

# Současné možnosti diagnostiky a terapie Parkinsonovy nemoci

**doc. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.**

Centrum pro abnormální pohyby a parkinsonismus

1. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny, Brno

Neurol. prax 2009; 10 (Supl. 2): 5–36

## 1. Parkinsonova nemoc: úvod

Parkinsonova nemoc (PN) je neurodegenerativní onemocnění, postihující 100 až 150 pacientů na 100 000 obyvatel. Onemocní asi 1 % osob starších 60 let. Parkinsonský syndrom je převážně, i když ne výlučně, zapříčiněn poruchou dopaminergní inervace striata, vedoucí k poruše funkce zpětnovazebních okruhů zvaných extrapyramidový systém. U PN je konstantním nálezem zánik neuronů a makroskopicky zřejmá depigmentace v substantia nigra pars compacta. Přežívající neurony obsahují málo nebo žádný melanin. PN patří mezi tzv. synukleinopatie, tj. proteinopatie, které se vyznačují patologickým ukládáním proteinu  $\alpha$ -synukleinu v neuronech a glii ve specifických oblastech kůry a podkoří. Protein  $\alpha$ -synuklein je u těchto onemocnění obsažen v Lewyho tělískách, dystrofických Lewyho neuritech a/nebo v neuronálních a gliových inkluzích. Nejvýznamnějším biochemickým nálezem je snížení obsahu dopaminu v bazálních gangliích, zejména ve striatu, které je důsledkem atrofie pigmentových neuronů v substantia nigra. Dopamin je totiž transmitterem nigrostriální dráhy. Deficit dopaminu je příčinou hlavních parkinsonských symptomů, což je podkladem

léčebného účinku farmakologického posílení dopaminergního systému. Ve striatu vzniká také relativní hyperfunkce cholinergních neuronů, jejichž terapeutická korekce anticholinergiky byla zavedena již v předminulém století jako první racionální terapie parkinsonského syndromu. Naproti tomu u části pacientů, u nichž se vedle parkinsonské symptomatiky vyskytuje i demence, byla zjištěna degenerace cholinergních neuronů v substantia innominata (nucleus basalis Meynerti) (Rektorová a Rektor, 2003; Rektorová, 2007).

## 2. Parkinsonova nemoc: diagnostická kritéria

Klinická diagnostická kritéria pro pravděpodobnou PN jsou uvedena v tabulce 1. Zároveň je nutné vyloučit jiná onemocnění projevující se parkinsonským syndromem (zhodnocení zpochybnujících a vylučujících kritérií PN, viz tabulka 2).

Tato kritéria jsou pomocná, nejsou absolutní, nepřípouštějí možnost koincidence více onemocnění. Je třeba také zmínit, že často jsou charakteristické motorické příznaky PN předcházeny nespecifickými symptomy a syndromy, jakými jsou např. únava, hyposmie, deprese (u 12–37 % lidí s PN), obtíže s obstaráním, hyperhidróza nebo myalgie. Pro včasnou diagnostiku

**Tabulka 1.** Klinická diagnostická kritéria pro pravděpodobnou PN

**Pro klinickou diagnózu PN (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria) (Hughes, 1992) musí být přítomna:**

- bradykineze (progresivní snížení rychlosti a amplitudy všech pohybů, porucha iniciace volního pohybu) a nejméně jeden z následujících příznaků:
- svalová rigidita
- klidový třes (4–6 Hz)
- posturální instabilita nezpůsobená primární poruchou zrakovou, vestibulární, mozečkovou nebo proprioceptivní

**Diagnózu PN dále podporují tyto příznaky:**

- jednostranný začátek
- přítomnost klidového třesu
- progresivní průběh
- přetrvávající asymetrie s těžším postižením na straně začátku
- **významná odpověď na L-dopa** (70%–100% zlepšení)
- výrazná chorea po dávce L-dopa
- klinické trvání 10 let a více

**Tabulka 2.** Kritéria vylučující s velkou pravděpodobností Parkinsonovu nemoc (podle Parkinson's Disease Society Brain Bank) (Hughes, 1992)

- opakované CMP v anamnéze s atakovitou progresí parkinsonské symptomatiky
- opakovaná traumata hlavy v anamnéze
- encefalitida v anamnéze
- okulogyrní krize
- léčba neuroleptiky v době začátku nemoci
- více než jeden postižený příbuzný (neplatí pro vzácnější genetické formy PN, viz Průběh Parkinsonovy nemoci)
- déle trvající remise
- výhradně jednostranná symptomatika po 3 letech
- supranukleární paréza pohledu
- cerebellární symptomatika
- časně vegetativní poruchy
- časná demence s poruchami paměti, řeči a apraxií
- pozitivní pyramidové jevy
- mozkový nádor anebo komunikující hydrocefalus
- chybní odpovědi na L-dopa (po vyloučení malabsorbce)
- expozice MPTP (heroinu)

pravděpodobné PN pro výzkum jsou určeny různé diagnostické baterie testů na bradykinezi (např. tapping), olfaktorické funkce, vizuální rozlišovací schopnost barevných kontrastů, kognitivní funkce (test verbální fluence a asociativní učení) atd. (Rektorová a Rektor, 2003). V některých diagnosticky nejasných případech může pomoci i vyšetření pomocí DAT SPECTu (viz též níže v textu).

Diagnosticky nejpřínosnějším je ovšem **testování odpovědi na L-dopa** (viz též tabulka 1: příznaky podporující diagnózu PN). Můžeme testovat jednorázovým podáním 1 tbl L-dopa á 250 mg (po předchozí premedikaci domperidonem pro prevenci zejm. gastrointestinálních nežádoucích účinků L-dopa; Motilium®). Skórujeme hybné symptomy PN pomocí standardizované škály UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale; (Fahn, 1987)) před a cca ½–1 hodinu po podání tablety. Pokud dojde k alespoň 30% poklesu ve škále UPDRS (zlepšení příznaků PN), pak je test pozitivní a podporuje dg pravděpodobné PN. Negativita testu ovšem nevylučuje dg PN! V tomto případě je nutné titrovat L-dopa do dávky 750–1 000 mg/den (individuálně dle hmotnosti pacienta) a tuto dávku by měl pacient užívat alespoň 6 týdnů. Teprve potom se můžeme jednoznačněji vyjádřit k účinnosti/neúčinnosti dopaminergní terapie. V případě neúčinnosti bychom měli L-dopa postupně vysadit.

### 3. Parkinsonova nemoc: hybné symptomy, pozdní hybné komplikace

#### 3.1 Průběh Parkinsonovy nemoci

Začátek idiopatické PN je typický v 6. a 7. decénii, začátek před 40. rokem je možný (tzv. early onset), vzácná je juvenilní forma začínající se adolescencí. *U formy s časným počátkem lze až*

*ve 20% očekávat genetickou formu PN, nejčastěji se jedná o mutaci v genu Parkin. U těchto jedinců s autozomálně recesivní (AR) dědičností je typický pomalý rozvoj PN, výborná odpověď na L-dopa a častější výskyt atypických symptomů v počátku rozvoje onemocnění, např. dystonie, diurnální fluktuace stavu, hyperreflexie. Může se velmi vzácně jednat o mutaci jiných genů způsobujících AR dědičnost PN (PINK1, DJ-1, ATP13A2). Genetická forma PN u pacientů s typickým rozvojem v pozdějším věku je daleko vzácnější (v cca 3%). Může se jednat o mutaci SNCA genu pro alfa-synuclein (první zjištěná mutace vůbec, způsobuje těžkou formu PN s halucinacemi a demencí, forma dědičnosti je autozomálně dominantní). Dalším recentně objeveným genem, jehož mutace odpovídá za autozomálně dominantní formu jinak typicky probíhající PN s variabilním počátkem rozvoje symptomů, je LRRK2 gen neboli dardarin. Jedná se pravděpodobně o nejčastější genetickou formu PN a vzhledem ke snížené penetranci může být mutace nalezena i u sporadické PN s typickým věkem rozvoje onemocnění a je tak k nerozeznání od běžné idiopatické PN.*

Idiopatická PN začíná obvykle asymetricky, na jedné končetině a později na jedné straně těla, než se v průběhu let rozšíří na stranu druhou. Prvním příznakem může být tremor nebo vcelku nenápadné poruchy volní hybnosti (únavnost, nešikovnost). U jiných pacientů se první příznaky projeví na trupovém svalstvu a záhy je postižen stoj a chůze. Ačkoliv v současné době, po zavedení dopaminomimetické terapie, se délka života pacientů s PN prodloužila, jedná se o progredující onemocnění a klinický obraz se mění v čase. Zajímavé je zjištění, že tempo progresu onemocnění není lineární, ale je rychlejší na jejím začátku a postupně se zpomaluje (zpomalení rychlosti progresu je

signifikantní po 9–10 letech délky trvání nemoci). PN je klinicky heterogenní onemocnění a asociace některých symptomů s odlišnou rychlostí progresu onemocnění a odpovědí na medikaci svědčí pro pravděpodobnou existenci různých klinických podskupin s odlišnou prognózou. Dle provedených studií zabývajících se studiem rizikových faktorů progresu PN se zdá, že vyšší věk, absence třesu (predominance bradykineze/rigidity nebo posturální instability) jsou nejen prediktory rychlejší progresu funkčního deficitu, ale též jsou častěji sdruženy s kognitivním deficitem a demencí a vyšším skóre ve škálách hodnotících deprese. Platí to i naopak, kognitivní deficit predikuje rychlejší progresi hybného postižení a funkčního deficitu. Především axiální motorické symptomy PN (zejména posturální instabilita, poruchy řeči, porucha chůze) významněji korelují s incidencí demence, nežli třes, rigidita a bradykineze (Horská, 2002).

### 3.2 Hybné symptomy Parkinsonovy nemoci

Bradykineze je vedle třesu nejnápadnějším příznakem. Jde o absenci nebo redukci volní i automatické hybnosti způsobené poruchou zahájení i provedení pohybu. Pohyb je zpomalený, prováděn s nižší amplitudou. Řeč je pomalá (bradylalie) a tichá, může být přítomna dysartrie (hůře se vyslovují hlásky „l“, „r“, „p“ a „b“), palilalie (opakování slabiky anebo celého slova na začátku věty), tachyfemie (postupné zrychlování řeči až drmolání na konci výdechu). Pacient s PN je nápadný tím, že zaujímá strnulou polohu, málo se hýbe, mluví tichým a monotónním hlasem, píše malými písmeny (mikrografie). Obličej je nehybný, maskovitý, nemění se s emocemi, mrkání je méně časté (hypomimie). Zvláště obtížné

je zahájení pohybu. Pacient se musí soustředit na provedení pohybů, které dříve prováděl automaticky. Obtížně provádí různé pohyby současně, např. mluvení a zapínání knoflíku.

Zvláštní kapitolou jsou **poruchy chůze a stoje**, které patří k základním příznakům PN. Chůze je šouravá s malými krůčky, chybí synkinézy horních končetin, které zůstávají v klidu, připažené. Zkracování kroku, snížené anebo vymizelé synkinézy jedné horní končetiny a neobratnost v otáčkách mohou být prvními příznaky, kterých si pacient všimne. Někdy se pacient nemůže rozejít (hezitace při startu) nebo při chůzi náhle „zamrzne“ (akinetický freezing). Někteří pacienti si nacházejí pomocné strategie, které jim chůzi usnadní, např. kráčeji podle pruhů na podlaze nebo rytmu hudby. Někdy pacienti působí dojmem, že se snaží drobnými krůčky utíkat dopředu (propulze). Pulzi vidíme také, když pacient nedokáže vyrovnat poruchu rovnováhy synkinézou – tedy úkrokem, a snaží se ji kompenzovat drobnými kroky. Na poruchách stoje a chůze se podílejí i další mechanismy, jako je porucha provádění automatických pohybů, porušená schopnost rychle měnit pohyby a zejména rigidita.

**Rigidita:** patologické zvýšení svalového tonu současně agonistů i antagonistů. Při pasivním ohýbání končetiny cítíme odpor při flexi i extenzi. Na svalovém úponu palpujeme fenomén ozubeného kola. Na rozdíl od spasticity se rigidita v průběhu pasivního pohybu výrazně nemění, mluvíme o plastickém hypertonu. Posiluje ji kontralaterální pohyb, stres a anxieta. Není hyperreflexie a pyramidová symptomatika. Rigidita, tedy ztuhlost, je nejvíce vyjádřena na svalech ohýbajících končetiny a trup. Proto je držení těla charakterizováno převahou těchto svalů: pacienti

mají protruzi hlavy (může být časný příznak), ale i trup v předklonu, horní (a méně často i dolní) končetiny jsou víceméně ve flekčním držení. Tendence k předklonu bývá patrná při chůzi, pacienti mají někdy pocit tahu dopředu (někdy mají potíže zastavit se). Rigidita se podílí na pomalosti pohybu a na větší námaze, kterou je nutné vynaložit k provedení pohybu.

**Tremor** je pravidelný, rytmický, oscilující pohyb vytvářený postupnou repetitivní kontrakcí agonistů a antagonistů. Parkinsonský tremor je klidový, obvykle dost hrubý a pravidelný, volní hybnost jej tlumí, jeho frekvence je kolem 5 Hz. Častější je na horních končetinách a projevuje se zejména na prstech, připomíná počítání peněz. Hlava nebývá postižena na rozdíl od obličejového svalstva (brady). Třes mizí při relaxaci a spánku, naopak jej provokuje úsilí, tenze (Rektorová a Rektor, 2003; Růžička, Roth a Kaňovský, 2000).

### 3.3 Pozdní hybné komplikace

Vznikají obvykle po 5 a více letech od zahájení terapie levodopou, avšak mohou se objevit i po několika měsících. Dělíme je na fluktuace a dyskineze.

