

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Pokroky v diagnostice a léčbě Parkinsonovy choroby

HANA KOŽÁTKOVÁ

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Iveta Nejmanová, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2021

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucí mé bakalářské práce PharmDr. Ivetě Nejmanové, Ph.D za odborné vedení, pomoc a cenné připomínky při psaní bakalářské práce. Také bych ráda poděkovala všem mým blízkým za velkou podporu a trpělivost.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové, dne 6.5. 2021

Hana Koťátková

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Autor: Hana Košťátková

Vedoucí práce: PharmDr. Iveta Nejmanová, Ph.D.

Forma: Bakalářská práce

Studijní obor: Zdravotnická bioanalytika

Název práce: Pokroky v diagnostice a léčbě Parkinsonovy choroby

Cíl práce: Cílem je přehledně sepsat aktuální a vyvíjené diagnostické a léčebné postupy pro Parkinsonovu nemoc. Vyhledané a nashromážděné informace jsou analyzovány a shrnuty.

Hlavní poznatky: Tématem této bakalářské práce je Parkinsonova nemoc, zejména její diagnostika a terapie. Úvodní kapitoly pojednávají o parkinsonismu, epidemiologii a etiopatogenezi Parkinsonovy nemoci a jejím klinickém obrazu. Diagnostika a terapie zaujmají největší část textu. Klinická diagnostika se již nezaměřuje výhradně na motorické příznaky, ale zahrnuje i non-motorické příznaky. Budou se dále zmiňovat různá diagnostická kritéria, škály a testy, jenž se v současnosti využívají. Do této bakalářské práce je zařazena i kapitola o biomarkerech Parkinsonovy nemoci, neboť je zde velký potenciál. V kapitolách terapie jsou obsaženy informace o současných léčebných preparátech, jejich vývoji, neurochirurgické léčbě a potenciálních terapiích jako imunoterapie a genová terapie.

Závěr: Z pohledu klinické diagnostiky zmiňuji jako zásadní pokrok zavedení nového diagnostického kritéria MDS–PD v roce 2015. Neustálý vývoj v neurozobrazení přináší čím dál lepší radioligandy pro zobrazování dopaminergního systému metodou SPECT, a využití MRI k diferenciační diagnostice. Léčba Parkinsonovy nemoci se pomalu odpoutává od levodopy v prospěch agonistů dopaminu a také terapie hlubokou mozkovou stimulací.

Klíčová slova: diferenciační diagnostika, motorické příznaky, non-motorické příznaky, parkinsonský syndrom.

ABSTRACT

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Biological and Medical Sciences

Author: Hana Kořátková

Supervisor: PharmDr. Iveta Nejmanova, Ph.D.

Form: Bachelor thesis

Field of study: Medical Bioanalytics

Title: Advances in the diagnosis and treatment of Parkinson's diseases

The aim of the work: The aim is to clearly write current and developed diagnostic and treatment procedures for Parkinson's disease. The retrieved and collected information is analyzed and summarized.

Main goals: The topic of this bachelor thesis is Parkinson's disease, especially its diagnosis and therapy. The introductory chapters deal with Parkinsonism, the epidemiology and etiopathogenesis of Parkinson's diseases, as well as the clinical symptoms. Diagnosis and therapy occupy the largest part of this bachelor thesis. Clinical diagnostics no longer focuses only on motor symptoms, but also includes non-motor ones. Various diagnostic criteria, scales and tests that are currently used will be mentioned. This bachelor thesis also includes a chapter on biomarkers of Parkinson's disease, because there is great potential. The chapters about therapy mention current pharmacotherapies, their development, neurosurgical treatment and the effects of immunotherapy and gene therapy.

Conclusion: From the point of view of clinical diagnostics, I mention the introduction of a new diagnostic criterion MDS–PD in 2015 as a fundamental progress. The constant development in neuroimaging brings better and better radioligands for the imaging of the dopaminergic system by SPECT, and the use of MRI for differential diagnosis. The treatment of Parkinson's disease is gradually disengaging from levodopa in favor of dopamine agonists as well deep brain stimulation therapy.

