

# Léčebné využití neurotrofinů v dětské populaci

Předneseno v rámci Akademie fyziologické regulační medicíny, 19-20. ledna 2013 Průhonice



MUDr. Miroslav Černý,  
neurologicko-pediatrické  
centrum, Brno

## Nové poznatky a panoramatický způsob myšlení

Pokud bychom se chtěli dozvědět více o roli neurotrofinů při formování plasticity neuronů, a to na úrovni recentních znalostí, mohli bychom okamžitě s jejich studiem začít a nikdy neskončit... Přitom každá další uskutečněná studie nové poznatky nejen upřesňuje, ale (v některých případech) i jaksí rozostřuje. A tak, bon gré mal gré /volky nevolky/, přistupujeme k užívání neurotrofinů vyzbrojení (do jisté míry) neurofyziologickými údaji a je na nás, abychom vstoupili na půdu „banální“ životní empirie. Aby toto naše klinické zkoumání a

neurologické dysfunkce či strukturálního postižení mozku, mozkového kmene, ale i periferních nervů je proto v dětském věku povýšena, oproti postižení struktury již vyzrálého CNS u dospělých.

## Plasticita neuronů

Neuroplasticita dětského, vyvíjejícího se mozku je procesem probíhající s větší dynamikou, než v dospělém mozku. Amplifikovanou právě o onen vývojový aspekt, umožňující hledat ontologicky další cesty, jak nahradit geneticky založenou nervovou dráhu-funkci. V dospělém CNS se jedná o změny dendritických funkcí, přetváření synapsí, růst a větvení axonů a dendritů (tzv. sprouting), synaptogenezi a neurogenezi.

Základ neuroplasticity spočívá v regulaci přepisu určitých genů (genová exprese). To znamená konverzi (přeměnu) genetické informace z DNA do RNA a následně tvorbou proteinu, jehož konečné množství odpovídá součinnosti všech následných kroků.

Nová vědecká zjištění očisťují dosud tradiční, totalizující myšlenkové konstrukce od tradování, spočívajícího v názorech (až absolutizujících) o privilegovaném významu neuronů, oproti funkci glie. Zarážejícími jsou i nová konstatování, že počet neuronů v mozečku je vyšší než činí jejich množství v mozkové kůře a-koneckonců-i skutečnost, že interneurony představují 97% všech nervových buněk. Tento fakt ozřejmuje jednoznačně větší význam funkce nad statickým modelem neuronové sítě. A myšlenkově odtud i větší možnosti k ovlivnění neurologických abnormit v dětském věku oproti situaci u dospělých. Fylogenetické konstatování, že u člověka je poměr neuronů k astrocytům nižší než například u hlístice (kmen mnohobuněčných organismů) je až překvapující. Víme rovněž, že náš organismus je vybaven deset

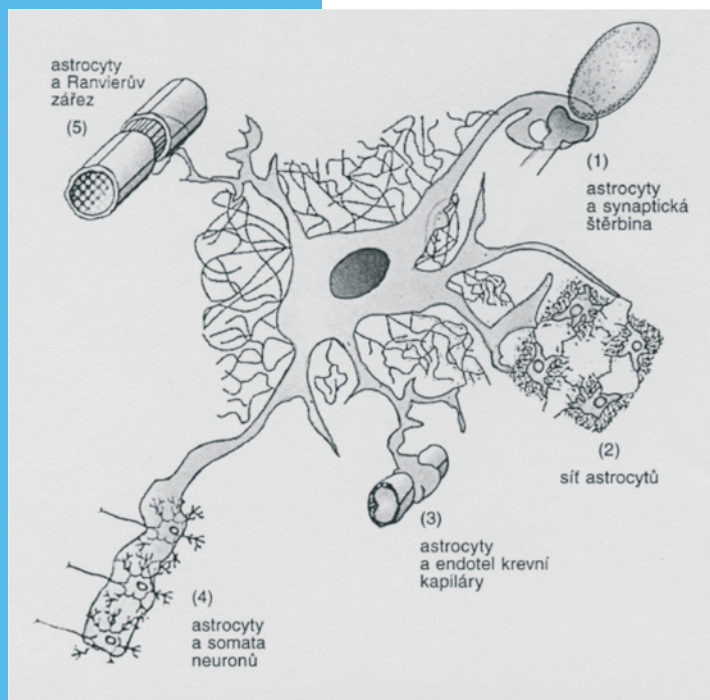
na dvanáctou antigenně specifickými receptory a již novorozenec je tak schopen rozeznat jakoukoliv chemickou strukturu. Rozšířením této skutečnosti na úroveň více makroskopickou nás může dovést k úvaze o tom, že nejen novorozenec, ale také plod je v kontaktu (nejen humorálním) s matkou, ale i okolím. Využití našeho common sense /zdravého rozumu/ nám tak umožňuje další (moderně vyjádřeno) vícedimenzionální pohled na vnitřní svět dítěte, a tím i na hledání dalších možností, jak s touto fysis /přirozeností/ dítěte komunikovat.