Etiologie pozdních komplikací není přesně známa. Pravděpodobně se jedná o kombinaci různých faktorů: krátký poločas L-dopa, ztráta schopnosti syntézy a skladování dostatečného množství dopaminu v pozdní fázi onemocnění, zpožděné vyprazdňování žaludku, zhoršená absorpce, kompetice s aminokyselinami v potravě, receptorové změny vzniklé v důsledku pulzní terapie exogenně dodávanou levodopou, sekundární změny v okruzích a na receptorech používajících další neurotransmitery, např. opiáty, excitační aminokyseliny (Bedard, 1999).

**Fluktuacemi** nazýváme střídání period zhoršení („off“ stav) a zlepšení („on“ stav) parkinsonské symptomatiky. Nejdříve se obvykle objevuje akineze na konci účinku dávky L-dopa (zkracuje se délka efektu jednotlivých dávek; tzv. „wearing off“). Dále mezi fluktuace řadíme „akinetický freezing“ (náhlé zamrznutí v chůzi; může být vázáno jak na „ON“ stav, tj. stav dobré hybnosti, tak na „OFF“ stav, tj. stav špatné hybnosti), ranní akinezi (před první dávkou léku), „OFF“ stav před nastoupením efektu dávky (paradoxně po užití přípravku L-dopa) a on-off oscilace, tj. náhlé a často nepředvídatelné střídání on-off stavů. Jedná se o velmi závažný fenomén, který nutí pacienty výrazně omezit sociální aktivity.

**Dyskineze** (hyperkinetické mimovolné pohyby) u PN dělíme na: ranní dystonie (před první dávkou léku, často bolestivé, hlavně na dolní končetině), off dystonie (v době špatného hybného stavu), dyskineze na vrcholu účinku dávky (choreatické, mohou být generalizované), bifázické dyskineze (na začátku (choreatické až balistické) a na konci účinku jednotlivých dávek (bolestivá dystonie na dolních končetinách) a kontinuální mimovolné pohyby (kombinací výše popsaných typů). Obecně zůstává pravidlem, že choreatické dyskineze vznikají spíše při vysoké hladině L-dopa v krvi, zatímco dystonie při nízké hladině (Vidailhet, 1999; Colosimo, 1999; Rektorová a Rektor, 2003).

Zdá se, že výhodnou strategií pro prevenci a léčbu pozdních hybných komplikací je snaha o „kontinuální“ stimulaci postsynaptických receptorů, i když přesný mechanismus vzniku těchto komplikací není znám (Obeso, 1997; Rektorová a Rektor, 2003; Vidailhet, 1999).

**Tabulka 3.** Diagnostická kritéria MKN-10 pro depresivní epizodu**Hlavní příznaky**

- depresivní nálada v míře jednoznačně abnormální pro daného jedince, přítomná po většinu dne a téměř každý den, značně ovlivněná okolnostmi a trvající alespoň 2 týdny
- ztráta zájmu nebo potěšení při aktivitách, které jsou normálně příjemné
- pokles energie nebo zvýšená unavitelnost

**Vedlejší symptomy**

- ztráta sebevědomí nebo sebeúcty
- bezpředmětné prožívání výčitek proti sobě samému nebo pocitů nadměrné a bezdůvodné viny
- opakované myšlenky na smrt nebo sebevraždu nebo jakékoliv suicidální chování
- stížnosti nebo důkazy svědčící o snížené schopnosti myslet nebo soustředit se, o nerozhodnosti nebo váhavosti
- změna psychomotorické aktivity s agitovaností nebo zpomalením (ať již hodnocené subjektivně nebo objektivně)
- poruchy spánku jakéhokoliv typu
- změna chuti k jídlu (snížení nebo zvýšení) s odpovídajícími změnami hmotnosti

## 4. Parkinsonova nemoc: nemotorické symptomy

*Časté, i když méně než předchozí, jsou u PN další skupiny příznaků:*

- poruchy psychické a kognitivní (4.1.)
- poruchy funkce vegetativního systému (4.2.)
- poruchy senzitivní a senzorké (4.3.)
- poruchy spánku (4.4.).

Na kvalitě života se pochopitelně podílí hybné postižení, avšak ještě větší význam mohou hrát psychické faktory, jako např. deprese nebo kognitivní deficit (Schrag, 2000).

### 4.1 Poruchy psychické a kognitivní

#### 4.1.1 Deprese u Parkinsonovy nemoci

Depresivní epizoda je chorobný stav, projevující se patologicky sklusem náladou pro-

váženou snížením aktivity a energie. Podle intenzity a množství příznaků můžeme depresi specifikovat jako mírnou, střední nebo těžkou. Těžkou formu lze dále dělit podle přítomnosti psychotických příznaků, které odpovídají nebo neodpovídají náladě. Pro diagnózu depresivní poruchy (DSM-IV kritéria používají označení Velká depresivní porucha) stačí jediná zřetelně vyjádřená a časově ohraničená depresivní epizoda. Dle MKN-10 kritérií musí depresivní epizoda trvat minimálně dva týdny a musí být splněna alespoň 2 ze 3 hlavních příznaků a alespoň jeden z přídatných symptomů deprese, vždy ale celkem minimálně 4 z uvedených příznaků (viz tabulka 3) (Burn, 2002; Rektorová 2005; Roth, 2005).

Dystymie (dystymní porucha) se liší od (velké) depresivní poruchy svým plíživým počátkem, chronickým průběhem (trvání déle než 2 roky),

menší závažností příznaků a absencí halucinací a bludů.

Deprese u PN se řadí mezi poruchy nálady při somatickém onemocnění (s poškozením CNS).

Nejčastěji uváděná prevalence pro depresi u PN je 40%, i když v literatuře se objevují různé údaje (2,7–70%). Hlavním problémem v diagnostice deprese je fakt, že charakteristické příznaky PN samotné a příznaky deprese se překrývají, a to včetně motorické zpomalenosti, hypomimie a celkového maskovitého vzhledu obličeje, poruch spánku, únavy, váhového úbytku a ztráty energie a zájmu. Důkazy, z nichž vyplývá, že deprese u PN není pouhou reakcí na chronické progredující invalidizující onemocnění, jsou následující:

1. většina studií zjistila, že pacienti s PN trpí depresí častěji než ostatní postižení pacienti s odpovídajícím funkčním deficitem,
2. deprese ve 12–27% předchází motorické symptomy parkinsonizmu,
3. chybí přesná korelace mezi incidencí deprese a tíží motorického postižení (Burn, 2002; Rektorová, 2005; Rektorová, 2007).

Novější studie ukazují, že prevalence velké depresivní poruchy u PN je nižší, než se dříve předpokládalo (3–8% pacientů), avšak podstatný podíl pacientů s PN trpí méně těžkými formami deprese (např. dystymií nebo tzv. „subsyndromální“ depresí). Je ovšem třeba podotknout, že pacienti s dystymií mají vyšší riziko rozvoje velké depresivní poruchy v dalším průběhu nemoci.

Ve srovnání s osobami trpícími velkou depresivní poruchou je pozorována u pacientů s PN trpících depresí vyšší incidence dysforie, iritability, smutku, únavy, apatie, ztráty motivace, snížení

psychomotorického tempa a častou přítomnost suicidálních myšlenek, ovšem při současně nižším výskytu sebevražd. Bezdůvodné prožívání pocitů viny je naopak méně časté. U deprese při PN je rovněž vyšší incidence anxiety a panických atak (ve 38–67%) a méně častá je přítomnost psychotických příznaků při depresi. Bipolární afektivní porucha se u PN vyskytuje pouze výjimečně (Burn, 2002; Rektorová, 2005; Rektorová, 2007).

Bylo jednoznačně prokázáno, že deprese signifikantně významně snižuje kvalitu života osob s PN (Schrag, 2000). Je známo, že anxiety, panické ataky a depresivní ladění mohou být vázány na „off-stavy“, tj. stavy špatné hybnosti, které souvisejí s fluktuacemi hybné symptomatiky a patří mezi pozdní hybné komplikace PN. V tomto případě nejde o depresivní poruchu (není splněno časové kritérium, viz tabulka 3. a terapeuticky často pomůže vlastní léčba motorických fluktuací.

Chirurgická léčba PN u vhodných kandidátů umožní zlepšení parkinsonizmu i fluktuací a dyskinezií. Je ale také známo, že v současné době prováděná funkční chirurgie PN (chronická oboustranná stimulace subtalamického jádra; DBS STN) může mít za následek psychiatrické, behaviorální a kognitivní komplikace, které zahrnují především hypomanii, anxiety, depresi a postižení verbální fluence, navzdory významnému zlepšení hybného stavu pacienta (Lang, 2002)!

#### 4.1.2 Psychóza u Parkinsonovy nemoci

Psychóza je definovaná jako porucha percepce a myšlení a obvykle zahrnuje halucinace, iluze, paranoidní symptomy a agitovanost. Psychotické projevy u PN lze klasifikovat jako: symptomatickou duševní poruchu vznikající následkem onemocnění, poškození nebo dys-

funkce mozku nebo následkem somatického onemocnění. Mechanismus, který je v pozadí vzniku těchto komplikací, pravděpodobně zahrnuje zvýšenou stimulaci mezokortikolimbických dopaminergních a serotoninergních receptorů. Rozlišujeme dva klasické obrazy: organickou halucinózu (halucinace se objevují izolovaně při jasném vědomí a nedotčeném náhledu) a organický syndrom s bludy (tj. organický schizoforní syndrom; pacienti ztrácí náhled). Třetí situací, kdy se s psychotickými projevy můžeme setkat u PN, je delirium s psychotickými projevy. V posledním jmenovaném případě je VŽDY nutné ovlivnit spouštěcí faktory (somatogenní, farmakogenní), které vedly k delirantnímu stavu (viz též tabulka 8)! Nejčastějším psychotickým projevem u PN jsou vizuální halucinace. Tento stav lze pozorovat u 20–40% pacientů s převážně pokročilou PN a obvykle mu předcházejí barevné živé sny a noční můry. Halucinace jsou obvykle dobře formované, detailní a zahrnují obrazy známých i neznámých osob, zvířat nebo objektů, ale mohou být i bizarní. Asi u poloviny pacientů se vyskytují večer nebo během noci. Až u 10% pacientů s PN se mohou vyskytnout i sluchové halucinace, ve většině případů spolu s vizuálními halucinacemi. Paranoidní produkce se mohou zřídka vyskytnout u pacientů bez vizuálních halucinací (Poewe, 2003; Rektorová a Baláž, 2004; Rektorová, 2007).

Psychóza u PN může být indukována všemi antiparkinsoniky, vzácně i hlubokou mozkovou stimulací. Obecně platí, že všechna antiparkinsonika mohou vyvolat nebo zhoršovat psychotické symptomy u PN. Léky indukovaná psychóza se může vyskytnout u 4–16% pacientů léčených agonisty dopaminových receptorů již v časném

stadiu PN. Někteří autoři proto hovoří přímo o tzv. dopaminomimetické psychotické poruše. I chirurgická léčba PN může indukovat psychózu.

Z praktického hlediska je třeba zdůraznit, že halucinace a psychotické projevy mají výrazný dopad na průběh a prognózu PN: patří mezi významný faktor pro hospitalizaci, respektive pro umístění pacienta na lůžko ošetrovatelské péče a významně zvyšují mortalitu. Je prokázáno, že časný výskyt lékově navozených halucinací je spojen s následným rozvojem těžší kognitivní poruchy a demence. Platí to i naopak, kognitivní deficit je významným rizikovým faktorem pro vznik dopaminomimetické psychotické poruchy (Poewe, 2003; Rektorová a Baláž, 2004; Rektorová, 2007).

Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit preexistující chronickou psychózu, stařeckou psychózu a/nebo delirium. Psychóza se může vyskytnout jako projev jiné choroby, především demence s Lewyho tělísky (viz tabulka 4) (McKeith, 2005).

#### 4.1.3 Demence u Parkinsonovy nemoci

Kognitivní poruchy mírného stupně jsou časté již v časně fázi onemocnění (Lees, 1983; Dubois, 1997; Rektorová, 2004; Rektorová 2007) a mohou progredovat do demence u 20–40% (Burn, 2003), dle recentní studie (Aarsland, 2003) až u 78,2% pacientů v pozdním stadiu nemoci. Rozvoj demence u PN snižuje kvalitu života (Schrag, 2000), zvyšuje stres pečovatele, zkracuje dobu setrvání pacienta v kruhu rodiny a urychluje jeho umístění do ústavu s ošetrovatelskou péčí. Demence významně zkracuje dobu přežití pacientů s PN (způsobuje dvojnásobný nárůst mortality) (Poewe, 2005; Rektorová, 2004; Rektorová 2007).