Key words: differential diagnosis, motor features, non-motor features, parkinsonian syndrome

Obsah

1. ÚVOD	9
2. CÍL PRÁCE.....	10
3. PARKINSONSKÝ SYNDROM	11
4. Parkinsonova nemoc	13
4.1. Rozdělení PD	13
4.2. Epidemiologie	13
4.2.1. Rizikové faktory.....	14
4.2.2. Genetický faktor.....	14
4.2.2.1. Autosomálně dominantní formy PD	14
4.2.2.2. Autosomálně recesivní formy PD	15
4.2.2.3. Glukocerebrosidáza 1	15
4.3. Etiopatogeneze	15
4.3.1. Různé teorie patogeneze	16
4.4. Klinický obraz	17
4.4.1. Hlavní motorické příznaky	17
4.4.2. Non–motorické příznaky.....	18
4.4.2.1. Vegetativní dysfunkce	18
4.4.2.2. Psychické příznaky.....	19
4.5. Průběh onemocnění	20
5. Diagnostika PD.....	22
5.1. Klinická kritéria	22
5.1.2. Movement Disorder Society–Parkinson Disease (MDS–PD)	22
5.1.2.1. Krok I. Kritéria pro parkinsonismus.....	22
5.1.2.2. Krok II. Diagnostická kritéria pro PD	23
5.2. Škály hodnotící tíže motorických příznaků	23
5.2.1. Hoehnové a Yahra stupnice stádia PD (HY stupnice).....	23
5.2.2. MDS–Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS–UPDRS).....	24
5.2.3. Škála denních aktivit podle Schwaba a Englanda	28
5.2.4. Další hodnotící škály.....	29
5.3. Testování dopaminergní odpovědi	29
5.3.1. L–Dopa test	29

5.3.1.1. Jednorázový test u neléčeného pacienta.....	29
5.3.1.2. Nasazení dopaminergní léčby	30
5.3.1.3. L–Dopa test u pacienta s nejasnou reakcí na dopaminergní léčbu	30
5.3.2. Apomorfinový test	30
5.3.3. Chyby při ověřování dopaminergní odpovědi.....	30
5.4. Omyly v diagnostice PD	31
5.5. Diferenční diagnostika PS	31
5.5.1. Multisystémová atrofie.....	31
5.5.2. Progresivní supranukleární paralýza.....	32
5.5.3. Esenciální třes	33
5.5.4. Demence s Lewyho tělísky	33
5.5.5. Vaskulární PS.....	34
5.6. Neurozobrazovací techniky	34
5.6.1. MRI	34
5.6.2. Zobrazení dopaminergního systému	34
5.6.2.1. Presynaptická část dopaminergního systému.....	35
5.6.2.1.1. Postup presynaptického vyšetření	35
5.6.2.1.2. Nálezy presynaptického vyšetření u různých nemocí	35
5.6.2.2. Postsynaptická část dopaminergního systému	36
5.6.2.2.1. Technika, hodnocení a nálezy postsynaptického vyšetření u různých nemocí	36
5.6.2.3. PET a SPECT	36
5.6.3. Transkraniální sonografie	37
5.6.4. Optická koherentní tomografie	38
5.6.5. Zobrazování patologických cílů in–vivo	38
6. Biomarkery PD.....	39
6.1. Potenciální PD biomarkery v CSF.....	39
6.1.1. Alfa–synuklein.....	39
6.1.2. Klasické biomarkery Alzheimerovy choroby.....	40
6.1.3. Zánětlivé a imunologické markery.....	40
6.1.4. DJ–1.....	41

6.1.5. Gliální fibrilární acidický protein, neurosin a neurotrofický faktor odvozený od mozku.....	41
6.1.6. Hladiny potenciálních biomarkerů u progresu PD.....	42
6.1.7. Laboratorní metody pro CSF vzorky	42
6.2. Potenciální PD biomarkery v krvi.....	43
6.2.1. Lehké řetězce neurofilament.....	43
6.2.2. Proteinové biomarkery	43
6.2.3. Koenzym Q10	44
6.2.4. Homocystein	44
6.2.5. Kyselina močová.....	44
7. Terapie PD	45
7.1. Farmakoterapie	45
7.1.1. Symptomatická léčba.....	45
7.1.1.1. Substituční léčba	45
7.1.1.2. Kompenzační léčba.....	47
7.1.2. Adjuvantní léčba	48
7.1.2.1. Antidepresiva	48
7.1.2.2. Atypická neuroleptika	49
7.1.2.3. Léčba demence u PD	49
7.2. Neurochirurgická léčba.....	50
7.2.1. Hluboká mozková stimulace	50
7.2.2. Zaměřený ultrazvuk vedený pomocí MRI	51
7.3. Imunoterapie	51
7.4. Obnova dopaminergních deficitů, genová terapie.....	51
7.5. Nedopaminergní neurotransmiterové systémy	52
7.6. Rehabilitace a funkční reedukce.....	52
8. Závěr	53
9. Seznam obrázků	54
10. Seznam tabulek	54
11. Seznam zkratk.....	55
12. Použitá literatura.....	57

