedné rodiny. Této jordánské rodině odebrali vzorek fibroblastů a zkoumali jej in vitro. Identifikovali homozygotní mutaci u ADD3, kódujícího adducin gama, u všech členů sledované rodiny. Následné experimenty, týkající se pacientům odebraných vzorků fibroblastů, našly mutaci G367D, která se vyskytuje v oblasti předpokládané oligomerizace v kritické oblasti a narušuje schopnost gama adducinu sjednotit se s alfa podjednotkou adducin. Tato mutace narušuje normální aktin, uzavírající funkci adducinu, což k abnormální proliferaci a migraci v kultivovaných fibroblastech pacientů. Studie o ztrátě funkce adducinu u *Drosophily* potvrdily rozhodující úlohu pro lokomoci adducinu. Tato studie tedy lépe dokazuje dědičné

faktory vzniku dětské mozkové obrny, neboť se výsledky a vnější projevy shodovaly u všech členů rodiny. Je však potřeba dalšího srovnávání, například u podobně složené rodiny (Kruer et al., 2013).

Výsledky studií jsou povětšinou částečně pozitivní, což znamená, že pouze konkrétní forma daného genu je vyhodnocena jako rizikový faktor, který vede ke vzniku DMO.

Zajímavá je studie O'Callaghana, která posuzovala vztah SNP-SNP a dále spojení SNP s infekcí matky jako přispěvatele k DMO. Jako výsledný typ genu určili vzorek SNP indukibilní syntézy oxidu dusnatého (iNOS) typu 1137933. Je zajímavé, že tento typ genu byl již dříve spojen se vznikem Crohnovy choroby a roztroušené sklerózy prostřednictvím zánětlivých mechanismů. Je proto lákavé se domnívat a přiklánět se k názoru autorů této studie, že právě daný typ genu se za určité situace může stát rizikovým faktorem pro vznik DMO (O'Callaghan et al., 2012).

Další studie tohoto autora se zabývala neméně zajímavou interakcí genetických a klinických souvislostí s DMO. Pozadí studie bylo založeno na poznatcích o interakcích známých klinických rizikových faktorů pro vznik DMO, které byly velmi opomenuty. Rizikové faktory, zahrnující sourozence s DMO, předčasný porod, gestační věk a infekci matky v průběhu těhotenství, byly také spojovány se vznikem DMO. Jejich interakce s individuálním genotypem může být také důležitá. V průběhu studie byl identifikován polymorfismus cytokinového genu jako středně rizikový faktor s dvojnásobnou šancí pro vznik DMO. V přítomnosti virové DNA, detekované z kapky neonatální krve, byl polymorfismus IL-4 C-589T spojen s čtyřnásobným rizikem DMO v porovnání s dětmi se stejnou mutací genu, u kterých se neprokázala perinatální virová infekce. Riziko vzniku DMO je také velké u dětí s prokázanou virovou DNA detekovanou v kapce neonatální krve a APOE e2 alel. Tyto výsledky jsou v souladu s hypotézou, kdy funkční polymorfismus cytokinu může přispět ke vzniku DMO změnou zánětlivé odpovědi plodu na infekci nebo jiné zánětlivé stimuly vyskytující se in utero. To znamená, že kombinace genetických a klinických rizikových faktorů je více pravděpodobná při vzniku DMO. Jak ale autor dále uvádí, je třeba velké studie k ověření těchto skutečností (O'Callaghan, 2010).

Jedním z častých polymorfismů, který je obsahem mnoha současných studií, je Interleukin-6. IL-6 je prozánětlivý cytokin, který hraje klíčovou roli v systémové

zánětlivé odpovědi a byl identifikován jako významný mediátor prenatální infekce a DMO, později pak v neonatálním poranění mozku. Do své práce jsme vybrali studii čínské populace Han, neboť se lišila od ostatních a přispěla k zajímavému zjištění. Analýza SNP byla provedena s ohledem na pohlaví, gestační věk, porodní váhu, poporodní asfyxii, subtypy DMO, komplikace porodu a mateřské faktory. Významné rozdíly u frekvencí alel byly pozorovány mezi pacienty s DMO (494 jedinců) a kontrolní skupinou (491 jedinců) u mužského pohlaví pro typ rs2069837, ale nebyly nalezeny rozdíly u tohoto SNP v alelách či genotypové frekvenci mezi pacienty s DMO a kontrolní skupinou u ženské populace. Tato studie jako první ukázala na fakt, že spojitost IL-6 polymorfismu a DMO je vázána dále na pohlaví, PVL, gestační věk a klinický subtyp DMO. Stručně řečeno studie ukazuje, že IL-6 se podílí na patogenezi DMO vázané na pohlaví a že genové polymorfismy IL-6 jsou rizikovými faktory pro jedince mužského pohlaví narozené v termínu a mohou se vyskytovat ve vztahu s rozvojem PVL u pacientů s DMO mužského pohlaví. Tato studie měla ovšem i své limity, které mohou být významné. Jako nejdůležitější bych zmínila složení zkoumaného vzorku pacientů, kdy studie obsahovala téměř 70 % jedinců mužského pohlaví a tento jev tedy mohl k výsledku studie přispět (Bi, 2014).