Následně dva obrázky znázorňují až intimní propojení astrocytů s dalšími strukturami CNS (1. obrázek) a rovněž velmi variabilní kontakty (chemické i elektrické) mezi astrocyty (vykreslené šedě) a neurony. Tyto obrázky dále názorně vyjadřují fakt, že ovlivňování funkce jen tak zvanou zpětnou vazbou je velmi zjednodušeným modelem, pouze částečně vysvětlujícím regulaci neurofyziologických dějů.

## Klinická pozorování a doporučení

Charakteristické profily účinků jednotlivých nervových růstových faktorů byly dostatečně popsány v Biotherapeutics 2/2012 (Černý, M.: Neurotrofiny v klinické praxi dětského neurologa). Můžeme se proto pustit tout a coup /najednou, naráz/ do léčby hendikepovaných dětí. Mohli bychom zapojit i vertikální způsob myšlení (zahrnující i onen vývojový aspekt dětského věku, to znamená vývoj onemocnění v čase), místo toho, abychom uvažovali pouze horizontálně, tedy jen a pouze symptomatologicky (zvažovali symptomy, které se manifestují právě nyní).

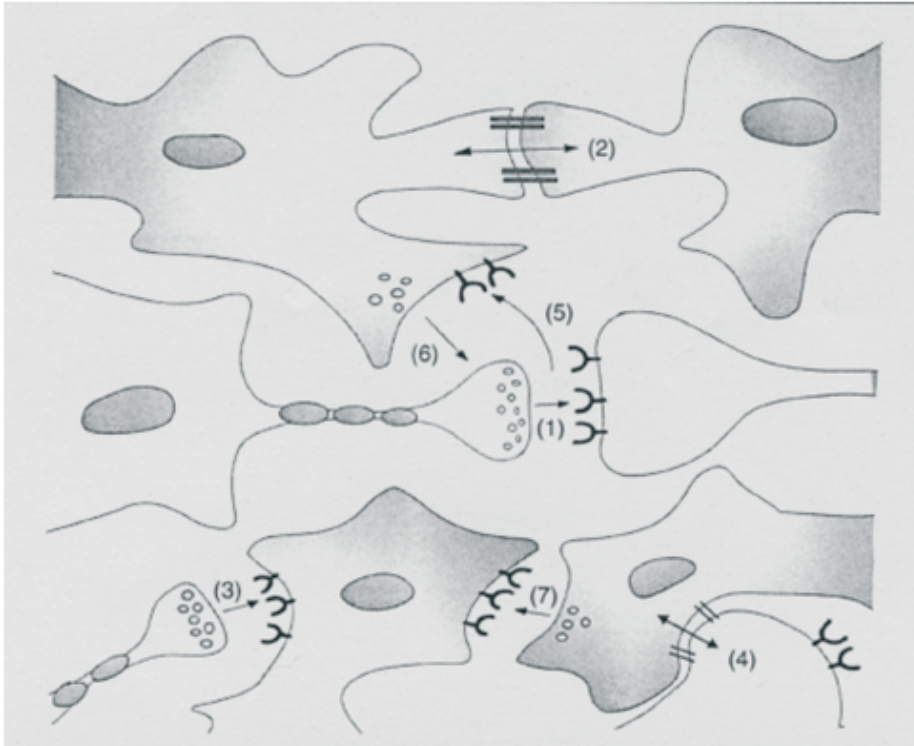
**Studie Dr.Hadjiu nám otevírá cestu k preventivní léčbě těch nejmenších dětí.**



Obrázek č. 1

léčení bylo eticky správné, můžeme s chutí využít přípravků fyziologické regulační medicíny.