1. ÚVOD

Parkinsonova nemoc je druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění charakteristické pro svoji selektivní degeneraci dopaminergních nervů. Následný nedostatek dopaminu vede k poruše pohybu, psychiky a vegetativního systému. Bradykineze, rigidita a klidový třes jsou hlavními příznaky Parkinsonovy nemoci. Tyto a jím podobné příznaky mají i jiná onemocnění a je třeba je pomocí diferenciální diagnostiky od sebe rozeznat. Diagnostika Parkinsonovy nemoci se opírá hlavně o klinická kritéria a odpovědi na dopaminergní podměty. Farmakoterapie PD se zaměřuje na zlepšování kvality života, nikoli na vyléčení Parkinsonovy nemoci. Nadále je zde velmi zastoupena terapie levodopou. Další vhodné preparáty jsou agonisté dopaminu, inhibitory katechol-O-metyltransferázy a monaminoxidázy B, anticholinergika a další léčiva v adjuvantní léčbě. Neuroterapii zde zastupuje hluboká mozková stimulace.

Tuto nemoc jsem si vybrala kvůli faktu, že se mi zdá, že se o ní v laické veřejnosti moc nemluví v porovnání s Alzheimerovou nemocí. Dále mi přišla historie pochopení patologických procesů, diagnostika a léčba této nemoci, zajímavá.

2. CÍL PRÁCE

Cílem mé rešeršní bakalářské práce je přehledně sepsat zejména aktuální a nově vyvíjené diagnostické a léčebné postupy pro Parkinsonovu nemoc. Proto jsem vyhledané a nashromážděné informace ohledně současné a potenciální diagnostiky a léčby této nemoci ze světových, ale i domácích odborných článků analyzovala, a následně napsala jednoduchý souhrn. Do této bakalářské práce jsem zahrnula i potenciální biomarkery, neboť ty by se mohly stát budoucností diagnostiky.

Tato práce má ukázat současné metody diagnostiky a jejich vývoj do budoucna, zahrnující jak diagnostiku z klinických příznaků, ale i pomocí testů a neurozobrazení. Dále se zaměřuji na veškerou dnešní terapii Parkinsonské nemoci, nejen farmakoterapii. I zde se pokusím jednoduše shrnout výzkumy s potenciálním využitím do klinické praxe léčby Parkinsonovy nemoci.

3. PARKINSONSKÝ SYNDOM

Parkinsonský syndrom (Parkinsonism, PS) neboli hypokineticko–rigidní či hypokineticko–hypertonický syndrom patří mezi extrapyramidové syndromy. Degenerativní parkinsonské poruchy mohou být dědičné nebo idiopatické. Společným rysem všech parkinsonských poruch je ztráta dopaminergních neuronů substantia nigra a nedostatek dopaminu ve striatu.

Substantia nigra je součástí bazálních ganglií, mozkové struktury zodpovědné za kontrolu motorických funkcí, ale ovlivňující také kognici a chování. Substantia nigra se na dvě části, pars compacta a pars reticularis. Ty mají rozdílné funkce (pars compacta: vstup signálu do okruhu bazálních ganglií a zásobení striata dopaminem, pars reticularis: přenos signálu z bazálních ganglií do dalších struktur).

Dopaminergní podmět prostřednictvím D1 receptorů (receptor dopaminu) aktivuje neurony vedoucí do globus pallidus interna a inhibuje jej (přímá dráha). To snižuje inhibici thalamu a dojde k aktivaci motorických oblastí kůry. Na druhé straně, dopaminergní podmět vede přes D2 receptory nepřímou dráhou k inhibici neuronů. To vede k zvýšené aktivitě globus pallidus externa, inhibující sub talamické jádro, a následně dochází ke snížené aktivaci globus pallidus interna. Zde se navazuje na přímou dráhu (Weingarten et al., 2015).

Současná klasifikace PS je podle Fahn, Hallett a Jankovice z roku 2011. Ti upravili rozdělení PS od Fahna z roku 1977, kde jako první vzal potaz i jiné formy PS než jen „*paralysis agitans*“. Mezi PS se řadí Parkinsonova nemoc, sekundární PS a atypické PS (Fahn, Hallett and Jankovic, 2011).

Parkinsonova nemoc tvoří asi 80 % případů parkinsonismu a bude ji podrobněji věnována převážná část této bakalářské práce.