Jak již bylo zmíněno, DMO je komplex symptomů a heterogenní stav a není překvapením, že studie genetických asociací produkují nestejně závěry. Průzkumné studie hodnotící širokou škálu SNP často zahrnují mnoho statistických analýz rozdělených podle subtypu DMO, pohlaví, etnického původu a včasnosti porodu. Tyto studie také používají více kontrolních skupin a provádí celou řadu genetických srovnání (Kruer, 2013).

Ostatní faktory, které mohou přispět k nekonzistentním výsledkům v rámci studií, zahrnují malé množství vzorku, populační heterogenitu, rozdíly v gen-environmentálních interakcích a publikovanou zaujatost. Je také důležité pamatovat si, že DMO je heterogenní porucha, která vyplívá z četných kauzálních patologií vedoucích k řadě různých typů mozkových zranění a toto všechny pacienty s DMO vrhá do jedné skupiny, která nás omezuje ve schopnosti rozeznat smysluplně jejich genotypově-fenotypové souvislosti (Wu, 2011).

Jaká je četnost genetické formy DMO je prozatím ve fázi výzkumu. Pouze několik autorů se zmiňuje o přesném procentu. Gustavson, Bunday a Griffiths uvádí,

že asi 2 % všech případů DMO jsou zděděná. Většina zděděných případů jsou autozomálně recesivní, což znamená, že oba rodiče musí být nosiči dané choroby, aby měli dítě s tímto onemocněním (Gustavson et al., 1969; Bunday and Griffiths, 1977).

Jiná studie zmiňuje, že dětská mozková obrna ovlivňuje téměř 1 z 500 dětí, a i když jsou perinatální a prenatalní přispěvatelé dostatečně popsány, nejméně 20 % všech případů bylo popsáno a dokázáno jako vrozené (WU et al., 2011).

Ostatní zdroje pouze odhadují, do jaké míry je DMO ovlivněna geneticky. Dle studie, vedené Kruerem, jsou genetické formy DMO pravděpodobně individuální zvláštností, jak bylo prokázáno u mentálního postižení. To může znamenat výzvu pro pokračující snahu identifikovat relevantní geny choroby. Zejména pak s ohledem na poznatky, předpovídající ztrátu funkce řady forem genů, vyskytujících se ve větší frekvenci, než bylo u všech předpokládáno (Kruer, 2013).

Ke stejnému závěru se přiklání i studie Wu a kol. Autoři zde připouštějí, že i přes rostoucí počet studií, hodnotících genetické rizikové faktory vzniku DMO, je podíl genetických faktorů na vzniku nemoci pravděpodobně malý. Riziko recidivy izolovaných DMO u následujícího postiženého dítěte bylo 0,5 % v populaci v USA. Vzhledem k poměrně běžnému populačnímu výskytu genetických polymorfismů a relativně vzácnému výskytu DMO u novorozenců narozených v termínu, je nepravděpodobné, že úspěšná preventivní opatření se budou rozvíjet na základě samostatnosti rizika genetických faktorů, pokud by bylo možné identifikovat silné gen-environmentální interakce, které poskytují výrazné zvýšení rizika DMO, nebo je možné identifikovat kombinace genetických variant, které dohromady značí zvláště vysoké riziko DMO. Tato data podporují důkazy, že přispění genetických faktorů pro vznik DMO je pravděpodobně malé. Bude zapotřebí velmi rozsáhlých studií genetických faktorů, životního prostředí a porodnických faktorů, než budeme moci vytvořit účinné preventivní opatření (Wu, 2011).

V porovnání s pravděpodobně malým vlivem genetických faktorů na vznik dětské mozkové obrny je vliv působení porodní asfyxie jakožto jednoho z nejčastějších faktorů vzniku. I tento faktor je však v posledních letech méně zmiňován, jak potvrzuje i Kraus (2004).: „*Na rozdíl od pohledu minulých let, se během posledního desetiletí potvrdilo, že porodní asfyxie není hlavním etiologickým faktorem pro vznik*

většiny případů s DMO. Mnohem více prevalenci ovlivňují intrauterinní léze a následky předčasných porodů.“

Dále autor uvádí data z Oxfordského regionálního registru pro poškození, který uvádí u 28 % dětí s DMO porodní hmotnost pod 2000 g a u 37 % dětí porod v termínu s potřebou novorozenecké intenzivní péče, zatímco 34 % dětí s DMO mělo normální porodní hmotnost a negativní perinatální anamnézu. Přidává ještě údaje ze západní Austrálie, které uvádějí, že 30 % případů DMO je spojeno s předčasným porodem, 10 % s mnohočetným těhotenstvím, 10 % s hypoxicko - ischemickou encefalopatií donošených a u 10 % postneonatální léze (Kraus a kol., 2011). Dle Krause (2004) se dále při vyloučení traumatických lézí mozku, týraných dětí a věkovém ohraničení působení inzultu do 3 až 4 let věku toto procento snižuje. Zbývajících 40 % má anamnézu negativní a lze předpokládat prenatální inzult (Kraus, 2011).

