



# Neurofyziologie a neuropatologie

NEJČASTĚJŠÍ DIAGNÓZY  
PORUCHY KOROVÝCH FUNKCÍ

# Základní psychické procesy

- ▶ **Poznávání (kognice)**
    - Vnímání (identifikace senzorického stimulu)
    - Myšlení (abstrakce)
  - ▶ **Emoce** (subjektivní vztah k senzorické informaci)
  - ▶ **Motivace** (motivační proces)
  - ▶ **Chování**
- Vědomí, učení, paměť

# Percepce



Složka vědomá  
explicitní

Složka nevědomá  
implicitní

- ▶ Registrace jednotlivých vlastností

Zrak: tvar, barvy, vzdálenost, pohyb

- ▶ Zpracování těchto jednotlivostí samostatně

- ▶ Zpracování těchto jednotlivostí souhrnně

Receptor

Periferní nerv

Podkorové struktury CNS  
(mícha, kmen, thalamus)

Kůra

# Poruchy kortikálních oblastí

- ▶ Primární senzorické oblasti

- ▶ kórní anestesia

- ▶ eputa

- ▶ uchota

- ▶ Primární motorické oblasti

- ▶ legia, paralysis

# Poruchy asociačních korových oblastí – symbolické funkce

Gnostické funkce **agnosie**

- Vyšší syntéza smyslového vnímání, schopnost rozpoznávat předměty zrakem, sluchem nebo hmatem

Praktické funkce **apraxie**

- Schopnost vykonávat složitější účelové pohyby, porušeny paměťové mechanismy pohybového stereotypu

Fatické funkce **afasie**

- Schopnost mluvit, číst, psát, počítat a myslet v abstraktních pojmech

# Přehled základních funkcí dominantní hemisféra ( levá)

- ▶ Jazyk ( řeč ) – spontánní řeč, artikulace, plynulost, gramatická forma
- ▶ Pojmenování předmětů a obrazů
- ▶ Rozumění – pochopení konverzace
- ▶ Opakování – slova, věty
- ▶ Čtení, psaní, počítání
- ▶ Praxie ( apraxie)

# Přehled základních funkcí nedominantní hemisféra (pravá)

- ▶ Neglect syndromy
- ▶ Apraxie při oblékání
- ▶ Konstrukční apraxie
- ▶ Komplexní vizuálně- prostorové deficity – agnózie
- ▶ Porucha prozodie ( emoční komponenty řeči – intonace, melodie)

# Neglect syndrom (syndrom opomíjení)

- ▶ *Poruchy orientace v prostoru s ignorováním levé strany – z toho stavu zmatenosti*
- ▶ *Jednostranné ignorování – porucha pozornosti, vnímání a orientace v jedné polovině prostoru ( zpravidla vlevo)*
- ▶ *Nemocný může vrážet do předmětů v levé polovině, při čtení vynechává začáteční písmena nebo celou polovinu slov*





**Gnostické funkce** – schopnosti poznat (rozpoznat) individuální podnět (objekt)

# Agnosie

- porucha schopnosti zpracovávat smyslové (senzorické) informace ( porucha není ale v dráze)
- často neschopnost rozpoznávat objekty, osoby, zvuky, tvary, pachy

**Postižení jedinci se chovají, jako by objekt viděli (...) poprvé v životě**

# Zrakové agnózie

Specifická porucha poznávání zrakově prezentovaných podnětů – nemocný vidí, ale viděné nepoznává.

*Dělení podle charakteru postižení*

**Apercepční zraková agnózie** – nemůžou ani popsat, či přiřadit









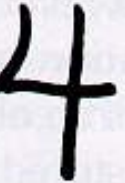

**Asociační zraková agnózie** – mohou např. nakreslit.

*Podle typu podnětů:*

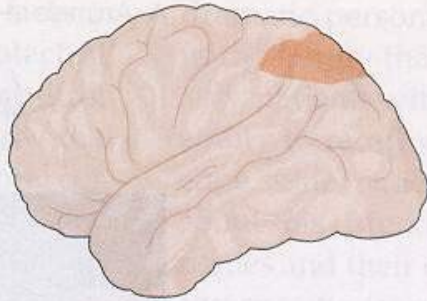
- Agnózie pro objekty
- Agnózie pro barvy
- Akinetopsie
- Prozopagnózie
- Simultanagnózie
- Čistá alexie
- .....







# Pacient s aperceptivní agnosií

**B** Apperceptive agnosia

		"Circle"
		"Square"
		"Diamond"
		"Three"
		"Four"

# Pacient s asociativní agnosií



	Model drawing	Patient's drawing	Verbal identification of object
A Associative agnosia			—
			—
			—

- **Agnózie pro objekty** (objektagnózie - velmi vzácná). Nejčastěji vzniká při oboustranném postižení zevní části okcipitálního laloku (CMP).

- **Agnózie pro barvy** (koloragnózie) – nerozpozná barvy, barvám ale rozumí, ví např. jakou barvu má banán či pomeranč (léze levého okcipitálního laloku )

- **Akinetopsie** – selektivní porucha vizuální percepce pohybu („motion blindness“), přičemž je zachováno správné rozpoznání barev či tvaru podnětu.