Situace dětského neurologa, ale i dětského lékaře, je usnadněna vývojovým aspektem. Při vědomí toho, že morfologicky (ve vztahu k lokomoci) dozrává centrální nervový systém kolem pátého roku věku (maturací mozečku), a že psychika je formována vnitřními a zevními faktory i nadále. Šance k ovlivnění



**Obrázek č. 2**

(Více o funkčních vztazích mezi neurony a glií in Kovářů+Kovářů: *Základy neuroimunomodulace*, Galén 2005, str. 75-78)

**Význam BDNF u perinatální hypoxicko-ischemické encefalopatie:**

U těžkých PHIE jsou procesy neurogeneze dekompenzované a kortikální neurony nejsou chráněné před destrukcí. Nízká hladina BDNF nestačí k udržení procesů neurotroficity a neuroregenerace. Nízká hladina BDNF v séru novorozenců (pod 720pg/ml) s PHIE představuje objektivní kritérium v prognóze výskytu neuropsychických a motorických postižení.

**Případy s otevřeným koncem...**

Přestože ještě dlouho nebudeme mít možnost vyšetřovat hladinu BDNF v séru u novorozenců, co by marker prognózy PMV(psychomotorický vývoj), můžeme u dětí s možným neurologickým postižením přistoupit k preventivní léčbě. K hlavním úkolům pediatra a dětského neurologa v této věkové skupině patří ohodnocení psychomotorického vývoje v rozšířeném slova smyslu. Skutečně, již od narození můžeme sledovat dítě jako jedince, plně zapojeného do kontaktu s námi. Proto v neurologické hantýrce používané pojmy typu: centrální tonusová porucha, centrální koordinační porucha, prostá psychomotorická retardace a další, představují jen zkratkovité ohodnocení dítěte v nerovnováze.

Léčebná strategie upřednostňuje BDNF.

Tento nervový růstový faktor je- aktuálně-klinickými studie nejčastěji hodnocený, s opakovaně prokazatelným pozitivním účinkem na vývoj nevyzrálých neuronů.

**Terapeutický protokol:**

**Guna-BDNF** podle věku dítěte, v rozmezí 2x denně 3 kapky (kojenec)- 2x denně 5 kapek (batole) dlouhodobě

*Poznámka: Neurotrofiny jsou v nanodávce 10pg/1ml (10 kapek 30% alkoholu odpovídá cca 0,08g alkoholu!!!)*

**Specifické vývojové poruchy školních dovedností**

Ta onemocnění nebo dysfunkce, které jsou svým charakterem situovány na mezioborovém pomezí, se stávají velmi zajímavými i pro hledání dalších terapeutických strategií. Úhel pohledu na jejich řešení totiž není vymezen jednostranným (zúženým) názorem pouze jednoho odborníka v dané problematice. Proto je možné i hlubší zamyšlení a skutečně syntetizující pohled na obtíže nemocného.

Specifické vývojové poruchy školních dovedností nepochybně patří k těmto obtížím.

Dyslexie, dysgrafie, dyskalkulie, specifická vývojová porucha motorické funkce (syndrom neobratného dítěte) představují variaci různých nedovedností, které jsou vyjádřeny s různou intenzitou u konkrétního dítěte a nejsou striktně vymezenou nosologickou jednotkou.

Klasický léčebný přístup spočívá v užívání nootropních psychofarmak a v návratu dovedností zařazením speciálních výukových metod, mnohdy ve speciálních výukových kolektivech.

Jedním z možných léčebných přístupů, jak rozšířit terapeutickou strategii, je zařadit do léčby nervové růstové faktory v nanokonzentracích. Některé děti totiž reagují na užívání nootropik poruchami spánku a zvýšenou agilitou, k čemuž při užívání aktivovaných nízkých dávek nervových růstových faktorů nedochází.