Kvalifikovaný odhad podílu na vzniku DMO hovoří o tom, že nejčastější je prematurita a růstová retardace plodu (40 – 60 %) a asfyxie nebo porodní trauma (25 – 30 %) (Hermansen, 2006). Podíl samotné intrapartální asfyxie se pohybuje mezi 10 – 20 % (Polin a Spitzer, 2007 in Zaban, 2011).

Jak již bylo zmíněno v kapitole 2.2, předčasný porod způsobuje vznik dětské mozkové obrny u 40 % až 50 % všech dětí. Předčasně narozené děti jsou velmi zranitelné, částečně proto, že jejich orgány ještě nejsou plně vyvinuty, což zvyšuje pravděpodobnost hypoxického poškození mozku, které se může projevit jako DMO. Problém v interpretaci spočívá v tom, že je obtížné odlišit DMO způsobenou nedostatečným okysličením a DMO, která vzniká na základě prenatálního poškození mozku, jež pak vyvolává předčasný porod. U dětí z vícečetných porodů je větší pravděpodobnost, že se narodí předčasně nebo budou mít nízkou porodní hmotnost (Carey et al., 2009).

Jestli je určitý typ DMO způsoben pouze genetickými faktory, se prozatím nepotvrdilo a více se předpokládá působení více faktorů. Jedním z nejčastěji zmiňovaným společným faktorem genetiky je vliv zevního prostředí, které dítě a matku ovlivňuje.

Jak poukazuje studie, zkoumající familiární riziko DMO, silnější vzorec rizika opakování DMO mezi členy blízké rodiny poukazuje na genetickou příčinu nemoci, ale není to jediná možná interpretace. Agregace podmínek v rámci rodiny může také

odrážet sdílení prostředí nebo sdílené interakce mezi geny a prostředím. Výsledky této studie jsou kompatibilní s multifaktoriální dědičností, v níž jednotlivé geny jednají ve shodě mezi sebou a zároveň s faktory životního prostředí produkují dále fenotyp. Je však důležité mít na paměti, že tato zjištění familiárního rizika DMO nemusí být generalizována u geneticky rozdílných populací (Tollanes, 2014).

Ve většině případů je, dle dalšího autora, přesná etiologie současného výskytu DMO a vrozené vývojové vady neznámá a multifaktoriální. Zahrnuje vlivy genetické, teratogenní (drogy), environmentální a také nutriční nedostatky. Společná etiologie také naznačuje, že DMO může vznikat již v časném těhotenství, a to pravděpodobně častěji, nežli se doposud předpokládalo (Pharoah, 2007; Rankin et al., 2010 in Zaban, 2011).

Studie podtrhují význam podrobně se zabývat řadou paralelních výsledků spolu s validací domnělých mutací zkoumaných in vitro. Hodnocení větších studií, zkoumajících pacienty s idiopatickou formou DMO, vrhne světlo na genetiku coby iniciátora vzniku DMO jednou provždy a pacienty bude možno identifikovat.

Celkově identifikace a charakterizace patogenních genů může zjistit patogenní jevy, které jsou zodpovědné za změny normální neuromotorické funkce a pomůžou lépe najít nové cíle léčebné kontroly (Kruer, 2013).

Je možné, že neroradiologická definice konkrétní léze a časové okno, ve kterém léze působila, by mohla odporovat klinickému dojmu příčiny a následků DMO. To by mohlo mít významné zdravotně právní důsledky a může znamenat důležitý posun při léčbě a rehabilitaci dětí s DMO. I když doba působení insultu je nedůležitějším faktorem při určování vzoru patologie, délka trvání a závažnost inzultu jsou dalšími důležitými faktory (Ashwal et al., 2004).

Tyto studie mohou také objasnit zásadní biologické mechanismy, které řídí interakci neuron-neuron a regulaci synaptické plasticity.

A konečně, zvýšené rozpoznání genetického základu pro mnoho pacientů s diagnózou dětské mozkové obrny může mít dalekosáhlé dopady na onemocnění, u kterého se předpokládá, že je způsobeno výhradně prenatálním či perinatálním poraněním (Kruer, 2013).

ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo pracovat s nejnovějšími vědeckými poznatky o genetické formě DMO, pozitivní výsledky jednotlivých studií zmínit a porovnat jednotlivé parametry vědeckých studií mezi sebou.

Jako nejčastější genetický rizikový faktor se jeví dle výchozích studií inducibilní syntáza oxidu dusnatého (iNOS), apolipoprotein E, TNF-308, IL-8, IL-6, endoteliální protein C receptor, Leidenský faktor V, IL-4, adaptační proteinový komplex 4, adducin (Wu, 2011).

Dále pak vznikají studie, které zkoumají dědičnost DMO mezi členy rodiny. Bylo zjištěno 15 krát vyšší riziko DMO u dvojčat a 6-9 krát vyšší riziko DMO v první příbuzenské linii. Dále 3 krát vyšší riziko DMO u druhého stupně příbuznosti. Dle Tollanese (2014) je patrná určitá dědičnost i ve třetím stupni příbuznosti (1,5%), což dosud nebylo podloženo vědeckou studií.

Patrným nedostatkem výsledných poznatků jednotlivých studií se jeví jejich různorodost. Liší se zejména množstvím vzorku, populační heterogenitou, subtypy DMO, pohlavím, včasností porodu, rozdíly v gen-environmentálních interakcích a publikovanou zaujatostí (Kruer, 2013; O'Callaghan, 2010; Wu, 2011).

I když je podle výchozích studií předpokládán jen malý vliv genetického faktoru na vznik DMO (Kruer, 2013; Wu, 2011), přesto bychom se měli pokusit objasnit působení specifické formy genetického polymorfismu, na jehož základě tato nemoc může vzniknout.

Ze studií je patrné, že kromě působení daného typu genetického polymorfismu, se DMO dává do spojitosti s působením zevního prostředí. Výsledná podoba nemoci se nám tedy jeví jako typ multifaktoriální dědičnosti, v níž jednotlivé geny jednají ve shodě mezi sebou a zároveň s faktory životního prostředí produkují dále fenotyp (Tollanes, 2014). Tento výsledek je i podle našeho názoru pravděpodobný. K potvrzení toho ale bude zapotřebí dalších rozsáhlých populačních studií.

Výsledný obraz DMO bude přínosem jak v prevenci nemoci, tak včasné intervenci, neboť dosavadní kauzální léčba není možná a je tak pouze zaměřena na snižování těžké prematurity, růstové retardace plodu, perinatální hypoxie a infekci (Zoban, 2011).

Použité zdroje

CAREY, W. et al., 2009. *Developmental - behavioral Pediatrics*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2009. ISBN 978-14-1603-3707 .

KAŇOVSKÝ, P., BAREŠ, M., DUFEK, M., 2004. *Spasticita: mechanismy, diagnostika, léčba*. Praha: Maxdorf, 2004. ISBN 80-7345-042-9.

KOMÁREK, V.; ZUMROVÁ, A. et al., 2000. *Dětská neurologie*. Praha: Galén a Karolinum, 2000. ISBN: 978-80-7262-492-8.

KRAUS, J. a kol., 2004. *Dětská mozková obrna*. Praha: Grada, 2004. ISBN 8024-767503 .

KRAUS, J., 2011. *Dětská mozková obrna in Neurológia pre prax.*, 2011, roč. 12 (4). ISSN 1335–9592 .

OKÁLOVÁ, K., 2008. *Dětská mozková obrna in Pediatría pre prax*, 2008, roč. 9, č. 11. ISSN 1336-8168 .

MUCHOVÁ, M. in *Učebnice speciální dětské neurologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2011. ISBN 978-80-210-5659-6.

McMAHON, M; PRUITT D.; VARGUS-ADAMS, J., 2010. *Pediatric rehabilitation: principles and practice*. Demos Medical Publishing, 2010. ISBN 1935281658.

ZOBAN, P., 2011. *Dětská mozková obrna z pohledu neonatologa in Neurológia pre prax*, 2011, roč. 12 (4). ISSN 1335–9592.

Internetové zdroje

ANONYMOUS, 2013. Jednonukleotidový polymorfismus [online]. [cit. 23. 4. 2014]. Dostupné z: http://cs.wikipedia.org/wiki/Jednonukleotidov%C3%BD_polymorfismus

ANONYMOUS, 2012, *Co je dětská mozková obrna?* [online]. Ipsen Pharma Praha. 2012. [cit. 12. 11. 2014]. Dostupné z: <http://www.dmo.cz/home/co-je-dmo> .

ASHWAL, S. et al., 2004. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. [online] *Neurology*, 2004, roč. 62, č. 6, s. 851-863. [cit. 11. 11. 2014] ISSN 117981.35364. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15037681> .