- **Prozopagnózie** (častější) – porucha poznávání známých tváří. Může být vysoce specifická (lidské tváře, vlastní tvář, zvířecí tváře). Nejčastěji léze v pravostranné okcipitotemporální či parietookcipitální kortikální oblasti

# Sluchová agnózie

*Velmi vzácná, vzniká nejčastěji při postižení levostranného temporálního kortexu*

- **Sluchová agnózie** pro non-lingvistické zvuky (např. zvonek, hodiny, zvířecí zvuky, atd.)
- **Amúzie** – ztráta schopnosti vnímat hudbu, poznávat melodii a rytmus (léze pravostranné hemisféry)

# Taktilní agnózie

= astereognózie (stereoagnózie)

specifická porucha poznávání taktilních podnětů – ztráta schopnosti rozeznat předměty hmatem při neporušené citivosti.

# Poruchy somatognóze

- poruchy tělesného schématu

- **Autotopagnózie** - pacient nepoznává části svého těla
- **Prstní agnózie** - špatné rozpoznávání a pojmenování prstů (může se vyskytnout v rámci Gerstmannova syndromu)
- **Zrcadlová asomatognózie** – při pohledu do zrcadla navozená porucha tělesného schématu. Léze v pravé hemisféře
- **Agnózie pro bolestivé podněty** - asymbolie pro bolest - pacient na bolestivé podněty nereaguje emotivně. Poruše odpovídá léze parietálního laloku.
- **Anozognózie**  
neschopnost poznat a pochopit vlastní tělesné postižení, především obrnu. Může se objevit u pacientů s levostrannou hemiparézou či hemiplegií.



# Apraxie

- ▶ neschopnost vykonávat naučené koordinované pohyby při neporušené hybnosti
- ▶ **Apraxie motorická** – zachován plán, ale porušeno provedení pohybu ( špatně si zpíná knoflíky, zlomení zápalky při škrtnutí, nelze mu zasunout klíč do zámku)
- ▶ **Apraxie ideatorní** - chybí představa i plán pohybu, nemocný nechápe jaký úkol mu klademe, pokud nějaký úkon složen z jednotlivých pohybů, tak ty provede izolovaně

# Fatické funkce – řeč

- ▶ Schopnost kódovat myšlenky do signálů pro komunikaci s druhými
- ▶ Odlišná od čtení a psaní
- ▶ Odlišná od celkové inteligence
- ▶ Všechny lidské kultury mají řeč
- ▶ Děti jsou schopny slyšet slova a užívají je
- ▶ Do 6 let znají 13 000 slov (každých 90 minut bdělosti získávají 1 slovo)
- ▶ Na vysoké škole získají nejméně 60 000 slov

Poruchy řeči = afazie

# Afázie

Afázie	řeč	rozumění	opakování
Brocova	porucha	zachováno	nemožno
Wernickova	plynulá	porucha	nemožno
kondukční	zachovaná	zachovaná	porucha
globální	porucha	porucha	porucha

# Fatické funkce - alexie a agrafie

- ▶ **Alexie** – porucha čtení; není specifický systém pro čtení, ale porucha spojení mezi zrakovým systémem a systémem řeči (zrakový systém obou hemisfér, řeč jen vlevo)
- ▶ **Agrafie** – porucha schopnosti psát

# Vývojová dyslexie

- ▶ Obtížné naučit se číst
- ▶ 10 – 30% populace
- ▶ Nemá poruchu fonologie
- ▶ Může mít poruchu specializace hemisfér
  - ❖ Abnormální migrace neuronů do levé kůry
  - ❖ Abnormální spojení vizuálních a řečových oblastí

Komplex poznávacích funkcí včetně schopnosti abstrakce a úsudku = **kognitivní funkce**

kognitivní porucha – široká škála projevů postižení kognitivních funkcí : paměť, všeobecné zpracování informací, chápání souvislostí, abstraktní a logické myšlení, řešení problémů, schopnost učení, rozhodování, plánování a organizování činností, motivace, poznávání a používání předmětů, orientace v prostoru a čase

DEMENCE

# demence

Patří mezi degenerativní choroby

- ▶ Získaná globální porucha intelektu, paměti a osobnosti, která narušuje běžné denní aktivity
- ▶ Chybí porucha vědomí
- ▶ Hlavní příznaky: poruchy paměti, abstraktního myšlení, rozhodování, zhoršená orientace v prostoru, apatie, snížená soběstačnost, schopnost řešit běžné problémy

**Mírná kognitivní porucha** = nově diagnostikována klinická jednotka, nedosahuje hloubky demence, často jen poruchy paměti

# Degenerativní choroby

- ▶ Progredující zánik neuronů ( buněk i axonů) různých oblastí NS
- ▶ Pomalý kvantitativní úbytek funkce určité populace neuronů
- ▶ Postihuje : kůru, bazální ganglia, mozkový kmen, mozeček, míchu i periferní nervy
- ▶ Podle symptomatologie se dělí na tyto skupiny:
  - progredující **demence** ( Alzheimerova nemoc)
  - **extrapyramidové poruchy** ( Parkinsonova choroba, dyskinézy, esenciální tremor)
  - **cerebelární ataxie**
  - choroby **motoneuronu** ( ALS)
  - **hereditární polyneuropatie**