**Tabulka 4.** Kritéria demence s Lewyho tělísky (DLB) (McKeith, 2005)**Hlavní příznaky (Core features)**

- fluktuace kognitivních poruch (pozornost, bdělost při vyloučení deliria)
- vizuální halucinace
- spontánní motorické příznaky parkinsonizmu

**Příznaky svědčící pro diagnózu (Suggestive features)**

- behaviorální poruchy vázané na REM spánek
- senzitivita na antipsychotika
- nízké vychytávání radiofarmaka, které se váže na dopaminergní transportéry: pozitivní SPECT / PET

**Podpůrné příznaky (Supportive features)**

- opakované pády a synkopy
- přechodné nevysvětlitelné poruchy vědomí
- těžká autonomní dysfunkce
- halucinace v jiných modalitách
- bludy
- deprese
- relativně zachovalé mezi temporální struktury dle zobrazovacích metod (CT, MRI mozku)
- hypoperfuze/hypometabolizmus v okcipitálních oblastech dle vyšetření SPECT/ PET mozku
- zpomalení základní aktivity a výskyt tranzientních ostrých vln v temporálních oblastech dle EEG
- abnormální kardiální SPECT s použitím radioligandu MIBG (metaiodobenzyl guanidine)

Jak již bylo naznačeno, patofyziologicky se pravděpodobně uplatňuje jednak úbytek dopaminergních buněk, jednak rozsáhlejší degenerativní procesy, zejména degenerace cholinergních buněk a přerušení jejich vzestupných drah (Burn, 2003; Jellinger, 1999; Poewe, 2005; Wolters, 1999). Morfologické studie s použitím nových MRI technik (Voxel-based morfometrie; VBM) prokazují zejména atrofii v oblasti předního cingula, hipokampu, talamu, ncl. caudatus a prefrontálního a okcipitálního kortexu u pacientů s PN a demencí oproti pacientům s PN bez demence (Summerfield, 2005; Nagano-Saito, 2005; Burton, 2004). Z hlediska rozvoje neuropatologických změn popisují Braak a spoluautoři (Braak, 2003)

šest stadií progresu PN dle lokalizace Lewyho tělísek a Lewyho neuritů v predilekčních oblastech podkoří a kůry. Zjednodušeně řečeno, v počátku rozvoje onemocnění (stadium 1–3) se dle autorů objevují výše popsané patognomické změny nejdříve v dorzálním motorickém jádru n. vagus a bulbus olfactorius a postupně v dalších oblastech mozkového kmene včetně substantia nigra. Poté jsou zasaženy ncl. basalis Meynerti, temporální kortex a amygdala, naposledy (difuzní typ; stadium 5–6) i asociační neokortex a pre-motorický kortex. Problémem tohoto „stagingu“ je především fakt, že množství Lewyho tělísek nekoreluje s úbytkem nervových buněk v daných oblastech. Zatím se zdá, že neuropatologický

staging dle Braaka a spolupracovníků platí u 83 % pacientů se sporadickou PN (problémem je, že se mnohdy vyskytují Lewyho tělíčka a Lewyho neurity ve vyšších oblastech kůry a podkoří, aniž by byly zároveň přítomny v nižších etážích mozkového kmene), ale překvapivě funguje v 78 % také u pacientů s progresivní supranukleární parálzou a v 80 % u pacientů s kortikobazální degenerací! Posledně jmenované jednotky se přitom vyznačují především patologickým ukládáním hyperfosforylovaného tau proteinu a řadíme je mezi tzv. „tauopatie“. Recentní studie naznačují, že je to pravděpodobně spíše celkové množství Lewyho tělísek, nežli neuropatologický staging dle Braaka a spoluautorů, které koreluje s progresí kognitivního deficitu u pacientů s demencí při PN (PND) (Aarsland, 2005; Braak, 2005).

Z hlediska terapie je významné právě snížení kortikální cholinergní aktivity u pacientů s PND (Burn, 2003; Rektorová a Rektor, 2003). Deficit kortikální acetylcholintransferázy koreluje s tíží kognitivního deficitu a vizuálních halucinací (Burn, 2003).

Neuropsychologický profil demence u PN je charakterizován progresivním „dysexekutivním“ syndromem s paměťovým deficitem a poruchou abstraktního myšlení (Galvin, 2006; Janvin, 2006; Rektorová, 2003; Rektorová, 2004). Riziko rozvoje demence u pacientů s PN je 1,7–5,9 krát vyšší než u běžné populace stejného věku, vzdělání a pohlaví. Rizikové faktory zahrnují věk pacienta (spíše nežli věk v počátku onemocnění), tíži parkinsonského syndromu (především akineze a axiální symptomatiky), nízký dosažený stupeň vzdělání, familiární výskyt demence, přítomnost psychotické poruchy navozené medikací, muž-

ské pohlaví a podle některých studií i přítomnost deprese. Pro praxi je navíc důležité si uvědomit, že kognitivní poruchy zvyšují riziko pro rozvoj lékově navozených psychotických stavů (halucinací, bludů a deliria)! Psychotický stav se u těchto pacientů může rozvinout spontánně, ale především jako následek zvýšení jakékoliv antiparkinsonské terapie. Demence u PN tedy významně omezuje také možnosti farmakoterapie hybných symptomů PN (Burn, 2003; Rektorová, 2003; Rektorová, 2004).

### Diferenciální diagnostika demence u Parkinsonovy nemoci

Diferenciálně diagnosticky je třeba především odlišit některé motorické symptomy typické pro Parkinsonovu nemoc (jako je hypomimie, hypokineze, hypofonie) a tzv. „pseudodemenci“ při depresi. Také některé léky (anticholinergika, amantadin, tricyklická antidepresiva a hypnotika) mohou svým především anticholinergním působením navodit nebo zhoršit symptomy demence, především dezorientaci, poruchy paměti, pozornosti, myšlení a chování (Rektorová, 2003; Rektorová, 2004; Rektorová, 2002). Z recentních studií vyplývá, že pacienti dlouhodobě léčení anticholinergiky mají klinicky významnější poruchy paměti a exekutivních funkcí oproti pacientům neléčených anticholinergiky (Bedard, 1999), navíc dle klinicko-patologických studií koreluje blokáda muskarinových receptorů u PN s nálezem neurofibrilárních klubek a neuritických plak, patognomických pro Alzheimerovu nemoc (Perry, 2003).

Od PND je dále třeba odlišit Alzheimerovu nemoc, některá onemocnění ze skupiny „Parkinson plus“ a v případě časného počátku rozvoje parkin-

sonské symptomatiky a demence s familiárním výskytem i Westphalovu variantu Huntingtonovy nemoci, Wilsonovu nemoc nebo vzácnější automálně dominantně vázané varianty spinocerebelární ataxie (SCA). Z dalších vzácnějších sekundárních příčin parkinsonizmu s demencí bychom měli myslet na hypoparatyreózu, komplex AIDS – demence, Creutzfeldt-Jakobovu nemoc, cévní onemocnění mozku nebo otravu CO (Rektorová, 2003; Rektorová 2004; Rektorová a Rektor, 2003), viz též Pomocné vyšetřovací metody v diferenciální diagnostice parkinsonizmu obecně.

Pro dg. pravděpodobné DLB (viz tabulka 4) postačí přítomnost demence a dvou ze tří hlavních příznaků nebo přítomnost demence a jednoho nebo více příznaků svědčících pro diagnózu plus přítomnost jednoho nebo více hlavních příznaků. Od demence při Parkinsonově nemoci ji odlišuje především časová posloupnost rozvoje jednotlivých symptomů. Zjednodušeně platí, že demence v úvodu onemocnění svědčí pro DLB, zatímco demence při PN se rozvíjí (pokud vůbec) až v pozdním stadiu nemoci (McKeith, 2005; Rektorová, 2004; Burn, 2003; Rektorová, 2007).

## 4.2 Poruchy vegetativního systému

Vegetativní potíže mají různý charakter. Časté je zvýšené slinění a pocení. Pokožka nemocných bývá mastná, což přispívá k maskovitému vzhledu obličeje. Může jít až o seboroičnou dermatitidu. Obstipace bývá úporná a nemocné značně sužuje. Spolupodílí se na ní jak základní onemocnění, jež samo o sobě vede ke zhoršené činnosti trávicího ústrojí, tak vlivy léčby. Pacienti někdy obtížně regulují krevní tlak během změny polohy těla. Mírná ortostatická hypotenze je častá, ale pokud je velmi těžká

od počátku rozvoje nemoci, jedná se většinou o MSA. Problémy v partnerském sexuálním životě se vyskytují ve všech věkových skupinách. Data o osobách s PN jsou vzácná a ukazují na častější výskyt sexuálních poruch. Jedná se především o ztrátu „chuti“ k pohlavnímu životu, častěji u žen, a erektilní dysfunkce u mužů. Sexuální problémy vznikají u PN kombinací několika faktorů – vlastní nemoci, nežádoucích účinků některých léků, deprese, stresu, strachu ze selhání a dalších psychologických a sociálních faktorů (Pohanka, 2003; Rektorová a Rektor, 2003).

## 4.3 Senzitivní symptomy

Jako úvodní projev klinické manifestace PN nejsou časté: literatura uvádí čísla mezi 0,5–2,2% ze všech známých úvodních příznaků. Ze senzitivních příznaků se nejčastěji vyskytují parestezie, bolest, pocity chladu, tepla, pocity vnitřního třesu, neklidu, napětí. Někteří autoři uvádějí, že zejména u starších pacientů rozličné bolesti kloubů (kolenních, ramenních, kyčelních), burzitidy ramenního kloubu, bolest chodidel, bývají častými úvodními příznaky PN odpovídajícími na dopaminergní léčbu. V pokročilejších stadiích PN se senzitivní příznaky objevují až u 33–50% pacientů. Nejčastějším senzitivním symptomem je bolest: pacienti si stěžují na bolesti končetin (více dolních), bolest kloubů, bolesti zad, které mohou imponovat jako bolesti při lumboischiadickém syndromu vertebrogenní či diskogenní etiologie, bolest hlavy. Patofyziologie vzniku bolesti u PN zatím není známa. K dalším senzitivním symptomům patří měnlivé pocity chladu, tepla, které jsou často spojeny s vegetativním doprovodem a jsou obvykle více vyjádřeny na dolních konče-

tinách. Klinické neurologické vyšetření povrchového a hlubokého čítí bývá obvykle normální (Rektorová a Rektor, 2003; Bareš, 2001).

#### 4.4 Spánkové poruchy

Poruchy spánku jsou u PN častým příznakem, kterým trpí 96 % pacientů v průběhu onemocnění. Až 70 % pacientů si stěžuje na fragmentaci spánku, kdy se po několika hodinách spánku probudí a nemohou usnout nebo na insomnii obecně. Obtížné usínání může souviset s depresí, ale i s užíváním amantadinu či selegilinu nebo dopaminergní medikace na noc. Živé barevné sny a noční můry bývají způsobeny vysokými dávkami antiparkinsonik. Mohou být předzvěstí halucinací! Mezi další poruchy spánku u PN řadíme: noční akinezi, bolestivé noční anebo ranní dystonie, bolestivé noční křeče (krampy), syndrom neklidných nohou, periodické pohyby dolních končetin ve spánku, poruchy chování vázané na REM spánek (pacient je hybně neklidný, vykřikuje ze spaní, může spadnout z postele), nykturii, parasomnie, halucinace. Poruchy spánku často způsobují zvýšenou denní

spavost ve dne (excessive daytime sleepiness), kterou ještě dále zhoršuje dopaminergní terapie (Olanow, 2000).

### 5. Diferenciální diagnostika Parkinsonovy nemoci

Častý je iatrogenní parkinsonský syndrom, zejména po užívání antipsychotik. Parkinsonský syndrom je rovněž součástí skupiny neurodegenerativních onemocnění (skupina syndromů zvaných souhrnně Parkinson plus), kde se sdružuje s dalšími příznaky (viz tabulka 5). K nejčastějším patří multisystémová atrofie (MSA) a progresivní supranukleární paralýza (PSP) (Rektorová a Rektor, 2003), vzácněji se může jednat o syndrom kortikobazální degenerace.

#### 5.1 Onemocnění z okruhu „Parkinson plus“

##### 5.1.1 Multisystémová atrofie (MSA)

MSA je sporadické neurodegenerativní onemocnění, které se klinicky projevuje různou měrou vyjádřenými příznaky parkinsonskými,

**Tabulka 5.** Onemocnění z okruhu „Parkinson plus“

#### Onemocnění z okruhu Parkinson plus je pravděpodobné, když:

1. poruchy řeči a rovnováhy jsou časným příznakem
2. klinický obraz je od začátku symetrický
3. rigidita trupu převažuje nad rigiditou končetin
4. přítomná je symptomatika, která nepatří do obrazu idiopatické Parkinsonovy choroby, anebo je neobvykle výrazná: symptomy cerebellární a pyramidové, autonomní dysfunkce, paréza pohledu dolů, dystonie (zejména cervikální), polyneuropatie
5. terapeutický efekt L-dopy chybí, nebo je jen přechodný
6. třes není přítomný, anebo jen mírně vyjádřen
7. nacházíme projevy strukturálního poškození v MRI

cerebellárními, pyramidovými a autonomní dysfunkcí, či jejich kombinací. Pojem MSA zastřešuje tři syndromy, dříve považované za samostatné jednotky: striatonigrální degeneraci, syndrom Shy-Drager a sporadickou olivo-ponto-cerebellární degeneraci (OPCA). MSA je nejčastějším onemocněním z okruhu Parkinson plus a je u nás, stejně jako v jiných zemích, výrazně poddiagnostikována. Nemoc se manifestuje v dospělosti (od 30 let věku, obvykle v 6. decéniu), pacienti přežívají v průměru 7 let od počátku nemoci, umírají na interkurentní onemocnění. Typická, avšak nespecifická je přítomnost polyneuropatie, distální svalové atrofie s fascikulacemi, fokálního reflexního myoklonu, myoklonického tremoru, dystonie: pacienti uchylují celým trupem do strany anebo do strany a do předklonu (příznak věže z Pisy), anebo mají hlavu výrazně předkloněnou (anteflexe šíje). Nález centrální autonomní dysfunkce (degenerace autonomních center v mozковém kmeni a míše) je pro diagnózu MSA vysoce specifický a senzitivní. Nejvýraznější bývá posturální hypotenze, přítomny jsou ale i příznaky respirační (laryngeální stridor, apnoický syndrom), sudomotorické poruchy, Hornerův syndrom, poruchy z oblasti zažívacího a močového traktu, cévní změny, sexuální dysfunkce, atd. (Rektorová a Rektor, 2003).