BI, DAN et al., 2014. The association between sex-related interleukin-6 gene polymorphisms and the risk for cerebral palsy. [online]. *Journal of Neuroinflammation*, 2014, roč. 11, s. 100. [cit. 22. 4. 2015]. ISSN 1742-2094.

Dostupné

z:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+association+between+sex-z:related+interleukin-6+gene+polymorphisms+and+the+risk+for+cerebral+palsy>.

BUNDEY, S., GRIFFITHS, M., I., 1977. Recurrence risks in families of children with symmetrical spasticity. [online] *Dev. Med. Child Neurol.* 1977, roč. 19, s. 179-191. [cit. 16. 7. 2014] Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/870357>.

CARROLL, J., MAYS, R., 2011. Update On Stem Cell Therapy For Cerebral Palsy [online]. *Expert Opin Biol Ther.* 2011, roč. 11(4), s. 463–471. [cit. 18. 8. 2014]. ISSN 1471-2598. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3057381/>.

GUSTAVSON, K. H., HAGBERG, B., SANNER, G., 1969. Identical syndromes of cerebral palsy in the same family. [online] *Acta Paediat. Scand.* 1969, č. 58, s. 330-340. [cit. 23. 4. 2014] Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5824822>.

HERSKIND, A., 2014. Early identification and intervention in cerebral palsy. [online] *Dev Med Child Neurol.* ,2015, roč. 57, č.1, s. 29-36. [cit. 23. 4. 2015]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25041565>.

KHANKHANIAN, P. et al. 2013. Sequencing of the IL6 gene in a case-control study of cerebral palsy [online]. *Children BMC Medical Genetics.* [cit. 23. 4. 2014]. ISSN 1471-2350-14-126. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sequencing+of+the+IL6+gene+in+a+case%E2%80%93control+study+of+cerebral+palsy+in+children> .

KRUER, M. et al., 2013. Mutations in Gamma Adducin Are Associated With Inherited Cerebral Palsy [online]. *American Neurological Association*, roč. 74, č. 6, s. 805 -814. [cit. 23. 4. 2014]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mutations+in+Gamma+Adducin+Are+Associated+With+Inherited+Cerebral+Palsy>.

MCMICHAEL, GAI et al., 2014. Rare copy number variation in cerebral palsy. [online] *European journal of human genetics*, 2014, roč. 22, s. 40–45. [cit. 23. 5. 2014]. Dostupné z: www.nature.com/ejhg.

O'CALLAGHAN, M. et al., 2012. Genetic and clinical contributions to cerebral palsy: A multi-variable analyses. [online]. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2013, roč. 49(7), s. 575-81. [cit. 23. 4. 2014]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Genetic+and+clinical+contributions+to+cerebral+palsy%3A+A+multi-variable+analysis>.

O'CALLAGHAN, M. et al., 2011. The Australian cerebral palsy research study--protocol for a national collaborative study investigating genomic and clinical associations with cerebral palsy. [online]. *J Paediatr Child Health*. 2011, roč. 47, č. 3,

s. 99-110. [cit. 28. 5. 2014]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21091581>.

PAULAS, L.; BELŠAN, T., 2012. Diagnóza DMO? [online]. *Lékařské listy*. 2012. [cit. 23. 9. 2014]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/diagnoza-dmo-145531>.

RUFF; CRYSTAL; FAULKNER; STUART; FEHLINGS; MICHAEL, 2013. The potencial for stem cell therapies to have an impact on cerebral palsy: opportunities and limitations [online]. *Developmental medicine and Child Neurology*. 2013. [cit. 3. 4. 2014]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+potential+for+stem+cell+therapies+to+have+an+impact+on+cerebral+palsy%3A+opportunities+and+limitations>.

SÜSSOVÁ A ŠÁCHOVÁ, 2011; ZOBAN, 2011 IN ŠÍPEK, 2014. Familiární riziko dětské mozkové obrny[online]. *Gate2Biotech,2014* [cit. 28. 1. 2015]. ISSN 1802-2685. Dostupné z: <http://www.gate2biotech.cz/familiarni-riziko-detske-mozkove-obrny/>.

TOLLANES, M. et al., 2014. Familial risk of cerebral palsy: population based cohort study [online]. *BMJ*, 2014, s. 349 [cit. 20. 2. 2015]. Dostupné z: <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g4294>.

WANG, H. et al., 2013. Genetic association study of adaptor protein complex 4 with cerebral palsy in a Han Chinese population [online]. *Mol Biol Rep*. 2013, roč. 40 (11), s. 6459-67. [cit. 23. 4. 2014]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24065543>.

WU, Y., 2006. Cerebral Palsy in a Term Population: Risk Factors and Neuroimaging Findings in Pediatrics [online]. *Official Journal Of The American Academy Of Pediatrics*. 2006. [cit. 23. 4. 2014]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cerebral+Palsy+in+a+Term+Population%3A+Risk+Factors+and+Neuroimaging+Findings>.