Sekundární PS vzniká z různých důsledků jako infekčního onemocnění, léků, endogenních (např. v rámci Wilsonovy a Fahrovy nemoci) i exogenních toxinů, vaskulárního postižení, traumatu, hydrocefalu a dalších příčin. Setkat se můžeme i s polékovým parkinsonismem, který vzniká v důsledku podání léků, které blokují receptory pro dopamin (např. antihypertenzikum Degan®, atypická antipsychotika obsahující haloperidol či antiaritmikum Cordarone®).

Atypické PS se mohou v anglické literatuře objevovat také pod názvem parkinson–plus syndromy. Atypie je ve smyslu kombinací a přítomností symptomů, které nejsou obvyklé u idiopatické Parkinsonovy nemoci. Řadíme zde multisystémovou atrofii, progresivní supra nukleární paralýzu a demenci s Lewyho tělísky (Roth et al., 2000).

4. Parkinsonova nemoc

Parkinsonova choroba (Parkinson Disease, PD) je progresivní neurodegenerativní onemocnění charakterizované třesem, rigiditou a bradykinezi. U některých pacientů se s progresí onemocnění objevuje posturální nestabilita. Dalšími non–motorickými příznaky jsou porucha čichu, obtíže, zvýšené pocení a slinění, potíže s močením, anxieta, deprese, demence, poruchy spánku nebo bolest (Chaudhuri et al., 2006).

4.1. Rozdělení PD

PD můžeme dělit na **idiopatickou** (Idiopathic Parkinson's Disease, IPD) nebo **familiární**. Za idiopatickou (či sporadickou) PD označujeme PS s klasickou tetádou příznaků: rigidita, tremor, bradykineze a posturální instabilita. Rodinná neboli familiární forma nemoci činí pouze 5 až 10 % všech případů a nacházíme zde genetický podklad pro tuto nemoc.

Early– onset PD je charakterizována nízkým věkem nástupu nemoci, a to mezi 35–40. rokem. Průběh je pozvolný, pomalý a s přítomností všech hlavních symptomů s nevýraznou vegetativní symptomatikou. Velmi vzácná **juvenilní** PD začíná již v dětství (před 21. rokem) a má většinou genetický podklad. Je už prokázáno 10 genových mutací, které mohou způsobovat juvenilní PD (Roth et al., 2000).

4.2. Epidemiologie

PD je druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění po Alzheimerově chorobě (Cummings et al., 2011). Onemocnění postihuje více muže než ženy (poměr 1,2:1) ze všech etnických skupin. S věkem vzrůstá incidence i prevalence. PD podle odhadů postihuje 100–200 lidí na 100 000 obyvatelů v Severní Americe a Evropě. Odhady v Číně jsou 15 nemocných na 100 000 lidí, zatímco v Argentině je odhad až 657 na 100 000 lidí. Existují mezikulturní rozdíly mezi europoidní, afroamerickou a asijskou populací. V europoidní populaci je vyšší prevalence PD (kolem 100–350 na 100 000 obyvatel). Afroamerická a asijská populace má nižší prevalenci (kolem 1/5–1/10 prevalence bílé populace) (Khan et al., 2019). U mnoha studií jsou uvedeny různé prevalence PD. Je to z důvodu použití různých metod a diagnostických kritérií. Prevalence je přibližně 0,5–1 % u osob ve věku 65–69 let, u osob ve věku 80 let a starších stoupá na 1–3 % (Cummings et al., 2011). Se stárnoucí populací se počítá až s 30 % nárůstem incidence.

4.2.1. Rizikové faktory

PD je zřejmě multifaktoriální onemocnění, kde mohou hrát roli genetické i environmentální faktory. Mezi rizikové faktory PD řadíme vyšší věk, genetický faktor (zejména u early-onset PD) a mužské pohlaví. Závěry z mnoha studií také ukazují na to, že environmentální faktory mají jak negativní, tak i pozitivní vliv ve vývoji a rozvoji PD. Nicméně, nebyl zjištěn jejich specifický vztah k PD a žádný toxin nezpůsobuje typický PS (Stoker et al., 2018).

Dlouhodobá expozice toxickým látkám jako pesticidy a herbicidy (např. rotenon a paraquat) může být příčinou vzniku PD (Khan et al., 2019). Zmiňované látky jsou blízké neurotoxickému 1-methyl-4-fenylpyridinium. Jeho prokurzor je MPTP (1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin), jenž vzniká jako nečistota při syntéze analgetika desmethylprodinu. Byla také zkoumána expozice těžkým kovům (např. železo, měď, olovo, hliník a zinek), ale vztah mezi nimi a PD zůstává nejasný. Řada studií také mluví o možném pozitivním vlivu nikotinu a kofeinu (Kiebertz and Wunderle, 2013).