### 5.1.2 Progresivní supranukleární paralýza (PSP)

V případě progresivní supranukleární paralýzy (PSP), neboli syndromu Steele-Richardson-Olszewski, je parkinsonský syndrom doprovázen parézou sdruženého vertikálního pohledu (zejména směrem dolů) v rámci kortiko-bulbární poruchy, která se projevuje rovněž poruchou polykání a dys-

artrií, dále je typická časná porucha stoje a chůze s pády nazad, dystonie a postupně se rozvíjející demence. PSP začíná ve středním a vyšším věku. Nástup příznaků je postupný, onemocnění rychle progreduje. Průměrná doba přežití je 5,3 roky, pacienti umírají na interkurentní onemocnění. V současnosti lze PSP dělit ještě na PSP-P (PSP-parkinsonismus: atypická forma, podobá se idiopatické PN, parkinsonismus může být vyjádřen asymetricky, pacienti mohou odpovídat na L-dopa, progresse je pomalejší než u typické formy a poruchy okulomotoriky bývají až v pozdním stadiu nemoci), PSP-R (PSP-Richardson: charakteristická forma PSP s typickým klinickým obrazem popsaným výše) a někteří autoři ještě popisují formu s poruchou chůze a progresivní afázií jako hlavními a v některých případech jedinými symptomy onemocnění. U pacientů s PSP můžeme v obraze MRI vidět atrofii mozkového kmene (zejména v oblasti horního mezencefala – tzv. příznak kolibříka patrný na sagitálních řezech) se zvětšením ambientní cisterny, zadní části třetí komory a Sylviova aqueduktu v pozdním stadiu onemocnění. Neuropatologické vyšetření zůstává „zlatým standardem“ pro diagnózu PSP (Rektorová, 2004).

### 5.2 Další onemocnění CNS projevující se parkinsonismem

Parkinsonský syndrom se může vyskytovat v rámci jiného onemocnění (viz tabulka 6), jako např. Wilsonovy choroby, Alzheimerovy choroby (Lewy-body varianta), demence s Lewyho tělísky, Westphalovy varianty Huntingtonovy nemoci apod. Dále vzniká parkinsonský syndrom jako následek zánětů mozku, klasický je popis po encephalitis lethargica (von Economo) v rámci epidemie „španělské chřipky“ po první světové

**Tabuľka 6.** Nejčastější onemocnění projevující se parkinsonským syndromem

### 1. Neurodegenerativní onemocnění mozku

- idiopatická Parkinsonova nemoc
- syndromy Parkinson plus
- DLB (demence s Lewyho tělísky)
- SCA (hereditární spinocerebelární ataxie)
- Alzheimerova nemoc – varianta s Lewyho tělísky
- Westphalova varianta Huntingtonovy chorey

### 2. Sekundární metabolické syndromy

- Wilsonova nemoc
- hypoparatyreóza a pseudohypoparatyreóza
- hypotyreóza

### 3. Infekční

- postencefalitický syndrom a paraencefalitický syndrom
- AIDS parkinsonismus
- Creutzfeldt-Jakobova nemoc

### 4. Toxické syndromy

- CO, těžké kovy (Mn)
- MPTP
- polékový parkinsonismus

### 5. Jiné etiologie postihující bazální ganglia

- trauma mozku
- tumor
- cévní mozková příhoda

válce. Lze jej pozorovat jako velmi vzácný následek dalších virových encefalitid (spalničkové, coxsackie B, varicellové). Parkinsonský syndrom je vzácně pozorován jako následek tumorózní infiltrace a po cévních lezích bazálních ganglií. Cévní mozková příhoda může vést ke vzniku hemiparkinsonského syndromu na kontralaterální straně. Difúzní symptomatika připomínající neúplný parkinsonský syndrom, jedná se především o poruchy chůze,

může být na bázi status lacunaris. Vyskytuje se i v rámci hypotyreózy, u normotenzního hydrocefalu a po opakovaných traumatech hlavy, zejména u boxerů (také demencia pugilistica) (Rektorová a Rektor, 2003; Rektorová, 2004).

Časté a někdy obtížné je odlišení parkinsonského syndromu od esenciálního třesu.

**Esenciální tremor** je diferenciálně diagnostickým problémem zejména v časných stádiích tremor-dominantní formy Parkinsonovy choroby. Onemocnění je charakterizované posturálním třesem, který však může být i klidový. Obvykle je rychlejší než tremor u PN. Postihuje končetiny, častěji horní. Typický je třes hlavy a tremolo hlasu, které chybí u PN. Z dalších parkinsonských příznaků bývá přítomný pouze fenomén ozubeného kola. Třes je možné terapeuticky ovlivnit jinými léky než PN, zejména betablokátory, primidonem, gabapentinem či topiramátem, léky je však nutno velmi pomalu titrovat, protože je pacienti s esenciálním třesem špatně tolerují. Možná je i chirurgie farmakorezistentního třesu – oboustranná chronická stimulace Vim thalami (ventrálního intermediálního jádra talamu oboustranně) (Růžička, Roth a Kaňovský, 2000).

## 5.3 Pomocné vyšetřovací metody v diferenciální diagnostice parkinsonizmu

**Diagnózu PN provádí zkušený neurolog na základě klinického obrazu** (viz diagnostická kritéria PN – tabuľka 1 a 2) **a na základě odpovídavosti na dopaminergní léčbu** (viz diagnostická kritéria PN – tabuľka 1 a 2 a text výše). Dle provedených klinicko-patologických studií je přesto u 10–25 % pacientů s klinickou diagnózou PN zjištěna jiná patologická diagnóza. I přes klinická diagnostická kritéria PN je

cca u 25 % pacientů sledovaných ve specializovaných centrech přehodnocena a změněna původní diagnóza v průběhu dalších návštěv (Scherfler, 2007).

Klinická diagnóza obzvláště u počínající PN může být někdy obtížná. Je to způsobeno například neúplným projevem nemoci v jejím počátku nebo atypickým průběhem a projevy nebo nejasnou odpovídatostí na užívanou dopaminomimetickou léčbu. Někdy není možné dosáhnout tzv. terapeutické hladiny léku, tj. není možné docílit adekvátní dávky pro nežádoucí účinky léčby nebo například pro nedostatečné vstřebání léků při onemocnění zažívacího systému.

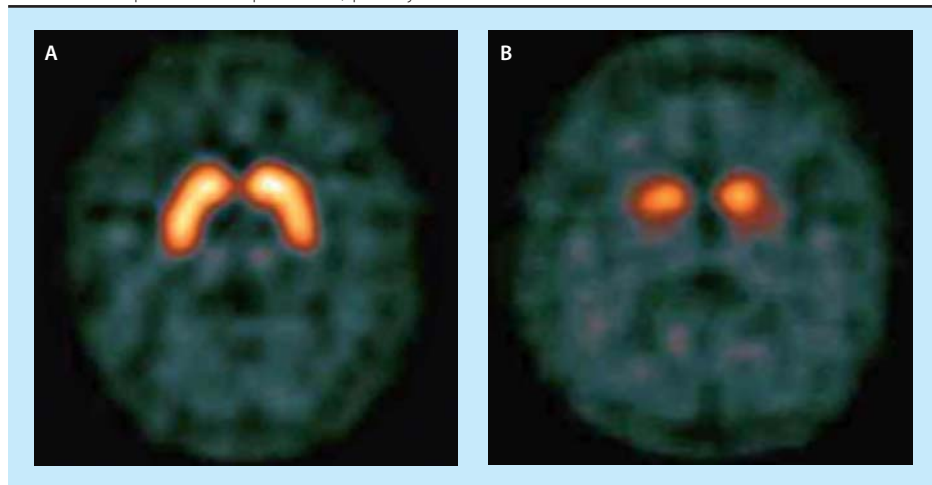
V současnosti existuje celá řada zobrazovacích technik, které mohou napomoci při diferenciální diagnostice parkinsonizmu. Praktický význam mají anatomické **zobrazovací techniky** (CT, MRI) pro lokalizaci atrofických procesů, resp. při hledání etiologických faktorů. Speciální funkční zobrazovací techniky **PET** (18F-dopa PET) a **SPECT** (např. β-CIT SPECT, DaT SCAN, IBZM SPECT) s různou senzitivitou a specificitou dále napomáhají v časně diagnostice a diferenciální diagnostice PN (Leenders, 1990; Mashall a Grosset, 2005; Burn, 2003; Rektorová, 2007). V rutinní praxi se u nás používá zejména **DAT scan** na několika pracovištích v ČR.

Bylo zjištěno, že degenerace dopaminergních buněk v substantia nigra pars compacta a dysfunkce axonů dopaminergních buněk projíkájících do striata koreluje se sníženou denzitou dopaminergních transportérů (DaT). DaT je protein, který se nachází na axonech těchto presynaptických dopaminergních neuronů. Vyšetření s použitím specifického radioligandu, který se váže na DaT, pak umožňuje nepřímo „in vivo“ zobrazit degeneraci

presynaptických dopaminergních buněk. V klinické praxi se využívají zejména radiofarmaka pro vyšetření SPECTem: například  $^{99m}\text{Tc}$ TRODAT,  $^{123}\text{I}$ S-CIT nebo  $^{123}\text{I}$ FP-CIT. V Evropské Unii byl jako diagnostický test pro odlišení zejména esenciálního třesu od Parkinsonovy nemoci registrován  $^{123}\text{I}$  FP-CIT ( $^{123}\text{I}$ -Ioflupane) SPECT, tedy DaTSCAN®. Používaná látka (ioflupan) se po i.v. podání za cca 3–6 hodin naváže na DaT a koncentrace radiofarmaka a jeho rozložení jsou měřeny pomocí gamma kamery. Výsledkem vyšetření je tzv. „SCAN“, který zobrazuje vychytávání radiofarmaka v bazálních gangliích, resp. ve striatu. Při parkinsonizmu neurodegenerativní etiologie (např. u PN, onemocnění ze skupiny „Parkinson plus“, demence s Lewyho tělísky) se zobrazí snížené vychytávání radiofarmaka ve striatu, viz obrázek 1. Vychytávání se hodnotí zpravidla vizuálně kvalitativně (hodnotící vizuální škálování) a semikvantitativně: hodnotí se poměr mezi vychytáváním radioligandu v oblasti zájmu (ROI), tj. v putaminu a caudatu oproti oblasti s minimálním vychytáváním (např. v okcipitálním kortexu nebo mozečku). Pacient může užívat svou antiparkinsonskou medikaci. Aby se zabránilo nahromadění radioaktivity ve štítné žláze, je nutné podání jedné kapsle Chlorigenu večer před vyšetřením a jedné kapsle ráno v den vyšetření. Radioaktivita zcela vymizí z těla během několika následujících dní a celková radiační zátěž organismu je mnohdy nižší, než při některých běžně prováděných radiologických vyšetřeních mozku či míchy (Rektorová, 2007).

U pacientů se stanovenou klinickou diagnózou má DaTSCAN senzitivitu 97 % a specificitu 100 % pro odlišení esenciálního třesu od PN, u pacientů s nejasnou diagnózou zůstává specificita 100 % (žádné falešně pozitivní případy) a senzitivita klesá na 92 % (Catafau, 2004). Navíc

**Obrázek 1.** Rozdíl mezi normální a patologickou distribucí a intenzitou vychytávání radiofarmaka ve striatu. **A** – Normální obraz: u zdravých jedinců se zobrazí symetrické vychytávání radiofarmaka v obou striatech, **B** – Parkinsonova nemoc: u pacientů s PN se zobrazí asymetrický úbytek vychytávání radiofarmaka především v putaminu, později i v caudatu



je přítomna stranová korelace mezi snížením vychytávání radiofarmaka a parkinsonským syndromem (kontralaterálně k postiženým končetinám) a je zjišťována korelace mezi úbytkem vychytávání a tíží bradykineze, rigidity a axiálních příznaků PN (poruchou chůze, posturální instabilitou, hypofonií a hypomimií). Není korelace mezi tíží tremoru a úbytkem vychytávání DaTSCANU (tomu odpovídá i fakt, že tremor se v praxi zdá být obtížněji ovlivnitelný dopaminergní medikací než rigidita či akineze). Vychytávání radiofarmaka klesá s progresí nemoci a s narůstajícím hybným postižením (Pirker, 2003) a koreluje také s některými nemotorickými projevy PN, které alespoň částečně korelují s deficitem dopaminu (depresivní symptomatika, některé exekutivní dysfunkce; Rektorová et al., 2008).

Ačkoliv pro PN je typický asymetrický obraz vychytávání DaTSCANu v putaminu, metoda bo-

hužel neumožňuje odlišit PN od parkinsonizmu jiné neurodegenerativní etiologie (např. onemocnění ze skupiny „Parkinson plus“). *V poslední době se výzkumně využívá technika VBM (voxel-based analýzy) celého mozku a statistického zpracování pomocí SPM (statistical parametric mapping) (Scherfler, 2005). Autoři uvádějí, že byli schopni správně diagnostikovat 95 % pacientů s MSA-P (MSA projevující se parkinsonizmem) a PN.*

Někdy může být obtížné odlišit lékově navozený parkinsonský syndrom (jedná se především o dlouhodobé užívání antipsychotik) nebo psychogenní parkinsonismus od PN. V těchto případech je  $^{123}\text{I}$  FP-CIT SPECT pomocnou vyšetřovací metodou volby. Normální výsledek může též svědčit pro dopa-responzivní dystonii (DRD), zejména při nejasné diagnóze u mladého pacienta (DRD je relativně vzácné onemocnění, které se může projevovat i parkinsonizmem,



nejčastějším projevem je ale dystonie; příznaky se rozvíjejí v dětství, adolescenci a v časné dospělosti, pacienti dobře reagují na terapii L-dopa) (Scherfler, 2007; Marshall a Grosset, 2005). V diagnosticky nejasných případech může  $^{123}\text{I}$  FP-CIT SPECT pomoci v odlišení demence s Lewyho tělísky či demence u PN od Alzheimerovy nemoci (O'Brien, 2004). Lze tedy shrnout, že:

- klinická diagnóza Parkinsonovy nemoci může být někdy obtížná. DaTSCAN může napomoci zejména v diferenciální diagnostice Parkinsonovy nemoci a esenciálního třesu, tj. v případě nejistoty způsobené například netypickým klinickým projevem nemoci nebo nejasnou odpovědí na dopaminergní léčbu
- DaTSCAN nemůže odlišit Parkinsonovu nemoc od parkinsonského syndromu v rámci neurodegenerativních onemocnění mozku z okruhu „Parkinson plus“
- DaTSCAN nepatří mezi „screeningová“ vyšetření a běžně jej není třeba provádět za účelem diagnostiky PN, ale v případě diagnostických rozpaků může zmírnit pacientovu úzkost plynoucí z nejistoty. Normální výsledek vyšetření u dlouhodobě léčeného pacienta může vést k vysazení antiparkinsonské léčby a zabránit tak potenciálním nežádoucím účinkům léků. Jedná se především o diagnostiku esenciálního třesu, psychogenního nebo lékově navozeného parkinsonismu a dopa-respozivní dystonie
- vyšetření může pomoci odlišit demenci s Lewyho tělísky (nebo demenci u PN) od Alzheimerovy nemoci.