**Terapeutický protokol:**

**Guna-Awareness**

Jednotlivé složky přípravku (obsahuje mj. BDNF, NT3 a NT4) se podílejí na metabolické podpoře funkcí, zlepšení funkcí kognitivních, zlepšení sociálních vztahů a mají antidegenerativní účinek na CNS.

Dávkování je třeba přizpůsobit věku dítěte a pohybuje se v rozmezí 2-3xdenně 5-10 kapek.

**Guna-Cell**

Jednotlivé složky přípravku přispívají ke stimulaci buněčné respirace nervových buněk posílením jejich energetického metabolismu, mají katalytický účinek na funkce enzymů a účinek antidegenerativní. Dávkování je třeba přizpůsobit věku dítěte a pohybuje se v rozmezí 2-3xdenně 5-10 kapek.

**Případ na psychologicko-neurologickém pomezí**

Maminku provází devítiletý chlapec, který je hodnocen psychologem jako dítě s dysgrafií, dysortografií, oslabenou koncentrací, zvýšenou unavitelností a nepozorností ve škole. Převažují tedy dysfunkce nad zcela vyjádřeným ADHD syndromem.

Od 4 let navštěvuje logopedii, od 8 let kineziologii, poslední měsíce před konzultací EEG biofeedback. Posuny ve smyslu zlepšení jednotlivých činností jsou jen částečné, jednoznačná progrese chybí.

Foniatricky vyšetřen s normálním nálezem.

Neurologicky vyšetřen: stejná diagnóza, EEG graf lehce labilní, doporučeny MagneB<sub>6</sub> tablety.

V rámci konzultace doplněny údaje o prosté psychomotorické retardaci od narození, enuretických obtížích, které ustoupily, opakovaně prodělaných hnisavých tonzilitidách (2/3 tonzilektomie). Adenotomie provedena v 8 letech věku ke zlepšení artikulace.

#### Časová osa terapie:

**Guna-BDNF** ráno a večer 10 kapek po dobu 2 měsíců

**Guna-Cell** ráno a večer 10 kapek po dobu 2 měsíců následně

**Guna-Awareness** ráno a večer 10 kapek po dobu 2 měsíců

Klinicky ustoupila částečně hyperaktivita, významně psychastenie.

Dle logopedie došlo ke zlepšení řeči, lépe spolupracuje. Podle vyjádření matky je doma klidnější, úkoly plní bez reptání, snáší i opravu řeči (dříve byl agresivní).

Podstatným se jeví posol v jednotlivých aspektech vývojové poruchy, k němuž v rámci mnohaměsíční dosavadní léčby (kineziologie, biofeedback, logopedie) nedocházelo.

#### Poruchy chování a emocí

Profesor Grant z university v Edinburghu prezentuje výsledky svého výzkumu v tom smyslu, že geny, zodpovědné za rozvoj mentálních schopností, mohou vyvolávat expresi různých mozkových poruch. Vyšší inteligenci a komplexní chování totiž provází zvýšený výskyt duševních poruch. Pokud dojde k poškození těchto genů, ovlivní to i související mentální funkce. Můžeme proto považovat inteligenci za duševní poruchu zrozenou před půl miliardou let?

#### ADHD syndrom

(Attention Deficit and Hyperactivity Disorder) patří mezi neurovývojové poruchy. Dřívější označení (hyperaktivní syndrom, lehká mozková dysfunkce) se v současnosti používají zřídka. Příčinou tohoto onemocnění je neurovývojové opoždění s odchylkou maturací CNS a dysregulací na

úrovni neurotransmiterových systémů (noradrenergického a dopaminergního) podmíněné z 80% geneticky. Významnou roli v etiologii syndromu sehraává rovněž perinatální patologie, trauma prefrontální oblasti mozku atp. Symptomy onemocnění se projevují od nejtělejšího dětství. V školním věku 3–7 % dětí vykazuje symptomy charakteristické pro ADHD syndrom, u chlapců je až 6krát častější.