WU, Y. et al., 2009. Interleukin-6 genotype and risk for cerebral palsy in term and near-term infants [online]. *Ann Neurol*. 2009, roč. 66 (5), s. 663–670. [cit. 23. 9. 2014]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Interleukin-6+genotype+and+risk+for+cerebral+palsy+in+term+and+near-term+infants>.

WU, Y. et al., 2011. Candidate Genes and Risk for CP: A Population-Based Study[online]. *Pediatric Research*. 2011, č.70,s. 642–646. [cit. 23. 9. 2014] Dostupné z: <http://www.nature.com/pr/journal/v70/n6/abs/pr20111094a.html>.

ŽIVNÝ, B., 2004. Dětská mozková obrna [online]. 2004 [cit. 23. 9. 2014] Dostupné z: http://neurocentrum.cz/DMO_info.htm#DMO.

Seznam obrázků, tabulek a grafů

Obrázek č. 1 - Formy DMO a jejich lokalizace

Obrázek č. 2 – Symptomy DMO

Tabulka č. 1 - Počet diagnostikovaných DMO v roce 2012

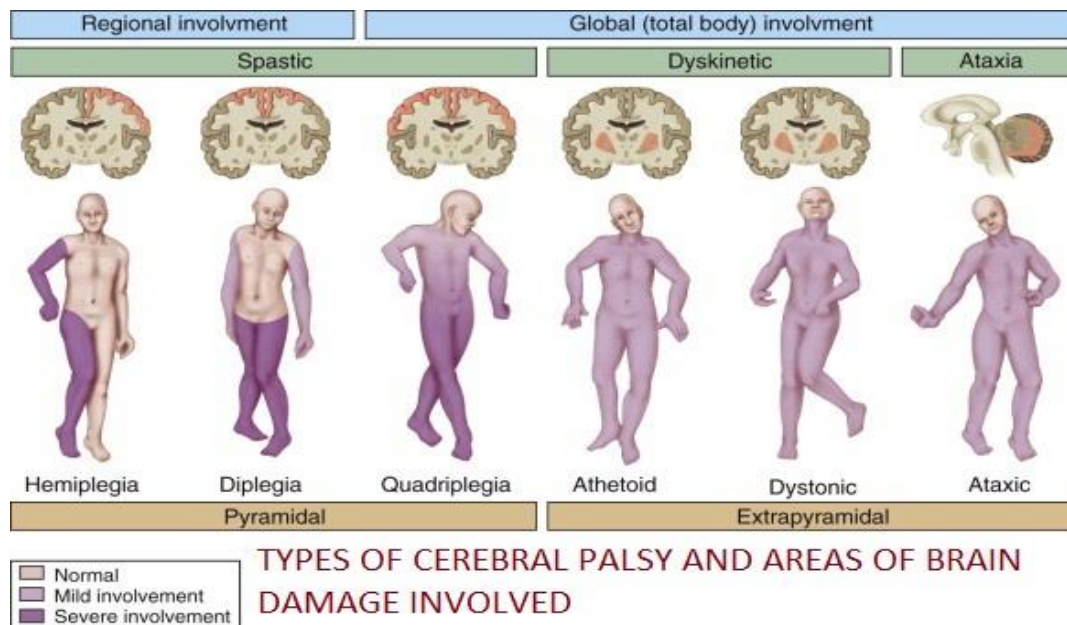
Graf č. 1 - Příčiny DMO

Seznam zkratek

DMO	- Dětská mozková obrna
CNS	- Centrální nervová soustava
PVL	- Periventrikulární leukomalácie
SNP	- Single nucleotide polymorphism
GMFCS	- The Gross Motor Function Classification System
AS	- Skóre Apgarové
DNA	- Deoxyribonukleová kyselina
EEG	- Elektroencefalografie
IVF	- In vitro fertilizace
iNOS	- Inducibilní syntáza oxidu dusnatého
IL	- Interleukin
TNF	- Tumor necrosis factor
ApoE-	- Apolipoprotein E
MTHFR	- Methylentetrahydrofolátreduktáza
MBL	- Mannose-binding lectin
AP	- Adaptační protein
KANK	- KN motif and ankyrin repeat domains