Z *elektrofyzilogických metod* lze pomocí polyelektromyografie analyzovat detailně tre-

mor (tremorogram, lze použít i akcelerometru). V diagnostice demencí doprovázených parkinsonskou symptomatikou např. u Alzheimerovy nemoci se vedle zobrazovacích metod uplatňuje vyšetření kognitivních evokovaných potenciálů (P3). EEG abnormalita může být významná pro odlišení spongiformní encefalopatie (nemoc Creutzfeldt-Jacobova). Abnormality jsou časté i v dalších elektrofyziologických vyšetřeních, **pro praxi však nemají velký význam.**

*Biochemická vyšetření* mají zásadní význam pro odlišení Wilsonovy nemoci (volná a vázaná Cu v séru, vylučování Cu v moči za 24 hodin, penicilaminový test, ceruloplasmin v séru), hypotyreózy (T3, T4, TSH) a hypoparathyreózy (parathormon a Ca v séru, vylučování Ca v moči/24 hodin). Oční vyšetření štěrbínovou lampou se provádí pro diagnostiku Wilsonovy choroby (Kayser-Fleischerův prsteneček).

Důležitá a v počátečních stádiích často obtížná je diferenciální diagnostika Parkinsonovy choroby proti onemocněním ze skupiny Parkinson plus. Lze vyšetřit časné poruchy *vegetativní inervace* hladkého svalstva pomocí EMG z análního sfinkteru a provádějí se testy na ortostatickou hypotenzi, např. Schellongův a tilt-table test (měření tlaku a tepové frekvence v různých polohách pomocí sklápěcí desky, na kterou je pacient upoután) a měření variability R-R intervalu. Přítomnost těžkých vegetativní poruch je častá u MSA.

Relativně nejspolehlivější metoda však vychází z faktu, že asi 80 % nemocných ze skupiny Parkinson plus nereaguje pozitivně na dopaminergní terapii, anebo reagují pouze přechodně, v počátcích onemocnění. Odečítáme proto klinickou odpověď na tabletu L-dopa preparátu (L-dopa test), dlouhodobou odpověď na L-dopa a event. i na jednorázové

s.c. podaný apomorfin (apomorfinový test), tedy na preparáty, které jsou účinné u Parkinsonovy nemoci (viz též dg PN výše v textu).

## 6. Parkinsonova nemoc: terapie hybných symptomů

Přehled současné terapie PN je uveden v tabulce 7.

### 6.1 L-dopa

Doposud zlatým standardem a neúčinnějším lékem PN je **levodopa (L-dopa)**, mo-

hutný agonista D1 a D2 receptorů s poměrně krátkým poločasem rozpadu (1–3 hodiny). Nejvyšší hladina nastupuje kolem 90 minut po podání. Absorbce probíhá v tenkém střevě a je ovlivněna mnoha faktory: pH žaludku, žaludečním vyprazdňováním, aktivním transportem z tenkého střeva do krve a transportem přes hematoencefalickou bariéru (HEB) do CNS. Na obou bariérách existuje kompetice mezi aminokyselinami v potravě a L-dopa o přenašečové systémy. Inhibitory dekarboxylázy (karbidopa nebo benserazid) jsou součástí všech L-dopa

**Tabulka 7.** Současná terapie Parkinsonovy nemoci (PN)

<b>A. Působící na dopaminergní systém</b>
1. prekurzor dopaminu (DA): L-dopa
2. agonisté dopaminových receptorů (DA agonisté)
3. léky inhibující odbourávání DA:
3.1. inhibitory MAO
3.2. inhibitory COMT
<b>B. Působící na cholinergní systém</b>
anticholinergika
<b>C. Působící na excitační aminokyseliny</b>
amantadin
<b>D. Chirurgická terapie</b>
1. lezionální
2. stimulační – t.č. hlavně oboustranná <i>chronická stimulace ncl. subthalamicus</i>
3. transplantační
<b>E. Komplementární postupy</b>
rehabilitace
<b>F. Léčba nemotorických symptomů PN</b>
léčba poruch vegetativního systému, spánku, senzitivních příznaků, psychiatrických symptomů a syndromů atd.
<b>G. Neuroprotektce?</b>
zatím ve stadiu výzkumu, u pacientů s PN nebyla prokázána

preparátů. Brání rozkladu L-dopa již na periférii, umožňují tím snížit celkovou dávku podávané L-dopa a výrazně ovlivnit nežádoucí periferní účinky. Hodně L-dopa je však nadále aktivní ve střevě a v cévách a může způsobovat např. nevolnost, zvracení, bolesti břicha, bušení srdce, sucho v ústech. Z dalších nežádoucích účinků L-dopa: benigní arytmie, většinou supraventrikulární extrasystoly, nevyžadují změnu terapie, stejně jako mírné zvýšení hladin jaterních enzymů a urey. V případě přetrvávajících vedlejších účinků L-dopa (hlavně potíže GIT) můžeme nasadit L-dopa v kombinaci s domperidonem (Motilium) – potentním antagonistou periferních dopaminových receptorů, který neprechází přes HEB (Rektorová, 2001; Rektorová a Rektor, 2003; Rektorová, 2007).

**Strategie podávání:** L-dopa obvykle není prvním lékem, kterým se zahajuje léčení PN (viz tabulka 9: Algoritmus léčby PN). Podáváme ji poté, co prvně nasazené léky nejsou dostatečně účinné nebo v případě, že kognitivní deficit či přítomnost jiných psychiatrických komplikací neumožňuje nasazení zejm. agonisty dopaminových receptorů v úvodu. Začínáme dávkou  $3 \times 62,5$  mg, postupně zvyšujeme, dle potřeby rozdělujeme L-dopa do více menších denních dávek, při snižování délky účinku jednotlivých dávek („wearing off“) přidáváme inhibitory COMT (Stalevo® [L-dopa + entacapon v jedné tabletě] nebo kombinace L-dopa + Comtan® nebo L-dopa + Tasmar® [lék druhé volby], viz níže v textu), dávky L-dopa dle potřeby zvyšujeme (do obvyklé denní dávky 750–1 500 mg), záleží samozřejmě též na hmotnosti pacienta. Jednotlivé dávky nemusí být nutně stejně vysoké, ale upravujeme je podle potřeby. Standardní L-dopa lze kom-

binovat s preparáty s prodlouženým účinkem (zejm. užívání na noc), i s disperzibilní L-dopa s rychlým nástupem účinku [Madopar® 62,5 mg tbl sol] především v ranních hodinách. Platí, že léčba PN nesmí být schematická, ale zcela individuální, přizpůsobena potřebám jednotlivého pacienta. Pro jemné vyladění optima užíváme výraz „titrování léčby“. V pozdním stadiu nemoci u pacientů s těžkými fluktuacemi a dyskinezemi lze v současnosti použít i přípravky L-dopa určený k intraejunálnímu kontinuálnímu podávání (Duodopa®) pumpou (Horstink, 2006b). Vhodné je kontinuální podávání L-dopa zejména u pacientů v pozdním stadiu PN, kteří nespĺňují kritéria pro zařazení mezi kandidáty chirurgie PN (věk, anamnéza halucinací/bludů, deprese, kognitivní deficit). Léčba je schválena a plně hrazena pouze v centrech zabývajících se léčbou PN.

Prvních 3–5 let léčby pacient prožívá tzv. „honey moon“ (líbáanky) s L-dopa. Postupně s progresí choroby je nutné léčbu stále zvyšovat. Přesné dávkování a časná kombinace s jinými preparáty omezují nežádoucí účinky, zejména rozvoj pozdních hybných komplikací: tyto jsou přítomny po 5 letech léčby u více než 50 % pacientů! Jednoznačně lze oddálit nástup dyskinezí nasazením agonistů dopaminových receptorů v úvodu léčby (viz též níže v textu a tabulka 9: Algoritmus léčby PN). Po 5 letech ovšem zůstává na monoterapii DA agonistou méně než 20 % nemocných (Horstink, 2006a). V pozdním stadiu nemoci se objevuje výrazná posturální instabilita (až u 75 % pacientů), někdy i s pády, náhlé zamrznutí na místě (freezing of gait) a porucha iniciace chůze nebo jiné činnosti (start hesitation, motor block), které neodpovídají nebo jen částečně odpovídají na

léčbu. Část pacientů trpí navíc psychiatrickými aj. nemotorickými symptomy (viz též níže v textu) (Rektorová, 2001; Rektorová a Rektor, 2003; Rektorová, 2007).

## 6.2 Agonisté dopaminových receptorů (DA agonisté)

Působí přímo na receptory D2, méně na další receptorové subtypy. V současnosti máme k dispozici preparáty, které se liší svým chemickým složením, působí selektivně na různé podskupiny DA receptorů a mají různě dlouhý poločas rozpadu. Z hlediska chemického složení je rozdělujeme na ergolinové deriváty (např. bromocriptin, lisurid, pergolid, DH-ergocryptin) a nonergolinové deriváty (např. pramipexol, ropinirol), které mají méně nežádoucích účinků (erytmelalgie, pleurální/retroperitoneální fibróza, fibrotické změny na srdečních chlopních). Souhrnně můžeme konstatovat, že DA agonisté jsou léky, jejichž účinnost je nižší než L-dopa, avšak v monoterapii oddalují nástup a tíži pozdních hybných komplikací a jsou-li podávány v kombinaci s L-dopa, snižují především celkovou délku „off“ stavů, zlepšují hybnost ve stavu „on“, ale snižují i frekvenci a tíži dyskinezi (pravděpodobně hlavně proto, že umožňují výrazně snížení celkové denní dávky L-dopa, ačkoliv přesný mechanismus tohoto účinku není znám). DA agonisté mají navíc oproti L-dopa další spíše teoretické výhody (působí většinou přímo na postsynaptické receptory ve striatu, v CNS se již dále nemetabolizují, nebyla u nich prokázána kompetice s bílkovinami potravy), „in vitro“ se prokazuje a studuje jejich neuroprotektivní efekt. Ten je ovšem skutečně teoretický, v klinice se jej zatím nepodařilo prokázat (ačkoliv v současnosti

je snaha prokázat neuroprotektivní efekt pomocí funkčních zobrazovacích technik (PET, SPECT)).

Pro praxi je dobré vědět, že při nasazování musíme provést titraci daným přípravkem, která trvá zpravidla 4–8 týdnů. Snížení efektu jednoho agonisty nesnižuje pravděpodobnost dobrého účinku jiného DA agonisty, je třeba zkusit jednotlivé preparáty vystřídat. Toto můžeme provést ze dne na den (tzv. „overnight switch“), zachováme-li obdobné dávkování (Horstink, 2006a; Horstink, 2006b; Rektorová, 2001; Rektorová, 2005). Empiricky zjištěný tzv. „L-dopa ekvivalent“ u nás nejčastěji používaných DA agonistů je: 100 mg L-dopa = 1 mg pergolidu = 0,7 mg pramipexolu = 5 mg ropinirolu (Horstink, 2006a).

Je třeba mít na paměti **nežádoucí účinky** DA agonistů, zejména nauzeu, zvracení, ortostatickou hypotenzi, halucinace (tyto jsou častější u pacientů léčených DA agonistou v monoterapii ve srovnání s pacienty na monoterapii L-dopa), delirantní stavy, vzácněji dyskineze (především v počátku léčby, ještě před snížením celkové denní dávky levodopy), perimaleolární edém. Riziková je především skupina pacientů starších 65 let (ačkoliv bylo prokázáno, že téměř polovina pacientů starších 85 let může léčbu agonisty dobře tolerovat a profitovat z ní), více jsou ohroženi (zejména deliriem a halucinacemi/psychotickou poruchou) pacienti s kognitivním deficitem (Rektorová a Rektor, 2003; Rektorová 2001, 2005, 2006, 2007). Vyšší dávky nejen DA agonistů, ale dopaminergní terapie obecně (i L-dopa) mohou způsobovat zvýšenou denní spavost (excessive daytime sleepiness, EDS), pravděpodobně hlavně zhoršením poruchy REM spánku v noci. Na rozvoji EDS se ale prav-

děpodobně podílejí jak medikace, tak i vlastní progresse onemocnění (podobně jako v případě pozdních hybných komplikací) (Horstink, 2006a, 2006b; Rektorová, 2007).