K typickým příznakům patří deficit pozornosti, impulzivnost, hyperreaktivita, zvýšený řečový projev. Současně je možné pozorovat přítomnost dyslexie, dysgrafie, dysortografie, dyskalkulie. Nejvíce stížností je na vyrušování, děti mají špatné výsledky, které jsou v rozporu s jejich dobrým intelektem. Impulzivita a „podivnosti“ chování jsou hodnoceny jako „nevychovanost“ a jsou zdrojem sociálního odmítání.

Magnetická rezonance někdy prokazuje zmenšený objem mozku, mozečku, bazálních ganglií a corpus callosum.

Kromě stanovení psychoterapeuticko-sociálního programu je možné doporučit i vhodnou farmakoterapii. Do roku 2003 byly léky první volby psychostimulancia (např. Ritalin, zvyšující hladinu dopaminu a noradrenalinu), v současnosti existuje jediný přípravek, který má schválenou indikaci pro ADHD syndrom. Atomoxetin je centrální sympatomimetikum působící s vysokou afinitou a selektivitou inhibicí zpětného vychytávání noradrenalinu blokadou presynaptického noradrenalinového transportéru. Zmírnění symptomů hyperkinetické poruchy lze u dětí očekávat za 1–2 týdny od zahájení léčby. Uvedený lék je schválen k užívání od 6 let věku dítěte. Vzhledem k tomu, že uvedeným syndromem trpí děti od raného dětství, je nanejvýš vhodné využít i jiné terapeutické strategie, využívající ke zlepšení roztěkanosti a nesoustředěnosti aktivovaných nízkých dávek nervových růstových faktorů doplněných o další složky. Kromě metabolické podpory funkcí CNS a anti-degenerativního účinku je tak možné podpořit zlepšení kognitivních funkcí a sociálních vztahů.

#### Terapeutický protokol:

##### Guna-Awareness

Dávkování je třeba přizpůsobit věku dítěte a pohybuje se v rozmezí 2-3x denně 5-10 kapek

##### Guna-Cell

Dávkování je třeba přizpůsobit věku dítěte a pohybuje se v rozmezí 2-3x denně 5-10 kapek

*Poznámka: V předškolním věku je vhodné začít nejprve s užíváním Guna-BDNF pro jeho významnou roli, kterou sehraává při maturaci CNS.*

#### Případ chlapce v předškolním věku s neklidným a úzkostným tatínkem

Už skutečnost, že do ordinace doprovází pětiletého chlapce tatínek (maminka není ani v čekárně) je drobným upozorněním na situaci v rodině. Tatínek, který zřejmě geneticky předal synovi ony vzorce chování, které zjednodušeně zařazujeme pod ADHD syndrom, chlapce nejen doprovází, ale chce ho i chránit (možná i nevědomě). První navázání komunikace musí být proto velmi obezřetné a nezbytně další konzultace se musí bezpodmínečně uskutečnit s oběma rodiči.

Pro kojenecký věk dítěte byl charakteristický nepravidelný rytmus spánku a bdění, požadavky ke krmení ze strany dítěte rovněž v nepravidelných intervalech a častý doprovodný pláč. V batolecím věku nevyrovnaný psychomotorický vývoj (dříve mluvil, později nastoupila jistá bipedální lokomoce). V ordinaci je chlapec stále „na pochodu“, vyžaduje neustálou pozornost, má sklon k podrážděnosti, neposlušnosti a změnám nálady.

Byl vyšetřen neurologicky (labilní EEG) a psychologicky (verifikovaná diagnóza a realizován pohovor s rodiči i učitelkou MŠ).

#### Časová osa terapie:

**GUNA-BDNF** 2x denně 5 kapek po dobu dvou měsíců následně

**GUNA-Awareness** stejné dávkování po dobu 2 měsíců

#### Literatura:

Kovářů, H., Kovářů, F.: *Základy neuroimunomodulace*. Praha, Galén 2005.

Fišar, Z. a kol.: *Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie*. Praha, Grada 2009.

Ferenčík, M., Rovenský, J., Matka, V., Utěšený, J.: *Ilustrovaný slovník imunologie a alergologie*.