# Alzheimerova choroba

- ▶ Zahrnuje dříve rozlišovanou demenci presenilní a senilní
- ▶ Začíná obvykle pomalu po 60 letech ( 20% je familiárního původu)
- ▶ Patogeneze : snad porucha cholinergního systému a neurotransmiterů
- ▶ Nejprve poruchy paměti ( pro čerstvé události), poruchy abstraktního myšlení, rozhodování, zhoršená orientace v prostoru, problémy při řeči a psaní
- ▶ Typické pro počáteční období : zapomínání věcí ( klíče), obtížné hledání slov pro pojmenování běžných předmětů, změny osobnosti ( sklon k pasivitě), změny sociálního chování
- ▶ Choroba může dojít do terminálního stádia - nemocný není schopen myslet, mluvit, pohybovat se
- ▶ Na CT a NMR – atrofie
- ▶ Odlišit od sekundární demence ( alkoholová, vaskulární, tumory, toxické léky, drogy,...)

# Další časté choroby NS

- ▶ Cévní onemocnění mozku
- ▶ Intrakraniální nádory
- ▶ Epilepsie
- ▶ Roztroušená skleróza
- ▶ Polyneuropatie
- ▶ Myasthenia gravis
- ▶ Vertebrogenní poruchy
- ▶ Migrény
- ▶ Zánětlivá onemocnění

# Cévní onemocnění mozku

- ▶ Z cerebrovaskulárních chorob nejdůležitější – **arteriální**
- ▶ Zásoba mozku – 4 velké tepny ( carotidy) – 85% zásobení + 2 tepny vertebrální
- ▶ Cerebrální spotřeba kyslíku je **3,5 ml/100g** mozkové tkáně za min, což je asi **15-20%** celkového O<sub>2</sub> potřebného pro tělo
- ▶ Spotřeba **G** je **5,5 mg/100 g**
- ▶ Regulace mozkového průtoku – **autoregulace, chemicko-metabolické vlivy**
- ▶ Autoregulace - vazoaktivní tonus kapilár
- ▶ Chemicko-metabolická korekce: vlivy acidobazické rovnováhy ( CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> a pH v kapilární úrovni)
- ▶ **Hypoxie** – normální cirkulace, vážne přísun kyslíku
- ▶ **Ischemie**- difusní nebo lokalizovaná porucha cirkulace

ischemie



Irreverzibilní  
strukturální  
změny



Mozkový  
infarkt -  
malacie

- ▶ **Ischemické ložisko**: lokální acidoza, porucha autoregulace, vzniká ischemická nekróza, kolikvace – postmalatická pseudocysta + mozkový edém ( komprese lumen kapilár : maximum 2.-4. den)
- ▶ Hlavní příčiny: ateroskleróza, hypertenze, embolizující srdeční vady, malformace mozkových cév
- ▶ K zemím s vysokou frekvencí výskytu : 200 – 300 nových případů za rok na 100 tis obyvatel ( 3. nejčastější příčina úmrtí)
- ▶ **CMP** = akutní cévní mozková příhoda ( iktus), způsobená poruchou cirkulace:
  - **ischémií** 80%
  - **hemoragií** 20%

# Mozková ischemie

## Klinika:

- ▶ Velmi variabilní, záleží na rozsahu, tíži a trvání ischemie
- ▶ Akutní vznik mozkové symptomatiky, někdy v průběhu několika hodin
- ▶ **TIA** = tranzitorní ischemická ataka ( odezní do 24 hod)
- ▶ **RIND** = reverzibilní ischemický neurologický deficit( úprava do 3. týdnů)
- ▶ **CMP** = dokončený ( kompletní) iktus
- ▶ Postižení – karotidy : hemiparéza, poruchy čítí , afazie, paréza pohledu s konjugovanou deviací, někdy epi paroxysmy
  - vertebrobasilární povodí: závratě, zvracení, poruchy rovnováhy, nystagmus, ataxie, diplopie, dysartrie, parestezie v obličeji a končetinách

## Rizikové faktory

- ▶ Hypertenze, přítomnost ICHS, DM
- ▶ *Alkohol ve velkých dávkách + kouření*

# Mozkové hemoragie

## Klinika

- ▶ Symptomatika závisí na velikosti krvácení
- ▶ **Velká krvácení:** alterace celkového stavu, cefalea, zvracení, poruchy vědomí
- ▶ **Menší krvácení:** tkáň nedestruují jen komprimují – dominantní jsou ložiskové příznaky:
  - **bazální ganglia** 35 – 50% ( hemiparéza, hemihypestezie, deviace hlavy a bulbů na stranu krvácení
  - **thalamus** 10 – 20% ( hemihypestezie, hemiataxie, hemiparéza)
  - **mozkový kmen** 10 – 15% ( kvadruplegie, decebrační rigidita )
  - **mozeček** 10 – 20%( bolest v týle, zvracení, vertigo, mozečková symptomatologie