Přílohy

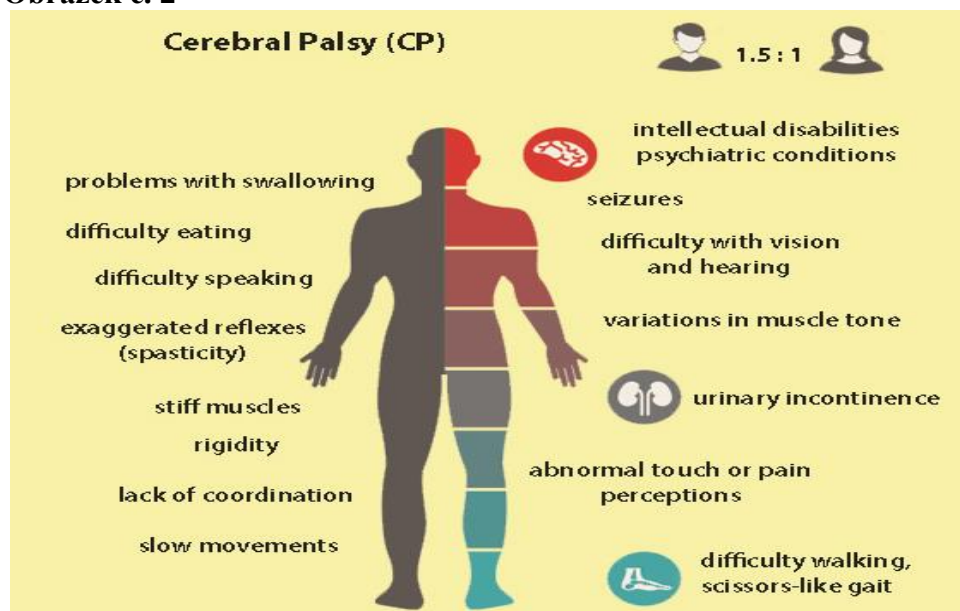
Obrázek č. 1



Formy DMO a jejich lokalizace

Zdroj: <http://app.emaze.com/@AOWWOFTQ/cerebral-palsy#1>.

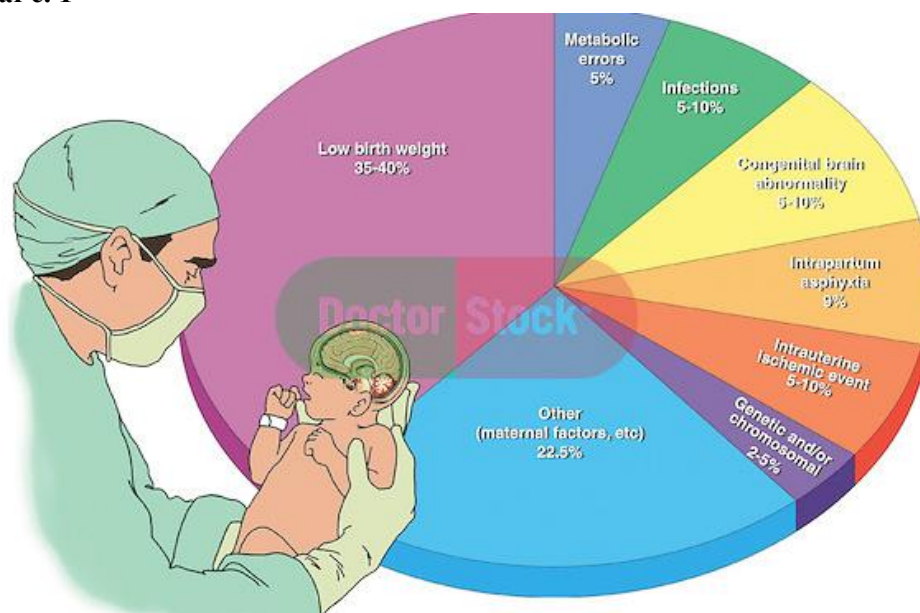
Obrázek č. 2



Symptomy DMO

Zdroj: <http://us.hypervibe.com/blog/whole-body-vibration-as-therapy-for-cerebral-palsy-symptoms/>.