Hadiu, S.: *The role of the neurotrophic factor BDNF in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy* (Department of Neuropediatrics, Republic of Moldova)

Jungluth, S. et al.: *Co-ordination of early neural tube development by BDNF/Trk-B* (Department of Developmental Neurobiology, United Medical and Dental School, Guy's Hospital, London, UK.)

Mangialasche, F., Solomon, A., Winblad, B. et al.: *Alzheimer's disease: clinical trials and drug development*. *Lancet Neurol* 2010; 9: 702–716.

Angelucci, F., Caltagirone, C., Spalletta, G., Bossù, P.: *Nerve growth factor and Alzheimer's disease: Where do we stand today and where should we go?* In: *Nerve growth factor, New research*, 2008.

Voermans N.C. *High frequency of neuropathic pain in Ehlers-Danlos syndrome: An association with axonal polyneuropathy and compression neuropathy?* *Journal of Pain and Symptom Management* 2011; 41(5):4-6

Raboch, J., Jiráček, R., Paclt, J.: *Psychofarmakologie pro praxi*, Triton 2007.

Raboch, J., Pavlovský, P. et al.: *Klinický psychiatrie v denní praxi*, Galén 2008.

... a esence z knih Marcela Prousta a Umberta Eca



Po 4 měsících užívání konstatuje neurolog i psycholog zlepšení (doba udržení pozornosti, ovlivnění hyperaktivity, zmírnění impulzivnosti). S rodiči pozorujeme, že k prvním náznakům zlepšení dochází již po čtrnácti dnech užívání BDNF. Přesto rodičům opětovně připomínám, že jisté dysfunkční projevy přetrvávají u 80 % dětí v adolescenci. A jak je vidět na neklidném a úzkostném tatínkovi, přelévají se rovněž do dospělosti.

### Emoční poruchy se začátkem specifickým pro dětství

Zvýraznění emočních výkyvů, typických pro dětský věk, může vyústit v separační úzkostnou poruchu, fobickou úzkostnou poruchu, sociální úzkostnou poruchu nebo poruchu sourozenecké rivality. Etiologické faktory jsou dědičné, ale významný vliv mají také rodinné vztahy a výchovné přístupy. Matky dětí se separační úzkostnou poruchou byly v dětství rovněž častěji úzkostné a jsou na děti zvýšeně fixovány. V terapii se užívají psychoterapeutické techniky, anxiolytika a nízké dávky antidepressiv. Přítom látky typu SSRI mohou u dětí s emočními poruchami navodit tzv. behaviorální toxicitu, manifestující se emoční labilitou, instabilitou, agresivními projevy a afektivními rapty. Použití nanodávek serotoninu a tryptofanu je pro nízký věk postižených dětí výhodné pro absenci vedlejších účinků.

V odborné literatuře se stále častěji setkáváme s některými módními pojmy (snad v dobrém slova smyslu).

#### Behaviorální toxicita

V důsledku užívání látek typu SSRI se začínají v chování dospělých i dětí objevovat prvky agresivity, afektivní rapty, iritabilita a emoční labilita.

#### Behaviorální inhibice-plachost

Neinhibované děti se dobře adaptují v cizím prostředí a mají bezpečný vztah k matce v útlém dětství. Jejich biologické markery jsou normální.

U inhibovaného dítěte pozorujeme dilataci zornic, zvýšenou tenzi v oblasti laryngu, zvýšenou tepovou frekvenci a v rámci výzkumu konstatovanou zvýšenou hladinu kortisolu ve slinách a katecholaminů v moči.

Pro dětský věk je specifická zvýšená vegetativní a emoční dráždivost se snadnou generalizací. Úzkostné stavy děti komunikují navenek formou bolestí břicha, ranním zvracením, tenzními bolestmi hlavy, pocitu na omdlení a zvýšenou teplotou. Trpí poruchami spánku a „nočními můrami“.