Relativně nedávno popsáným nežádoucím účinkem dopaminomimetické terapie obecně a pravděpodobně častěji v důsledku užívání DA agonistů je tzv. **syndrom poruchy dopaminové regulace (DDS: „dopamine dysregulation syndrome“, v literatuře také pod názvem „hedonistic homeostatic dysregulation“)**. Jedná se o poruchu chování charakterizovanou kompulzivním nadužíváním dopaminergní medikace, která má rysy závislosti na psychostimulanciích (Giovannoni, 2000). Pacienti užívají vysoké dávky dopaminergní medikace (vyšší, než je potřeba pro ovlivnění motorických symptomů PN), a to navzdory přítomnosti často těžkých dyskinezí a navzdory interferenci s pracovními a sociálními aktivitami. Léčba může vyvolat poruchy nálady charakteru hypománie až manické psychózy. Naopak snížení či vysazení medikace vede ke zhoršení psychickému i fyzickému (podobá se somatickému odvykacímu stavu). Prevalence poruchy činí 3–4% všech léčených pacientů s PN. Poruchou častěji trpí mladí muži, dalšími rizikovými faktory jsou časný počátek onemocnění, genetická predispozice, anamnéza abúzu léků, vyšší dávka dopaminergní medikace a depresivní symptomatika. Léčba je obtížná, často nutno použít atypická antipsychotika. Bývají přítomny (současně s DDS nebo samostatně) i jiné **projevy kompulzivního chování** („impulsive control disorder“), které se objevují především při užívání vyšších dávek DA agonistů: zejména hypersexualita, patologická „žravost“, patologické hráčství či nakupování (průměrná prevalence 4%). Tyto

posledně jmenované symptomy většinou reagují na snížení dávky DA agonisty, dle kazuistických sdělení by mohla mít příznivý efekt i chirurgie PN (chronická stimulace subtalamického jádra) (Giovannoni, 2000; Rektorová, 2007). Jako další porucha chování se může objevit tzv. **„punding“** (udávaná prevalence dle studií až 14%), tj. zvýšená stereotypní psychomotorická aktivita, která nevede k žádnému specifickému cíli, subjekt je činností fascinován. Poprvé byl tento syndrom popsán u nemocných se závislostí na kokainu a amfetaminu. Na rozdíl od obsesivní kompulzivní poruchy nemocný nepocituje úlevu při provádění aktivity, pouze se objevuje anxieta, je-li nemocný nucen činnost náhle přerušit. Jedná se např. o neustálé přerovnávání věcí v poličce, rovnání bot v botníku atd. Aktivita trvá i několik hodin denně. Zdá se, že přítomnost této poruchy chování koreluje též s kognitivním deficitem u pacientů s PN. Podobné poruchy chování (aberantní motorické projevy) se často vyskytují i u pacientů s Alzheimerovou nemocí a jinými typy demence (Giovannoni, 2000; Rektorová, 2007).

#### **Obecně se DA agonisté nasazují ve třech různých situacích:**

- jako první lék u „de novo“ pacientů (především u mladých pacientů, u kterých je vyšší riziko časného vzniku dyskinezí, ale i u starších pacientů bez přítomnosti výrazného kognitivního deficitu). Při této strategii léčby byla prokázána prevence a oddálení vzniku pozdních hybných komplikací charakteru dyskinezí
- při nedostatečnosti stávající dávky L-dopa, při „wearing off“ v časném stadiu onemocnění (namísto zvýšení denní dávky L-dopa)

- k vlastní terapii hybných komplikací při dlouhodobé léčbě L-dopa v pozdní fázi onemocnění.

Výhodnější pro terapeutické použití jsou DA agonisté, které mají delší poločas rozpadu. Zatímco apomorfin (50–90 min) a lisurid (3 hod) patří mezi preparáty s krátkým poločasem, pergolid, cabergolin, ropinirol, pramipexol, DH-ergocryptin patří mezi léky s dlouhým poločasem rozpadu (řádově od 6–72 hodin). Výhodou apomorfinu a lisuridu je jejich rozpustnost ve vodě, dají se tedy aplikovat s.c. formou autoinjektoru a pump – viz též níže (Horstink, 2006a, b; Kaňovský, 2002).

V ČR jsou v současnosti používány zejm. ropinirol (Requip®) (terapeutická dávka 6–24 mg denně) a pramipexol (Mirapexin®) (terapeutická dávka 1,05–2,8 mg/den). Jedná se o non-ergolinové preparáty s delším poločasem účinku, mají nižší riziko vzniku fibrotických komplikací ve srovnání s ergolinovými přípravky a lze je proto považovat za léky první volby k perorálnímu užívání. Oba přípravky se užívají 3 × denně, ropinirol je nyní možno podávat i v retardované formě 1 × denně (Modutab®).

Nová je možnost aplikace DA agonisty transdermálně 2 × denně ve formě náplasti, v ČR je již registrován rotigotine (Neupro®), avšak jeho vysoká cena a doplatek zatím brání jeho většímu rozšíření.

Apomorfin (Apo-Go®) a lisurid (Lisparin®) mají mezi DA agonisty zvláštní postavení vzhledem k možnosti subkutánní aplikace. Používají se ve formě s.c. autoinjektoru (podobného jako např. při aplikaci inzulínu s.c.) při těžkých off stavech a on-off fluktuacích, nereaguje-li pacient dostateč-

ně na perorální léčbu, nebo s velkým úspěchem ve formě kontinuální pumpy. Indikací jsou těžké pozdní hybné komplikace léčby L-dopa, ať již fluktuace či dyskineze, nebo často kombinace obou, které se nepodařilo zvládnout jinak, a to zejména u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro chirurgickou léčbu PN (viz tabulky 4 a 5). Jedná se hlavně o starší pacienty (věk nad 70 let), pacienty s anamnézou halucinací a s kognitivní poruchou, která již kontraindikuje zařazení pacienta do DBS programu, viz níže. Důležité je nasazení Motilia® (domperidonu) minimálně týden před zavedením pumpy, jako prevence periferních nežádoucích účinků, především nauzey a vomitu. Účinná látka je z pumpy kontinuálně uvolňována v nepatrném množství po 12 hodin (v bdělém stavu) či 24 hodin denně (méně často) a udržuje se tak vyrovnaná hladina DA agonisty na periférii a v CNS. Apomorfin není v ČR registrován, je možné ho použít (nutný přímý dovoz) v rámci Specifického léčebného programu MZČR. Lisurid rovněž není v ČR registrován, byl k dispozici pouze přechodně v rámci dvojité slepé studie.

### 6.3 Inhibitory monoaminoxydázy (iMAO–B)

Z inhibitorů MAO dosáhl v minulosti velké popularity ireverzibilní inhibitor monoaminoxidázy typu B *selegilin (deprenyl)*. Působí zejména tím, že inhibicí odbourávání DA zvyšuje jeho hladinu. Současně brzdí zpětné vychytávání DA ze synaptické štěrbin do presynaptického zakončení. Má určitý velmi mírný antiparkinsonský efekt a signifikantně oddaluje dobu, kdy je nutné nasadit L-dopa (minimálně o 6 měsíců). Podává se obvykle v dávce 5 mg/den. Jeho nevýhodou je, že nesmí být podáván současně s inhibitory

MAO-A (cave RIMA – antidepresivum moclobemid), neměl by být kombinován ani s SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) antidepresivy, obě skutečnosti spolu s velmi mírným účinkem značně omezují jeho podávání. Byl vážným kandidátem na lék s neuroprotektivní funkcí, která však nebyla prokázána (Horstink, 2006 a, b; Rektorová a Rektor, 2003).

Nověji se na trhu objevil **rasagilin: N-propargyl-R-aminoindan mesylát**, selektivní ireverzibilní inhibitor MAO-B druhé generace se silnějším účinkem Azilect®. Dle dvojité slepých studií má symptomatický účinek v monoterapii a snižuje celkovou denní dobu v „off“ stavu a hybné symptomy PN při současném užívání s L-dopa, srovnatelně s inhibitory COMT (viz níže v textu). Rasagilin není na rozdíl od selegilinu metabolizován na amfetamin a nemá sympatomimetické účinky (Horstink, 2006 a, b).

## 6.4 Inhibitory COMT

Další možný přístup v léčbě PN představuje inhibitor COMT, který není účinný v monoterapii, ale prodlužuje efekt L-dopa a zvyšuje její biologickou dostupnost. Inhibitory COMT (iCOMT) brzdí jednu z cest odbourávání L-dopa a brání vzniku 3-OMD, tedy látky, která vzniká při rozkládání L-dopa za přítomnosti inhibitoru dekarboxylázy a snad má škodlivé účinky. Lékem první volby je entacapon. Lze jej nasadit již v době prvních fluktuací a wearing off, podává se s každou dávkou L-dopa (Comtan®) anebo v jedné tabletě spolu s L-dopa a inhibitorem dekarboxylázy (Stalevo®). Tolcapone (Tasmar®) je dalším z přípravků iCOMT, byl na čas stažen ve většině zemí EU z trhu pro možnou hepatotoxicitu. Nyní ho lze použít jako lék druhé volby, ovšem v průběhu léčby je třeba velmi pečlivě monito-

rovat jaterní testy v séru (AST, ALT). Dávkování tolcaponu je 3 × 1 tbl. denně. Nečastější nežádoucí účinky iCOMT jsou nauzea, závratě, průjemy a oranžově zbarvená moč (benigní nežádoucí efekt). V současnosti je léčba iCOMT indikována u pacientů s (již časnými) hybnými komplikacemi, výhodou je, že lze nasazovat i u pacientů starších a s kognitivním deficitem, nasazení umožňuje signifikantní snížení doby v „off“ hybném stavu a snížení celkové denní dávky L-dopa. Je možné, že v budoucnu budeme podávat inhibitor COMT spolu s inhibitorem dekarboxylázy a s L-dopa hned v úvodu terapie PN (přípravek Stalevo®), dvojité slepé studie u de-novo pacientů s PN již probíhají (Horstink, 2006 a, b; Rektorová a Rektor, 2003; Rektorová 2001).

## 6.5 Anticholinergika

Vyrovňávají nerovnováhu mezi neurotransmitery v bazálních gangliích (převahu acetylcholinergní inervace nad insuficientní dopaminergní aktivitou). Jejich antiparkinsonský efekt ve srovnání s L-dopa není velký, zlepšují parkinsonismus asi o 20 %, a zdá se, že tremor více než rigiditu a akinezi (tento fakt je spíše empirický, nebyl provedenými studiemi jednoznačně prokázán). Jako antagonisté muskarinových receptorů mají nežádoucí účinky: sucho v ústech, rozmazané vidění, zácpu, retenci moče, poruchy paměti a exekutivních funkcí, mohou provokovat amenní stavy, delirium, dezorientaci, halucinace, agitovanost. Jsou kontraindikována u starších pacientů a u pacientů s deteriorací kognitivních funkcí. Podle většiny autorů nejsou indikovány jako první lék, anebo jako adjuvans tam, kde lze dosáhnout zlepšení dopaminergní terapií a/nebo chirurgickou léč-

bou PN u indikovaných pacientů (Burn, 2003; Horstink, 2006 a, b; Rektorová, 2001).

## 6.6 Léky působící na excitační aminokyseliny

**Amantadin** je zatím jediným běžně užívaným lékem této skupiny, který je nepochybně účinný u parkinsonské symptomatiky. Je k dispozici v perorální a v infuzní formě jako amantadin hydrochlorid a sulfát. Mechanismus účinku není přesně znám, zřejmě působí na více úrovních (např. jako antagonist NMDA receptorů, inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a dopaminu, má mírný anticholinergní účinek atd.). Působí na rigiditu a akinezi více než na třes, není však tak účinný jako L-dopa. Nežádoucí účinky jsou podobné jako u anticholinergik, i když nebyvají tak závažné, dále insomnie, perimaleolární edém, livedo reticularis. Indikován je u de-novo pacientů (oddálení nasazení L-dopa o cca 6–12 měsíců), v kombinaci s L-dopa (potenciace účinku L-dopa, zmírnění fluktuací a dyskinezi) a v infuzní formě za hospitalizace v pozdním stadiu nemoci k léčbě fluktuací a dyskinezi a snížené odpovídavosti na L-dopa (umožní výrazné snížení L-dopa během infuzní kúry: tzv. „drug holiday“) (Horstink, 2006 a, b; Rektorová, 2001; Rektorová a Rektor, 2003; Růžička, 2000).

## 6.7 Chirurgie PN

Z možných chirurgických intervencí je v současné době metodou volby hluboká mozková stimulace (deep brain stimulation; DBS). Jedná se o funkční neurochirurgický výkon, který ovlivňuje základní příznaky PN a motorické pozdní hybné komplikace vyvolané farmakoterapií. K indikaci této léčby přistupujeme při výrazném funkčním

omezení pacienta a při vyčerpání možností medikamentózní terapie.

Hlavními cílovými oblastmi DBS jsou ventrální intermediární jádra talamu (VIM) pro ovlivnění třesu a *především subtalamické jádro (STN)* pro ovlivnění příznaků PN. Výhodou je i možnost významného snížení antiparkinsonské medikace. Další strukturou, která je častým cílem DBS u pacientů s PN, je globus pallidum internus (GPI). Motorický efekt stimulace dlouhodobě přetrvává, avšak chirurgie PN je opět „pouze“ symptomatickou léčbou, která nezastavuje progresi vlastního neurodegenerativního onemocnění mozku. Tato léčba tedy neovlivňuje možný rozvoj neuropsychiatrické symptomatiky včetně demence (Lang, 2002; Rektor a Baláz, 2004), naopak přítomnost těchto symptomů je kontraindikací zařazení pacienta do chirurgického programu (viz tabulka 9). Chirurgická léčba může vzácně indukovat neuropsychiatrické komplikace i u osob bez předchozí anamnézy těchto symptomů (Lang, 2002; viz též neuropsychiatrické symptomy PN výše v textu). Chirurgie PN také neovlivňuje nebo jen částečně působí na poruchu chůze charakteru zárazů (freezing of gait, start hesitation), nestabilitu a pády. Zcela recentně se zkouší oboustranná implantace pedunculopontinního jádra (PPN) pro zlepšení poruchy chůze, výsledky zatím krátkodobého sledování se jeví jako slibné.