## Rizikové faktory

- ▶ Hypertenze
- ▶ *arteriovenózní malformace, zvýšená krvácivost ( antikoagulační léčba), drogová závislost ( amfetaminy, kokain)*

# Intrakraniální nádory

- ▶ Expanzivní procesy nitrolební – zvětšení intrakraniálního obsahu – nitrolební hypertenze ( tu, cysty, abscesy, aneurysmata )

## Klinika

- ▶ Cefalea, nauzea, zvracení, závratě ( intrakraniální hypertenze)
- ▶ Psychické změny – útlum, snížení zájmu, poruchy paměti, nesoustředivost
- ▶ Epi záchvaty ( grand mal i parciální)
- ▶ Městnavá papila
- ▶ Různé ložiskové příznaky

## Dělení nádorů:

- ▶ Primární ( gliové buňky – gliomy)
- ▶ Sekundární – metastatické ( 20 – 40%)



benigní

maligní

# Epilepsie

- ▶ Různorodá skupina projevů
- ▶ Náhlá a přechodná porucha mozkové kortikální aktivity, nekontrolovatelný elektrický výboj v šedé hmotě mozku (trvajících, min)
- ▶ Mezi záchvaty zcela bez obtíží
- ▶ Patogenetickým mechanismem : epileptické ložisko – abnormální neuronální výboje
- ▶ Etiologie: jakákoliv léze mozku ( perinatální hypoxie, ischemie, porodní trauma, kongenitální malformace, infekce, trauma mozku, tumor, cévní léze)

## Klasifikace

- ▶ Generalizované záchvaty



# Generalizované záchvaty

## Tonicko – klonický- GRAND MAL

- ▶ Bez ložiskového začátku
- ▶ Ztráta vědomí, pád na zem, generalizovaná tonická křeč – 30 s ( všechno svalstvo, nejdřív flexní pak extenzní charakter), fáze klonických křečí ( i obličejové a žvýkací svaly)- 1 – 2 min
- ▶ Záchvat může mít **prodromy** – **nespecifické** ( předrážděnost, pocit nevěle, únava, cefalea)

## Absence ( petit mal)

- ▶ U dětí nad 3 roky, krátký záraz v činnosti – zahledění, někdy pohybové automatizmy, stočení očí vzhůru, polykání, svírání rukou v pěst, několik S – min, více během dne

## Infantilní spazmy

- ▶ Kojenecký věk ( 6.měsíc), rychlý krátkodobý předklon hlavičky a rozhození HKK

# Parciální záchvaty

- ▶ Základní kritérium – lokalizovanost epileptického výboje ( fokální léze mozku)

## Parciální záchvaty se simplexní symptomatikou ( fokální epi)

- ▶ Motorická symptomatika ( lokalizované tonické nebo klonické křeče v jedné končetině, polovině obličeje ( varianta Jacksonovy motorické záchvaty)
- ▶ Senzitivní symptomatologie – šíření parestézií nebo bolestí (varianta Jacksonovy senzitivní záchvaty)

## Parciální záchvaty s komplexní symptomatikou ( psychomotorické)

- ▶ Klinický obraz různorodý
- ▶ Aura ( odpovídá lokalizaci)-halucinace ( čichové, chutové, zrakové), iluze viděného, slyšeného, snové stavy, strach, tísen, lítost
- ▶ Vlastní záchvat porucha chování a jednání ( stav zmatenosti, automatické jednání) + pohybové automatizmy ( chůze, běh, oblékání, erotické pohyby) + orální automatizmy ( mlaskání)
- ▶ Min, amnézie

## Parciální záchvaty sekundárně generalizované

# Roztroušená skleróza

- ▶ Poměrně časté onemocnění ( 60 – 100/100 tis)
- ▶ Demyelinizační onemocnění
- ▶ Příčina není jednoznačně známa ( chronická zánětlivá imunitní porucha ?)
- ▶ Zahájení mezi 20. – 30. rokem
- ▶ Aťaky a remise, později chronicko-progresivní stádium

## Klinika

- ▶ Různorodá symptomatologie :
  - optická neuritida
  - senzitivní projevy ( parestezie, dysestézie HKK i DKK)
  - vestibulární- nystagmus , vertigo
  - spastické motorické projevy
  - mozečkové poruchy- ataxie končetin, chůze, titubace
  - poruchy sfinkterů ( močení, retence, inkontinence)

# Polyneuropatie

- ▶ Heterogenní skupina poruch periferních nervů
- ▶ Difuzní postižení periferních nervů
- ▶ Různé příčiny ( zánětlivé, metabolické, toxické, vitaminové a nutriční deficience)

## Klinika

- ▶ Záleží která vlákna postižena : silná pro motoriku a propriocepci, tenká pro senzitivní čítí

## Diabetická polyneuropatie

- ▶ Nejčastější, pozdní diabetické komplikace
- ▶ Patogeneze není vyjasněna
- ▶ Nejčastěji chronická distální senzitivní forma