### Případ dítěte s „nevysvětlitelnými“ bolestmi břicha

Čtyřletá dívka, kterou přivádí k vyšetření overprotektivní matka, trpí bolestmi břicha (uvádí, že všude) a hlavičky (ukazuje na celou hlavu). Často maminka v průběhu obtíží zjistí subfebrilie, dítě bývá nápadně bledé, někdy s návaly na zvracení. Noční spánek občas naruší popůlnocní typický paroxysmus. Holčička se bojí tmy, nechce chodit sama spát, což vyústilo v rituál, kdy matka uléhá s ní, dokud neusne. V průběhu konzultace vystupuje do popředí nejcennější výpověď, a sice gradace obtíží v nedělním odpoledni a v průběhu nedělní noci. Ke zhoršení tedy dochází v rámci anticipované separace před umístěním dítěte do MŠ, po dvou celých dnech strávených s rodiči (separační úzkostná porucha dominuje zejména v předškolním věku dítěte).

#### Časová osa terapie:

**GUNA-BDNF** 2x denně 5 kapek po dobu nejméně dvou měsíců  
současně

**GUNA-Mood** 2x denně 5 kapek do zlepšení stavu

*BDNF podněcuje maturaci centrálního nervového systému.*

*Mood obsahuje kromě serotoninu a jeho prekurzorů i další komponenty (Ignatia, Lachesis, Phosphoricum acidum...) přispívající jak ke stabilizaci vegetativního nervového systému, tak k potenciaci účinku serotoninu a jeho prekurzorů.*

Terapeutický efekt se dostavil do týdne a lze ho přičíst zejména přípravku Guna-Mood. V jeho užívání je vhodné pokračovat ještě dalších 14 dní po zmírnění obtíží. Guna-BDNF doporučujeme k delšímu užívání. Dlouhodobější stimulace CNS tímto přípravkem ovlivní fragilitu centrálního nervového systému. V rámci citlivého pohovoru s maminkou je vhodné se pokusit ovlivnit onen přehnaně pečovatelský a úzkostný přístup k dítěti (podařilo se).

#### Obecné dávkovací schéma

Shora uváděná dávkovací schémata vycházejí ze zkušeností autora článku. Nicméně je vhodné připomenout i obecné dávkovací schéma, které je možné dále přizpůsobovat věku dítěte (například v kojeneckém věku), jeho váze a zejména jeho reaktivitě na daný přípravek.

#### Obecné dávkovací schéma kapky

**Dospělí a děti starší 12 let** 20 kapek do malého množství vody, 2x denně

**Děti 6-12 let** 10 kapek do malého množství vody, 2x denně

**Děti mladší 6 let** 5 kapek do malého množství vody, 2x denně

*Poznámka: u kojenců je možné kapky nakapat do 5ml injekční stříkačky s vodou, obsah protřepat a následně aplikovat do úst dítěte.*

#### Závěrem-optimisticky

Od okamžiku, kdy přibližně před 60 lety Rita Levy-Motalciniová (nositelka Nobelovy ceny za fyziologii a lékařství) seznámila odbornou veřejnost s existencí a účinky specifického nervového růstového faktoru (NGF-nerve growth factor), začala vědecká honička-přetahovaná. Jakým způsobem přejít od experimentálních pokusů k využití jejich léčebného potenciálu v klinice? Tak v devadesátých letech minulého století narazilo zvažování umístění fetální hippokampální tkáně k bazi mozku frontálního laloku na etický problém. Je možné využít autologních fibroblastů z kožní biopsie (geneticky upravených k produkci NGF) nebo se snažit vyvinout nízkomolekulární látku, pronikající přes BBB (blood brain barrier) a stimulující následně neurony ke tvorbě nervových růstových faktorů?

Pro komplexnost celé problematiky jsme pouze nakročili ke klinickému užití nervových růstových faktorů, ale pokračujeme po malých krůčcích.

Klinické zkušenosti s aplikací nanodávek nervových růstových faktorů dětem s neurologickým hendikepem (u onemocnění bez těžké strukturální patologie) ozřejmují pozitivní terapeutické výsledky. Jedná se o typ léčby směřující ke stejnému cíli, využívající stejných komunikačních molekul a opírající se o prohlubující se znalosti vědeckého výzkumu tak fascinujícího molekulárního světa...za podmínky, že tím nejpodstatnějším zůstává pohled do očí dítěte.