## 7. Parkinsonova nemoc: terapie některých nemotorických symptomů Parkinsonovy nemoci

### 7.1 Léčba deprese u PN

Ačkoliv problematika deprese u PN je známa již delší dobu, v literatuře doposud chybí



**Tabulka 8.** Kandidáti DBS: oboustranná implantace subtalamického jádra (Rektor a Baláž, 2004)

PN s pozdními motorickými komplikacemi rezistentními na dostupnou medikaci (s výjimkou komplikací, které neodpovídají na dopaminergní terapii)

dobrá rezpozibilita na L-DOPA (pozitivní L-DOPA test – pokles UPDRS motorického skóre o 33 %)

nepřítomnost afektivní a/nebo kognitivní poruchy

věk do 70 let

normální nález na MR mozku

**Tabulka 9.** Vylučující kritéria pro DBS (Rektor a Baláž, 2004)

neodpovídavost na terapii L-DOPA

syndromy Parkinson plus (multisystémová atrofie, progresivní supranukleární paralýza), postsynaptická dopaminergní léze

závažné poruchy kognitivních funkcí, demence

přítomnost nekompenzované deprese, anamnéza/přítomnost halucinací a/nebo psychózy

dominující hybné symptomy PN, které nereagují na dopaminergní léčbu (poruchy chůze s četnými zarázy a instabilitou, porucha řeči)

přítomnost závažného somatického onemocnění

zdravotní stav vylučující provedení operace v celkové anestezii

hodnotné studie zabývající se problematikou a srovnáním účinku antidepressiv u osob s PN.

Obecně platí, že vlastní léčba deprese by měla zahrnovat biologickou a psychosociální terapii a doporučení režimových opatření (kaloricky vydatné stravy, pravidelného cvičení). Biologickou terapií akutní epizody máme na mysli léčbu antidepressivy. **Jako léčiva první linie jsou doporučována antidepressiva třídy SSRI** (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), neboť tato skupina léčiv je geriatrickou populací dobře tolerována, nehrozí u ní nebezpečí předávkování a má účinnost srovnatelnou s účinností TCA (tricyklická antidepressiva). Je třeba zdůraznit, že efekt léčby lze pozorovat zpravidla za cca 3 týdny od nasazení. Nedostává-li se odpověď po 4–6 týdnech, pak je vhodná změna antidepressiva.

V období počátku léčby se před nástupem účinku antidepressiv doporučuje kombinace s benzodiazepiny (clonazepam, lorazepam). Udržovací terapie antidepressivy slouží k dlouhodobé profylaxi rekurentní deprese a měla by trvat minimálně 6 měsíců. Dle stavu lze samozřejmě medikovat déle – více let i dlouhodobě. Lze použít i jiné lékové třídy: moclobemid (reverzibilní inhibitor MAO-A), nebo novější preparáty: např. venlafaxin, mirtazapin, nefazodon, reboxetine, bupropion (Horstink, 2006b; Rektorová, 2001; Rektorová, 2003; Rektorová a Rektor, 2003; Rektorová, 2005; Rektorová, 2007).

V případě farmakorezistentní deprese se pak uplatňuje elektrošoková léčba (tato může na přechodnou dobu zlepšit i vlastní hybné symptomy PN), v případě farmakorezistentní deprese bez

**Tabulka 10.** Léčebný postup u psychózy při PN (Rektorová a Baláž, 2004)**Ovlivnění spouštěcích faktorů (vždy v případě delirantních stavů!)**

- terapie infekce (plicní, močové, aj.)
- úprava parametrů vnitřního prostředí (ionty, voda)
- terapie poruch spánku

**Snížení polypragmzie**

- sedativa, anxiolytika, antidepressiva s antimuskarinovým účinkem

**Snížení dávek antiparkinsonik (v případě nutnosti monoterapie levodopou v nízké dávce)****Terapie atypickými antipsychotiky****Terapie inhibitory acetylcholinesterázy (iAChE, u pacientů s demencí)\***

\*V současnosti je pro dg demence při PN registrován pouze rivastigmin

psychotických symptomů lze nověji vyzkoušet i rTMS (repetitivní transkraniální magnetickou stimulaci). Atypické antipsychotikum má efekt především v případě deprese s psychotickými rysy, která je ovšem u PN poměrně vzácná. V poslední době se ukazuje, že i agonisté dopaminových receptorů, zejm. pramipexol a ropinirol, mají pozitivní efekt na depresivní symptomy u pacientů s PN (Horstink, 2006b; Rektorová, 2001; Rektorová, 2003; Rektorová, 2005; Rektorová, 2007).

**7.2 Léčba psychotických komplikací PN**

Psychóza je považována za jednu z nejobtížnější léčitelných komplikací PN. Postup léčby by měl být založen na důkladném posouzení všech faktorů, které působí na každého jednotlivého pacienta (viz tabulka 10) (Rektorová a Baláž, 2004; Rektorová, 2007).

Atypická antipsychotika mají vyšší afinitu k 5-HT<sub>2</sub> receptorům než k D-2 receptorům v porovnání s typickými preparáty a mají tak nižší potenci k navození extrapyramidových nežádoucích účinků. *Typická antipsychotika jsou u pacientů s PN kontraindikována!* Klozapin zůstává stále

jediným preparátem s potvrzenými příznivými účinky bez negativního působení na motoriku (v průměrné dávce 50 mg/den). Vyžaduje však přesné (zpočátku týdenní) monitorování krevního obrazu, neboť může velmi vzácně vyvolat jeho vážné poruchy (agranulocytózu) a je obecně méně dobře snášen pro další známé vedlejší účinky, jakými jsou například nauzea, ortostatická hypotenze, sedace a delirium. Proto je v klinické praxi preferovaným lékem volby většinou quetiapin (většinou v dáce 25–200 mg/den).

Chybění odpovědi na veškerá antipsychotika je vzácné a mělo by být léčeno buď elektrošokovou terapií nebo ještě drastičtějším snížením antiparkinsonské medikace. Další terapeutickou možností léčby psychózy u pacientů s PN je iAChE rivastimin (registrovaný a hrazený pojišťovnou pouze u pacientů s PN a demencí) (Burn, 2003; Rektorová a Baláž, 2004; Rektorová, 2007).

**7.3 Léčba demence u PN**

Zjistíme-li těžší kognitivní deficit/demenci u pacienta s PN, musíme v prvé řadě postupně vysadit léky s anticholinergním účinkem (biperiden,

benztropin, procyclidin, amantadin, tricyklická anti-depresiva). V případě nutnosti zvyšování dopaminergní medikace není indikována terapie agonisty dopaminových receptorů vzhledem k vyššímu riziku navození psychotických komplikací. Vznikne-li dopaminomimetická psychotická porucha, musíme postupně snižovat dávky až vysadit další antiparkinsonskou medikaci v následujícím pořadí: amantadin, selegilin a agonisty dopaminových receptorů. Není dostupná kauzální léčba, a proto hlavním cílem je oddálit deterioraci kognitivních funkcí a snížit rychlost jejího postupu, léčit behaviorální poruchy, depresi, anxieta a zlepšit provádění běžných denních aktivit. Z rozsáhlé literatury zabývající se léčbou Alzheimerovy nemoci vyplývá, že tato kritéria alespoň částečně splňuje **terapie inhibitory acetylcholinesterázy (iACHE)** (Cummings, 2004; Rektorová, 2002, 2003; Burn, 2003; Sheardová et al., 2007). Na našem trhu jsou k dispozici 3 preparáty z této třídy určené pro léčbu Alzheimerovy nemoci (AN): donepezil, rivastigmin a galantamin. V poslední době bylo provedeno několik otevřených studií s iACHE u pacientů s PND (Poewe, 2005; Burn, 2003; Rektorová, 2004). Jednalo se o otevřené studie, zahrnující vesměs malé počty pacientů. Aarsland a spolupracovníci (Aarsland, 2002) použili křížový design pro hodnocení efektu donepezilu v dávce 5–10 mg/den ve srovnání s placebem a referovali pozitivní efekt donepezilu, ovšem pouze u 14 pacientů s PND.

V roce 2000 multicentrická, placebem kontrolovaná studie jednoznačně potvrdila efekt rivastigminu v dávce do 12 mg/den na kognitivní a především behaviorální symptomy u pacientů s pravděpodobnou diagnózou DLB (McKeith, 2000) a v roce 2004 výsledky dvojité slepé studie Emreho a spolupracovníků (Emre, 2004) prokázaly účinnost rivastig-

minu na kognitivní funkce vč. exekutivních funkcí, na aktivity denního života a na behaviorální projevy demence u Parkinsonovy nemoci. Míra efektu rivastigminu u PND byla srovnatelná s efektem rivastigminu u Alzheimerovy nemoci. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nauzea, vomitus a třes. Na základě této studie byl rivastigmin registrován pro léčbu demence u PN.

## 8. Dopaminomimetika a kognitivní funkce

Z hlediska kognitivních funkcí a možných vyvolávajících faktorů kognitivní poruchy doposud zůstává kontroverzním tématem dlouhodobá terapie léky modulujícími dopaminergní systém. Ascendentní striato-prefrontální dopaminergní projekce pravděpodobně hraje důležitou roli v rozvoji kognitivní poruchy (Owen, 1995), jak například dokládá i studie s použitím pozitronové emisní tomografie (PET) (Burn, 2003). Tato studie prokazuje korelaci mezi sníženým vychytáváním F-dopa v nucleus caudatus a frontálním kortexu a výkonem v neurokognitivních testech hodnotících verbální fluenci, pracovní paměť a pozornost. Zatímco výkon v některých testech hodnotících exekutivní funkce a pracovní paměť se zlepšuje v souvislosti s dopaminergní medikací (Cooper, 1992; Girotti, 1986; Kulisevsky, 2000; Lange, 1992), jiné studie tento pozitivní efekt dopaminergní medikace neprokazují. Podle některých autorů zůstávají kognitivní funkce nezměněny (Growdon, 1998; Taylor, 1987) nebo se dokonce popisuje i zhoršení kognitivního výkonu po dopaminergní terapii (Gotham, 1988; Kulisevsky, 1996; Nieoullon, 2002; Poewe, 1991). Ze studií s použitím funkční magnetické rezonance vyplývá, že pacienti s PN v časném sta-

diu onemocnění aktivují při jinak bezchybném provádění kognitivní úlohy rozsáhlejší oblasti prefrontálního kortexu než zdravé věkově vázané kontroly. Tato pravděpodobně kompenzatorně zvýšená aktivace se upravuje po zahájení dopaminergní medikace (Mattay, 2002). Podle Kulisevkyho může souviset efekt dopaminergní léčby se stadiem onemocnění: zatímco L-dopa a agonista dopaminergních receptorů navodil zlepšení kognitivních funkcí u „de novo“ doposud neléčených pacientů s PN, u pacientů s fluktuacemi hybného stavu v rámci pokorčilé PN byla dopaminergní medikace spojena se zhoršením kognitivního výkonu (Kulisevsky, 1996; 2000). Pro tuto hypotézu nesvědčí ovšem práce Taylor a kol. (Taylor, 1987), kteří naopak popisovali srovnatelný kognitivní výkon u pacientů s fluktuacemi a dyskinezemi, u doposud neléčených pacientů či pacientů s dobrou odpovědí na dopaminergní medikaci.

V naší randomizované, prospektivní, multicentrické studii (Rektorová, 2005) jsme se zaměřili na porovnání profilu kognitivní funkcí u pacientů s PN a probíhající depresivní epizodou před a 8 měsíců po nasazení agonistů dopaminových receptorů (pramipexolu a pergolidu) ke stávající léčbě preparáty L-dopa. Jednalo se o skupinu 41 nedementních pacientů v pokročilém stadiu PN s přítomností fluktuací a dyskinezí, kteří by-

li opakovaně vyšetřeni baterií kognitivních testů hodnotících paměť a exekutivní funkce (použité testy: Trail Making Test, Stroopův test a některé vybrané subtesty z Wechslerovy inteligenční škály [Wechsler Adult Intelligence Scale-revised; WAIS-R]). Naše práce nepotvrdila vliv dlouhodobé terapie agonisty dopaminových receptorů pramipexolem nebo pergolidem na kognitivní funkce u pacientů s pokročilou PN bez kognitivního deficitu, zatímco v obou skupinách pacientů (užívajících pramipexol nebo pergolid) došlo ke zlepšení hybných funkcí, pozdních hybných komplikací a v případech pramipexolu i k pozitivnímu ovlivnění deprese.

Jelikož různé oblasti prefrontálního kortexu jsou různou měrou aktivovány různými úlohami, lze si představit, že pouze při provádění určitých kognitivních úloh se na aktuálním výkonu pacienta negativně projeví hypotetický fenomén tzv. „overstimulation“, tj. patologicky zvýšené dopaminergní stimulace v určitých oblastech prefrontálního kortexu (Gotham, 1988; Kulisevsky 1996). Zajdeme-li ještě dále, můžeme hypotetizovat i o vznikající dysbalanci mezi dopaminem a acetylcholinem v určitých oblastech mozkové kůry. Zda jsou tyto hypotézy správné nebo ne, bude ještě nutno v budoucnu ověřit.

## 9. Parkinsonova nemoc: algoritmus léčby

### Tabulka 11. Algoritmus léčby PN

#### Zahájení medikamentózní terapie pro hybné symptomy PN

**DA agonisté (agonisté dopaminových receptorů), rasagilin, selegilin, amantadin** – především u pacientů mladších 70 let a bez kognitivního deficitu. Zahájení **levodopou** méně obvyklé, v monoterapii vhodné u starších pacientů, obzvláště, je-li přítomen kognitivní deficit. (Zahájení anticholinergiky se obecně nedoporučuje, přesto jsou v některých případech podávány mladým pacientům, zejm. s tremor – dominantní formou, bez známek kognitivního deficitu.)