# Myasthenia gravis

- ▶ Choroba s poruchou přenosu vzruchu z nervu na sval
- ▶ Autoimunitní onemocnění – cirkulující protilátky – poškozují acetylcholinové receptory

## Klinika

- ▶ Únava a slabost kosterního svalstva může se vystupňovat do úplného vyčerpání s neschopností pohybu a obrazem parézy
- ▶ Predilekčně svaly inervované hlavovými nervy nebo šíjové a proximální svalstvo končetin
- ▶ Kolísání symptomatiky, slabost narůstá s aktivitou, zlepšení po odpočinku

# Vertebrogenní poruchy

▶ Poruchy, kde páteř je hlavním patogenetickým faktorem

▶ Páteř 3 základní funkce:

- pohybová osa těla

- ochrana a podpora nervových struktur

- podílí se na udržování rovnováhy

úzce spjata s vazivovým a svalovým aparátem

Během normální lidské činnosti vystavena řadě nepříznivých vlivů + přirozené důsledky stárnutí ( dekalcinace, degenerativní změny na ploténkách a kloubech, ztráta pružnosti vaziva a sarkopenie)

▶ Úzký vztah páteře – míchy a míšních kořenů - kromě vlastních příznaků ( lokální bolest, porucha hybnosti) + neurologické příznaky

▶ Patogeneze složitá : základem poruchy měkkých tkání = myofasciální poruchy

▶ Funkční jednotkou : pohybový segment

Pohybový  
segment

Meziobratlová  
ploténka

Horní a dolní  
intervertebrální skloubení

- ▶ Primární hledisko v etiologii je funkční porucha v tomto místě – později vznik strukturálních změn
- ▶ Chybná funkce vede k přetížení struktur bohatých na receptory bolesti, reflexní spasmus, snížená pohyblivost v segmentu = **blokáda**

### Degenerativní změny na páteři

- ▶ **Spondylóza** – reaktivní změny, **osteofyty** na okrajích obratlových těl ( dorzální – prominují do páteřního kanálu)
- ▶ **Osteochondróza** – degenerativní změny disku s reaktivními osteofyty na těle obratlů ( nejčastěji C4-7 a L3-S1)

- ▶ **Spondylartróza** – degenerativní změny na skloubeních intervertebrálních ( zúžení foramen intervertebrale – kořenová komprese)
- ▶ **Spondylolistéza** – posun obratlového těla ve vztahu k obratli pod ním
- ▶ **Diskopatie** – degenerativní postižení ploténky ( fibréza, zhrubění anulus fibrosus) – protruze až herniace ( nejčastěji L3-S1)