Graf č. 1



Příčiny DMO

Zdroj: <http://doctorstock.photoshelter.com/image/I00003yU0r4FmylA>

Tabulka č. 1

Druh onemocnění	Dispenzarizovaná onemocnění u dětí (0–14 let) na 1 000 registrovaných pacientů pro vybranou diagnózu														
	PHA	STC	JHC	PLZ	KAR	UST	LIB	HRA	PAR	VYS	JHM	OLO	ZLI	MSK	ČR
I. Některé infekční a parazitární nemoci	17,1	14,9	22,7	11,2	21,5	18,4	26,8	33,6	27,5	15,9	39,1	19,9	8,8	25,3	21,9
II. Novotvary	1,7	2,4	2,3	1,6	2,2	2,0	1,3	1,6	1,6	2,9	1,8	1,7	2,2	1,2	1,9
III. Nemoci krve a krevetvorných orgánů a některé poruchy týkající se mechanismu imunity	18,8	12,2	16,0	17,6	16,2	15,9	10,3	8,8	5,8	14,3	17,4	10,5	10,5	8,8	13,4
IV. Nemoci endokrinní, výživy a přeměny látek	26,1	27,5	33,3	35,2	40,3	33,1	41,1	35,3	33,7	31,5	28,4	26,2	26,6	26,3	30,3
z toho: diabetes mellitus	1,3	1,3	1,2	1,5	1,3	1,2	1,2	1,5	1,3	1,5	1,5	1,6	1,4	1,3	1,3
obezita, hyperalimenace a její následky	18,2	17,5	24,0	23,0	28,5	22,7	24,3	24,4	21,1	22,6	18,5	17,8	16,2	18,5	20,3
V. Poruchy duševní a poruchy chování	11,7	13,5	15,1	15,3	21,1	22,0	14,8	17,8	14,8	12,4	14,9	14,3	13,5	18,3	15,5
z toho: mentální anorexie	0,2	0,1	0,3	0,1	0,0	0,1	0,4	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2
mentální retardace	4,5	5,5	6,7	6,6	8,7	10,4	7,0	7,2	7,1	5,5	6,0	6,8	6,6	6,8	6,6
VI.-VIII. Nemoci nervové soustavy, oka a očních adnex a nemoci ucha a bradavkového výběžku	38,9	57,0	68,9	60,2	80,8	72,3	64,1	97,1	76,4	77,3	75,2	92,2	61,4	77,8	69,0
z toho: epilepsie	3,9	4,6	6,0	5,4	6,0	6,6	5,9	6,2	5,7	5,1	5,7	5,5	5,5	5,4	5,4
dětská mozková obma	2,3	2,7	4,7	2,9	3,8	4,3	4,7	4,1	3,9	3,4	3,3	4,4	3,7	4,6	3,6
poruchy vidění, slabozrakost, slepota	19,0	31,2	37,7	35,8	35,7	39,4	33,5	58,1	43,8	51,7	40,7	60,7	39,2	43,7	39,2
poruchy sluchu, nedoslýchavost, hluchota	2,4	2,6	2,7	2,3	3,7	3,5	3,9	3,5	2,4	2,4	2,8	3,0	2,3	3,0	2,8
IX. Nemoci oběhové soustavy	7,0	8,4	5,7	8,4	5,2	13,7	8,8	6,6	7,2	7,2	7,4	4,7	8,8	7,4	7,8
z toho: juvenilní hypertenze	0,8	1,4	1,4	1,9	1,0	3,4	1,5	1,4	1,0	1,4	1,0	0,9	1,0	1,5	1,4
X. Nemoci dýchací soustavy	87,4	91,9	98,3	81,8	132,8	113,4	107,6	174,8	128,4	116,5	132,9	126,0	67,5	132,3	112,4
z toho: astma	41,0	34,1	44,8	39,6	55,6	39,7	50,5	58,7	45,1	54,2	35,1	50,1	28,4	47,0	42,8
XI. Nemoci trávicí soustavy	11,4	9,9	12,8	8,5	25,5	14,8	11,7	12,8	12,9	10,8	19,9	13,5	9,4	13,3	13,1
XII. Nemoci kůže a podkožního vaziva	50,0	39,4	60,3	48,1	63,5	39,8	40,8	55,5	47,2	47,8	47,0	45,3	32,2	38,1	45,5
XIII. Nemoci svalové a kosterní soust. a pojivové tkáně	14,2	11,5	19,9	19,6	16,0	18,3	18,4	32,8	29,7	15,7	16,9	24,8	17,0	18,6	18,5
XIV. Nemoci močové a pohlavní soustavy	18,3	20,0	24,0	18,1	20,7	21,3	27,1	32,5	24,3	24,9	25,3	19,9	26,1	25,4	23,0
z toho: infekce močové soustavy	13,2	12,8	16,8	13,5	13,1	13,8	17,5	21,1	15,3	18,7	16,3	11,5	15,6	15,6	15,1
XVII. Vrozené vady, deformace	15,2	19,0	19,2	24,0	26,8	26,1	17,5	24,3	20,9	18,7	16,1	18,0	19,7	18,9	19,6
z toho: vrozené vady oběhové soustavy	7,5	7,0	6,4	12,8	13,8	15,4	6,9	8,0	8,1	6,4	6,0	6,6	9,0	7,3	8,3
vrozené deformity kyčle	2,9	3,0	3,3	2,8	2,3	3,0	2,1	3,3	5,2	2,7	2,5	2,9	2,8	2,6	2,9
Celkem zjištěných nemocí a vad	317,8	327,4	398,5	349,6	472,5	411,1	390,2	533,6	430,5	395,9	442,3	417,1	303,6	411,7	392,0

Počet diagnostikovaných DMO v roce 2012

Zdroj: <http://www.uzis.cz/rychle-informace/cinnost-oboru-detskeho-dorostoveho-ambulantni-peci-roce-2012><http://uzis.cz/>.