**Tabulka 11.** – pokračování**Při nedostatečnosti zahajovací terapie**

k výše uvedené terapii přidáváme **levodopu** ve standardní formě, v nízké dávce, postupně zvyšujeme.

**Při vzniku motorických komplikací (fluktuace, dyskineze)**

■ **při vzniku „wearing off“** (zkracování délky účinku jednotlivých dávek) **a mírných fluktuací** lze modulovat vlastní terapii **levodopou** (tj. zvýšit frekvenci podávání standardní L-dopa, event. použít kombinovanou léčbu preparáty standardní, solubilní a retardované L-dopa). Doporučujeme však spíše včasnou kombinovanou terapii preparáty **L-dopa + inhibitoru COMT nebo L-dopa + DA agonisty, případně L-dopa + rasagilinu**

■ **při vzniku těžších fluktuací a/nebo dyskinezí: kombinovaná p. o. terapie L-dopa + DA agonista a/nebo inhibitoru COMT a/nebo amantadin (p. o. nebo formou infuzní kúry) a/nebo rasagilin, apomorfin s. c. bolusové autinjektorem nebo kontinuálně pumpou, L-dopa podávaná intrajejunálně (Duodopa®), chirurgická léčba** (v současnosti zejm. oboustranná chronická stimulace ncl. subthalamicus)

**Při vzniku psychotických komplikací**

Postupné vysazení anticholinergik a látek s anticholinergním působením obecně (např. tricyklických anti-depresiv), amantadinu, selegilinu, DA agonistů, inhibitorů COMT

Monoterapie levodopou a dle možností snížení její celkové denní dávky

Při neúspěchu: nasazení **atypických neuroleptik** v nízkých dávkách (klozapin, quetiapin)

Osvědčuje se i terapie inhibitory acetylcholinesterázy v případě psychotických komplikací u pacientů s demencí (iAChE, viz výsl. randomizované dvojité slepé studie s rivastigminem u pacientů s demencí (Emre, 2004).

*Práce podpořena*

*výzkumným záměrem MSM 0021622404.*

**Literatura**

1. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60: 387–392.
2. Aarsland D, Laake K, Larsen JP, et al. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 708–712.
3. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 492–496.
4. Aarsland D, Perry R, Brown A, et al. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol* 2005; 58: 773–776.
5. Bareš M. Bolest a jiné senzitivní příznaky Parkinsonovy nemoci. *Parkinson* 2001; 9: 15–16.
6. Bedard MA, Pillon B, Dubois B, et al. Acute and long-term administration of anticholinergics in Parkinson's disease: specific effects on the subcorticofrontal syndrome. *Brain Cogn* 1999; 40: 289–313.
7. Bedard PJ, Blanchet PJ, Levesque D, et al. Pathophysiology of L-dopa-induced dyskinesias. *Mov Disord* 1999; 14(Suppl. 1): 4–8.
8. Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197–211.
9. Braak H, Rub U, Jansen Steur EN, et al. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 1404–1410.
10. Burn DJ, McKeith IG. Current treatment of dementia with Lewy bodies and dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18(Supl 6): 72–79.
11. Burn DJ, O'Brien JT. Use of functional imaging in parkinsonism and dementia. *Mov Disord* 2003; 18(Supl 6): 88–95.
12. Burn DJ. Beyond the iron mask: Towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 445–454.
13. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, et al. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a compar-

- son with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain* 2004; 127: 791–800.
14. Catafau AM and Tolosa E. Impact of dopamine transporter SPECT using 123I-Ioflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2004; 19: 1175–1182.
  15. Colosimo C, De Michele M. Motor fluctuations in Parkinson's disease: pathophysiology and treatment. *Eur J Neurol* 1999; 6: 1–21.
  16. Cools R, Swainson R, Owen AM, et al. Cognitive dysfunction in non-demented Parkinson's disease. In: Wolters ECh, Scheltens PH and Berendse HW (eds). *Mental Dysfunction in Parkinson's disease II*. Amsterdam: Academic Pharmaceutical Productions 1999, 142–164 p.
  17. Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, et al. Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. *Brain* 1992; 115: 1701–1725.
  18. Dubois B, Danze F, Pillon B, et al. Cholinergic dependent cognitive deficits in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987; 22: 26–30.
  19. Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol* 1997; 244: 2–8.
  20. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509–1518.
  21. Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, N. J.: Macmillan Healthcare Information, 1987: 153–164.
  22. Galvin JE, Pollack J, Morris JC. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology* 2006; 67: 1605–1611.
  23. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 423–428.
  24. Girotti F, Carella F, Grassi MP, et al. Motor and cognitive performances of Parkinsonian patients in the on and off phases of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 657–660.
  25. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Frontal cognitive function in patients with Parkinson's disease „on“ and „off“ levodopa. *Brain* 1988; 111: 299–321.
  26. Growdon JH, McDermott MP, Panisst M, et al. Levodopa improves motor function without impairing cognition in mild non-demented Parkinson's disease patients. *Neurology* 1998; 50: 1327–1331.
  27. Horská K, Rektorová I, Rektor I. Predictors of rapid progression in Parkinson's disease. *Focus on Parkinson's disease* 2002; 14: 7–9.
  28. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli I, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2006 a; 13: 1170–1185.
  29. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli I, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2006 b; 13: 1186–1202.
  30. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181–184.
  31. Janvin CC, Larsen JP, Salmon DP, et al. Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and dementia: comparison with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 337–342.
  32. Jellinger KA. What is new in degenerative dementia disorders? *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111/17: 682–704.
  33. Kanovsky P, Kubova D, Bares M, et al. L-DOPA Induced Dyskinesias and the Continuous Subcutaneous Infusions of Apomorphine – Results of a Two Years, Prospective Follow-Up. *Mov Disord* 2002; 17: 188–191.
  34. Kulisevsky J, Avila A, Barbanoi M, et al. Acute effects of levodopa on neuropsychological performance in stable and fluctuating Parkinson's disease patients at different levodopa plasma levels. *Brain* 1996; 119: 2121–2132.
  35. Kulisevsky J, García-Sánchez C, Berthier ML, et al. Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: A two-year follow-up study of previously untreated patients. *Mov Disord* 2000; 15: 613–626.
  36. Lang AE, Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's Disease: Patient Selection and Evaluation. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl. 3): 94–101.
  37. Lange KW, Robbins TW, Marsden CD, et al. L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology* 1992; 107: 394–404.
  38. Leenders KL, Salmon EP, Tyrrel P, et al. The nigrostriatal dopaminergic system assessed in vivo by positron emission tomography in healthy volunteers and patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1990; 47: 1290–1298.

39. Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 1983; 106: 257–270.
40. Mahieux F, Fenelon G, Flahault A, et al. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 178–183.
41. Marshall VL, Grosset DG. The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 1144–1145.
42. Mattay VS, Tessitore A, Callicott JH, et al. Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 51: 156–164.
43. McKeith IG, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356: 2031–2036.
44. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863–1872.
45. Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, et al. Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 224–229.
46. Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol* 2002; 67: 53–83.
47. Obeso JA, Linazasoro G, Gorospe A, et al. Complications associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. In *Beyond the Decade of the Brain, Vol. 2*, editors Olanow CW, Obeso JA, 1997 Wells Medical Limited, pp. 11–35.
48. O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, et al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2004; 61: 919–925.
49. Olanow WC, Schapira AHV, Roth T. Waking up to sleep episodes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 212–215.
50. Owen AM, Sahakian B, Hodges JR, et al. Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology* 1995; 9: 126–140.
51. Perry EK, Kilford L, Lees AJ, et al. Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. *Ann Neurol* 2003; 54: 235–238.
52. Piccirilli M, D'Alessandro P, Finali G, et al. Early frontal impairment as a predictor of dementia in Parkinson's disease [letter]. *Neurology* 1997; 48: 546–547.
53. Pirker W. Correlation of dopamine transporter imaging with parkinsonian motor handicap: how close is it? *Mov Disord* 2003; 18 (Suppl.7): S43–51.
54. Poewe W, Berger W, Benke TH, et al. High-speed memory scanning in Parkinson's disease: adverse effects of levodopa. *Ann Neurol* 1991; 29: 670–673.
55. Poewe W. Psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18 (Suppl. 16): 80–87.
56. Poewe W. Treatment of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Mov Disord* 2005; 20 (Suppl. 12): S77–S82.
57. Pohanka M, Kaňovský P, Pulkrábek J. Dopaminergic treatment and its influence on sexual dysfunctions in patients with Parkinson's disease [in Czech]. *Neurologie pro praxi* 2003; 1: 35–37.
58. Rektor I, Baláz M. Hluboká mozková stimulace u Parkinsonovy nemoci. In: Rektor I, et al. (ed.). *Parkinsonova nemoc: doporučené postupy diagnostiky a léčby II. Pozdní stadium*. Praha, Galen 2004, p: 29–87.
59. Rektorová I, Baláz M. Postup u psychotických komplikací Parkinsonovy nemoci. In: Rektor I, et al. (ed.). *Parkinsonova nemoc: doporučené postupy diagnostiky a léčby II. Pozdní stadium*. Praha, Galen 2004, p. 23–25.
60. Rektorova I, Rektor I, Bares M, et al. Cognitive performance in people with Parkinson's disease and mild or moderate depression: effects of dopamine agonists in an add-on to l-dopa therapy. *Eur J Neurol* 2005; 12: 9–15.
61. Rektorova I, Rektor I, Bares M, et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurol* 2003; 10: 399–406.
62. Rektorová I, Rektor I. Parkinsonský syndrom. In: Rektor I, Rektorová I et al. *Centrální poruchy hybnosti v praxi. Movement disorders*. Praha Triton 2003, p. 21–70.
63. Rektorova I, Srovnalova H, Kubikova R, et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with depressive symptoms and Tower of London task performance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 1580–1587.
64. Rektorova I. DaTSCAN for diagnosis. *EPNN Journal* 2007; 11: 14–15.
65. Rektorová I. Demence u Parkinsonovy nemoci a jiných extrapyramidových onemocnění. In: Růžička E et al. *Diferenciální diagnostika a léčba demencí. Příručka pro praxi*. Galén, 2003: 99–112.
66. Rektorová I. Demence. In: Rektor I, et al. *Centrální poruchy motoriky a demence. Adéla – grafické studio, Plzeň* 2003: 10–33.
67. Rektorová I. Farmakoterapie Parkinsonovy nemoci. *Farmakoterapie* 2007; 6: 61–617.
68. Rektorová I. Kognitivní a behaviorální poruchy u demence při Parkinsonově nemoci a u demence s Lewyho tělísky. *Neurol pro praxi* 2004; 1: 15–21.
69. Rektorová I. Léčba deprese u Parkinsonovy nemoci. *Boehringer Ingelheim*, 2005.

- 70.** Rektorova I. Parkinson's Disease. Pharmacy and Therapeutics. In: Hospital Prescriber Europe. Mike Meakin, ed., Campden Publishing Ltd, London, UK 2001, p. 65–67.
- 71.** Rektorová I. Parkinsonova nemoc – diagnostika a klinický obraz heterogenního onemocnění. Geront revue 2004; 2: 14–23.
- 72.** Rektorová I. Parkinsonova nemoc, antiparkinsonika a kognitivní funkce. Remedia 2005; 6: 528–533.
- 73.** Rektorová I. Psychiatrické symptomy Parkinsonovy nemoci: diagnostika a léčba. Neurol p praxi 2007; 8: 291–294.
- 74.** Rektorová I. Účinek donepezilu na demenci u Parkinsonovy nemoci a Alzheimerovy nemoci: Pilotní studie. Čes a slov Neurol a Neurochir 2004; 5: 359–363.
- 75.** Richard IH (2000). Depression in Parkinson's disease. Current Treatment Options in Neurology 2: 263–273.
- 76.** Roth J. Depresivní porucha v neurologii: úspěšnost diagnostiky a terapie. In: Anders A, Uhrová T, Roth J. Depresivní porucha v neurologické praxi. Galén Praha 2005, pp. 111–120.
- 77.** Ruzicka E, Streitová H, Jech R, et al. Amantadine infusion in treatment of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. J Neural Transm. 2000; 107: 1297–306.
- 78.** Růžička E, Roth J, Kaňovský P, et al (2000). Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy. Galén Praha.
- 79.** Sheardová K, Hort J, Rusina R, et al, i za Sekci kognitivní neurologie ČNS, ČLS JEP. Doporučené postupy pro léčbu Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí. Česka a Slov Neurol N 2007; 70/103: 589–597.
- 80.** Scherfler C, Seppi K, Donnemiller E, et al. Voxel-wise analysis of [123I]beta-CIT SPECT differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease. Brain. 2005; 128: 1605–1612.
- 81.** Scherfler C, Schwarz J, Antonini A, et al. Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of Parkinsonism. Mov Disord 2007; 9: 1229–1238.
- 82.** Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69: 289–290.
- 83.** Summerfield C, Junque C, Tolosa E, et al. Structural brain changes in Parkinson's disease with dementia. Arch Neurol 2005; 62: 281–285.
- 84.** Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Cognitive changes in relation to treatment response. Brain 1987; 110: 35–51.
- 85.** Vidailhet M, Bonnet AM, Agid Y, et al. The phenomenology of L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Mov Disord 1999; 14(Suppl. 1): 13–18.
- 86.** Wolters ECh, Francot CMJE. The Concept of mental dysfunctions in Parkinson's disease. In: Wolters ECh, Scheltens P and Berendse HW (eds): Mental Dysfunction in Parkinson's disease II. Academic Pharmaceutical Productions, 1999: 35–48.

---

**doc. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.**

1. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny  
Pekařská 53, 656 91 Brno  
irena.rektorova@fnusa.cz

---

Viac informácií nájdete na

[www.solen.sk](http://www.solen.sk)