deg. ploténka

laterální osteofyt

a.vertebralis

C6

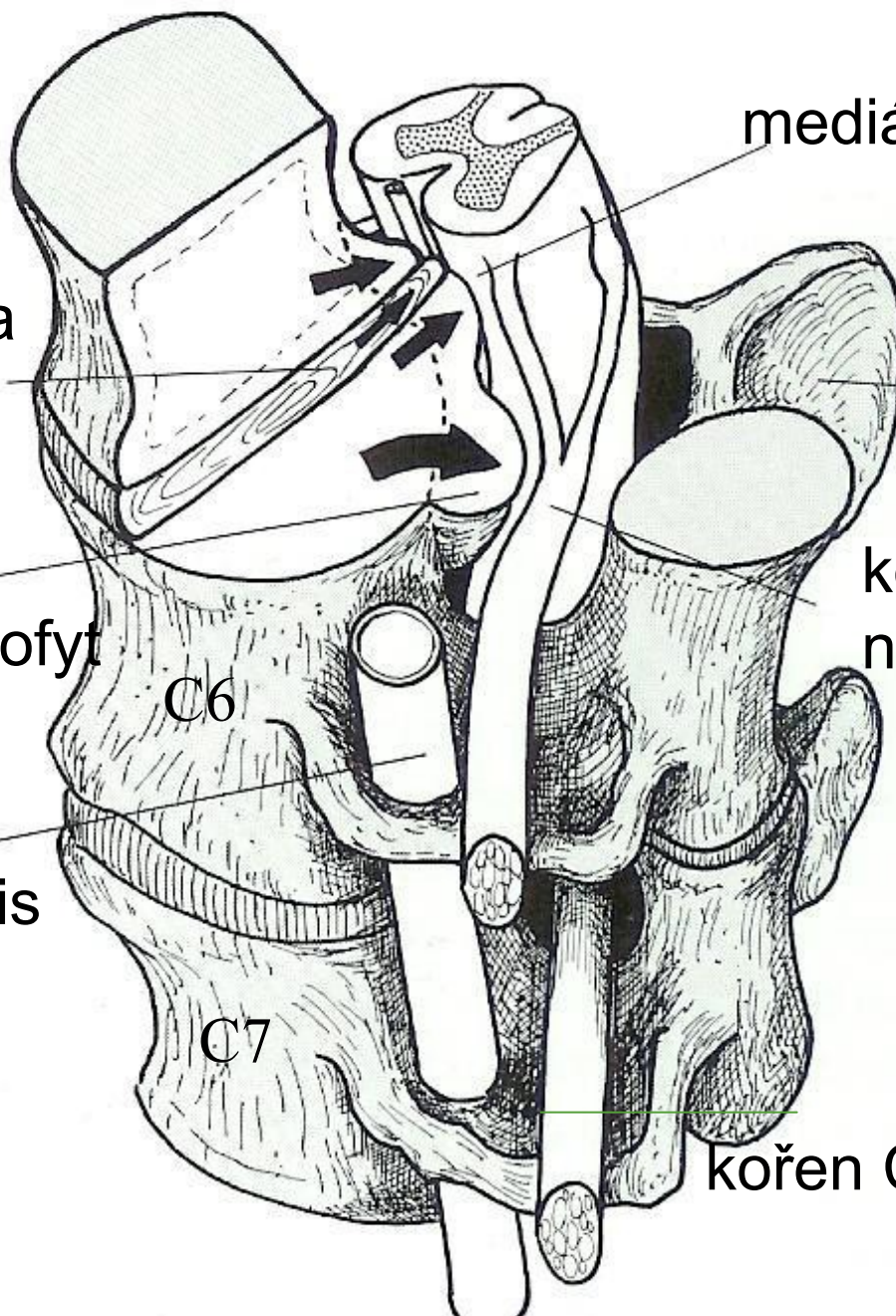
C7

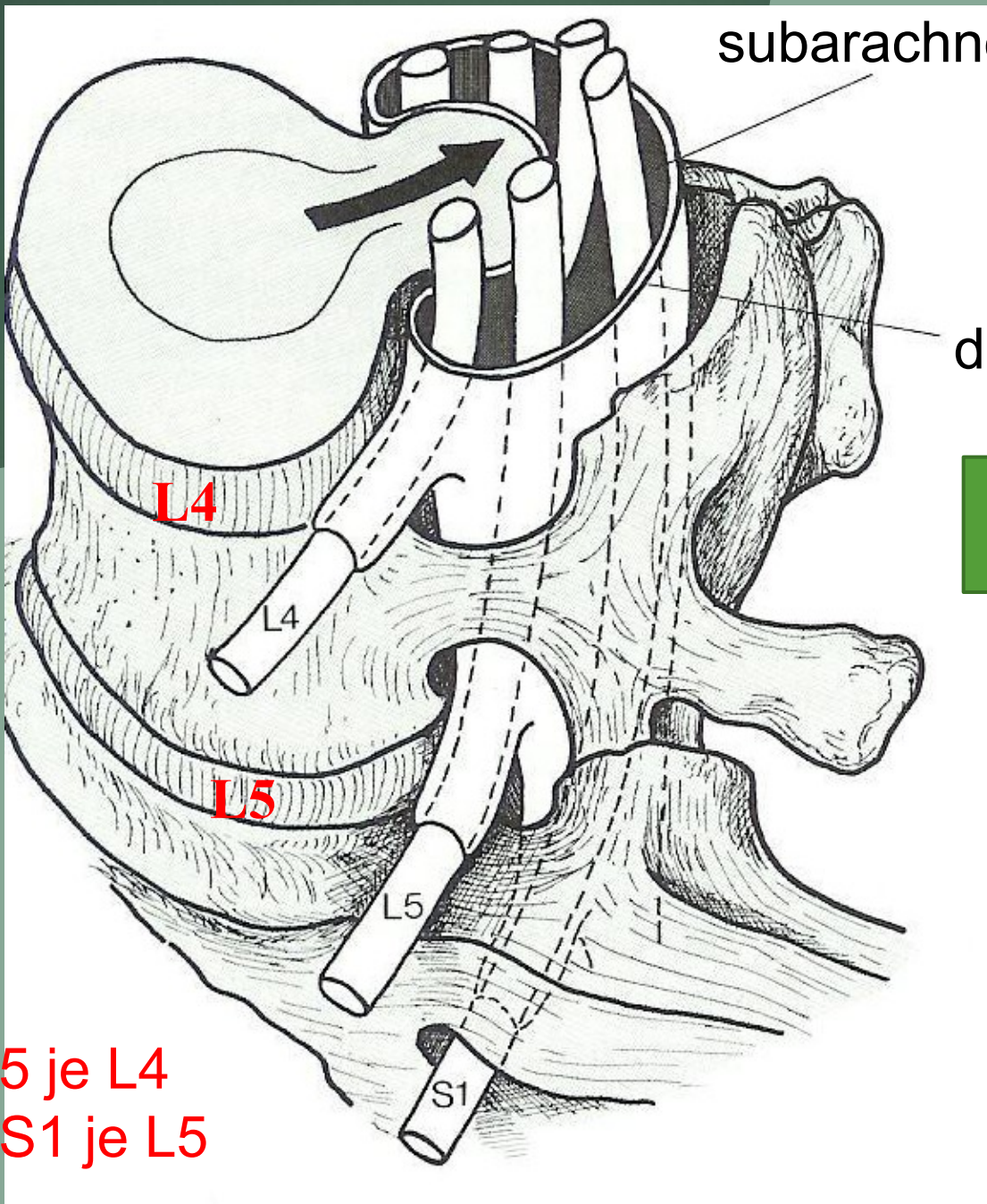
mediální osteofyty

spinální výběžek

kořen C6  
nad obloukem C6

kořen C7 nad obloukem C7





subarachnoidální prostor

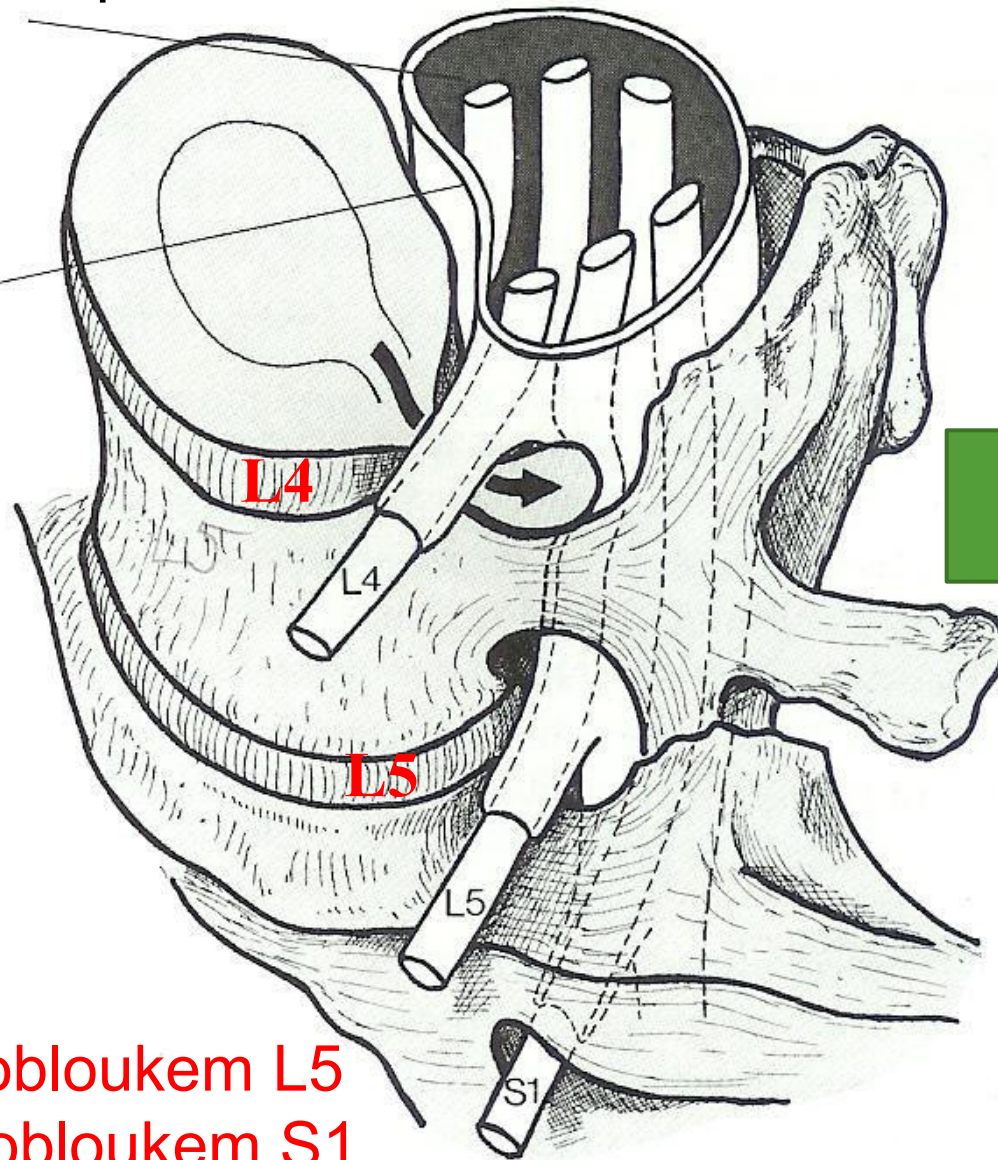
durální vak

Mediální  
výhřez

Disk L4/5 je L4  
Disk L5/S1 je L5

subarachnoidální prostor

durální vak



Laterální  
výhřez

Kořen L5 pod obloukem L5  
Kořen S1 pod obloukem S1

## Klinika:

- ▶ Lokální nález v místě léze: **bolesti a blokáda**
- ▶ Bolesti : lokální, přenesené ( reflexní – bez přesné radikulární projekce), radikulární
- ▶ Svalové spazmy
- ▶ Často chronicko-intermitentní průběh
- ▶ Recidivy po prochlazení, často provokující moment vzniku ( prudký pohyb, kašel)

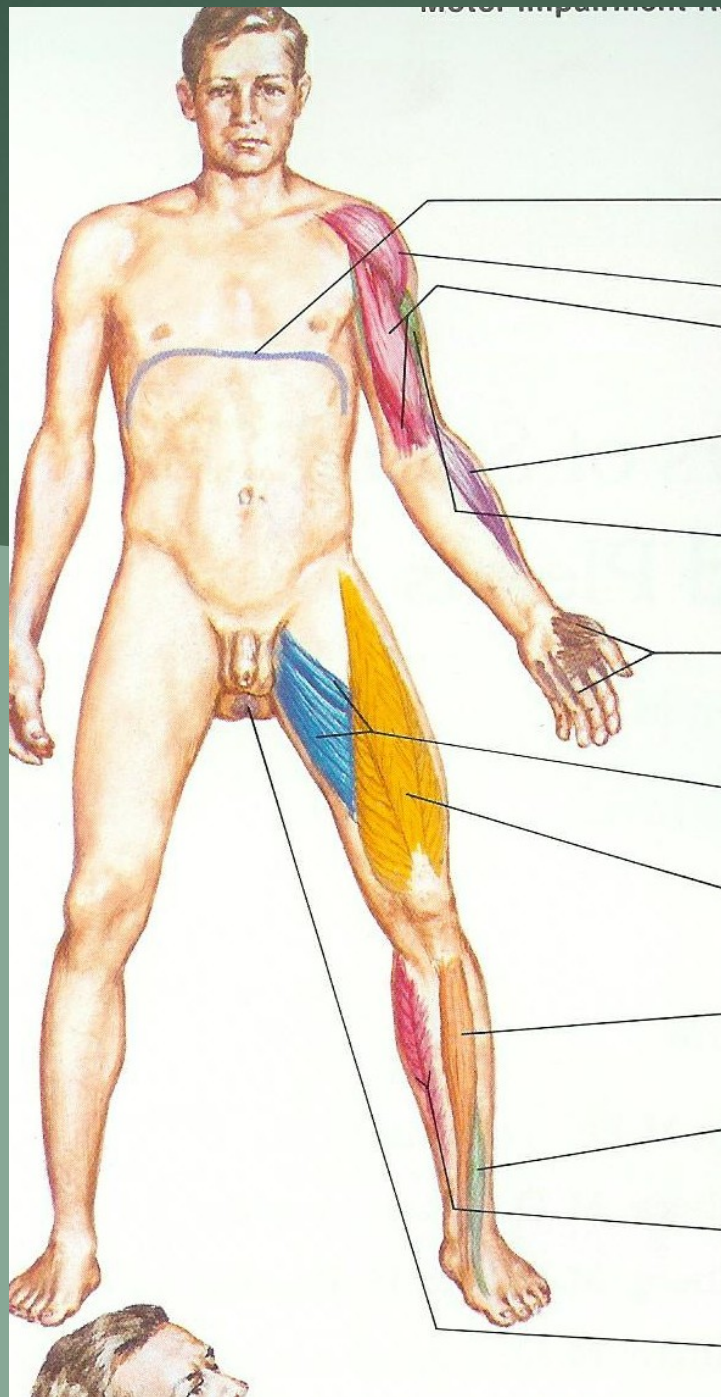
Cervikobrachiální syndrom ( CB syndrom)

Cervikokraniální syndrom ( CC syndrom)

Lumboischiadický syndrom ( LIS)

# Klinické projevy kořenové komprese

- konfigurace: hypotrofie až atrofie
- hybnost: omezena - Lasségue
- tonus: snížen
- síla: snížena - paréza
- reflex: snížen až 0
- bolest: autodermografie
- porucha čítí: dermatomy



Bránice C3

Flexe lokte C5

Extenze zápěstí C8

Extenze lokte C6

Svaly thenaru C8

Addukce kyčle L2

Extenze kolene L3

Extenze kotníku L4

Extenze palce L5

Plantární flexe S1

Anální sfinkter S2

# Migrény

- ▶ Záchvatovité onemocnění, opakované ataky
- ▶ Pulsující, převážně jednostranná bolest střední až těžké intenzity, na vrcholu může se rozšířit na celou hlavu
- ▶ Nausea nebo zvracení
- ▶ Přecitlivělost na světlo ( fotofobie) a hluk
- ▶ Frekvence paroxysmů různá
- ▶ Často začátek v pubertě
- ▶ Nespecifické prodromy ( předrážděnost, rozlada)
- ▶ Trvání záchvatů několik hodin až 3 dny ( déle než 3 dny = **status migrenosus**)
- ▶ S **aurou** nebo bez aury
- ▶ Etiopatogeneze není objasněna

**Aura**= zraková ( záblesky, jiskření),senzitivní( hemiparestézie), motorická ( hemiparéza), řečová( fatické poruchy)

# Zánětlivá onemocnění

Zahrnují:

- ▶ Meningitidy
- ▶ Encefalitidy
- ▶ Myelitidy

Původci zánětu:

Bakterie ( pyogenní infekce), viry, plísně, houby

Záněty jsou:

Primární

sekundární

Lymeská borrelióza

- ▶ Rezervoár infekce – drobní savci, ptáci, lesní zvěř
- ▶ Přenašeč- klíště
- ▶ Vícesystémové onemocnění
- ▶ 3 stádia : lokalizace infekce, generalizovaná infekce, stádium pozdní, cronické stádium