4.2.2. Genetický faktor

Geny potenciálně způsobující PD mají název „PARK“ a číslo podle toho, v jakém pořadí byly identifikovány. V současnosti bylo s PD spojeno 23 genů PARK. Většina případů není spojena se specifickou genetickou abnormalitou (i když malá část pacientů má příčinu PD monogenní). Mutace v PARK genech mají autosomálně dominantní nebo autosomálně recesivní dědičnost.

4.2.2.1. Autosomálně dominantní formy PD

V roce 1997 byla objevena bodová mutace genu pro α -synuklein (Synuclein Alpha gene, SNCA) u familiárního typu PD. Ale nejčastější monogenní autosomálně dominantní PD je způsobena mutacemi v genu kódujícím repeat kinázu 2 bohatou na leucin (Leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2). Nosiči mutace LRRK2 vykazují fenotyp podobný IPD, zatímco na SNCA mutacích je fenotyp rozličný (fenotyp typické PD, demence s Lewyho tělísky, atypické formy).

Mutace LRRK2 byla identifikována v roce 2004 a je nejčastější autosomálně dominantní forma u idiopatické PD (1–3 %) i familiární formě (3–4 %) v kavkazské populaci. Podílí se na vezikulárním transportu, autofagii a cytoskeletální funkci. Může vést ke zvýšené aktivitě

kinázy a tím pádem k patologicky zvýšené fosforylace proteinů, k zvýšené agregaci proteinů a ubikvitinaci v buňce.

Mutace SNCA jsou celkem vzácnou příčinou PD. Duplikace a triplikace celého genu poskytuje značný pohled na základní teorii patogeneze α -synuklienu. Podporuje také teorii, že polymorfní varianta promotoru SNCA zvyšuje riziko sporadické PD. Trojnásobení SNCA je spojeno s časným nástupem onemocnění (Jankovic and Tan, 2020).

4.2.2.2. Autosomálně recesivní formy PD

Autosomálně recesivní formy PD se obvykle vyskytují u early-onset formy PD (až 50 % všech případů s časným nástupem PD). Tři geny způsobující autosomálně recesivní PD byly spojeny s mitochondriální homeostázou (např. PINK1 a PARK 2). Jsou zapojeny do kontrolních cest kvality mitochondrie (iniciují mitofágií). Mutace v genu DJ-1 vedou k autosomálně recesivní PD s časným nástupem a s psychickými příznaky či poruchami chování (Savitt, 2006).

4.2.2.3. Glukocerebrosidáza 1

Mutace tohoto enzymu vede k nesprávně složené glukocerebrosidáze. To souvisí se zvýšeným rizikem PD a vzniku Gaucherovy choroby, (nejrozšířenější porucha ukládání lysozomů). Přítomnost mutací glukocerebrosidázy 1 je v současné době hlavní prediktor kognitivního poruch u PD. Obecně lze říci, že pacienti s mutacemi glukocerebrosidázy 1 jsou spojováni s early-onset PD a častou demencí než u pacientů s typickou IPD (Jankovic and Tan, 2020).

4.3. Etiopatogeneze

Etiologie a patogenní mechanismy PD zůstávají částečně nepochopeny. Nejpravděpodobnější teorie etiopatogeneze PD je o multifaktoriálních vlivech, v jejichž důsledku dochází ke klinické manifestaci (Bareš, 2001). Akumulace α -synukleinu, mitochondriální dysfunkce, autofagické poškození a oxidační stres jsou běžnými nálezy u PD. Přesné patologické mechanismy nemotorických symptomů PD jsou však relativně nejasné. Všechny tyto mechanismy potenciálně podporují apoptózu nebo nekrózu (Jankovic and Tan, 2020).

Neuropatologie PD je charakterizována selektivní ztrátou dopaminergních neuronů v substantia nigra pars compacta (SNpc) a depozity Lewyho tělísek s rozsáhlým postižením dalších struktur centrálního nervového systému a periferní tkáně (Cacabelos et al., 2017).

4.3.1. Různé teorie patogeneze

V teoriích patogeneze PD je zahrnuta řada mechanismů, přičemž **agregace** patologicky fosforylovaného **α -synukleinu** je ústředním bodem vývoje onemocnění. Mikroskopickým znakem PD je přítomnost abnormálních cytoplazmatických depozit α -synukleinu zvaných Lewyho tělíska (Lewy bodies, LB), která se postupně šíří tělem (LB nalezena v sítnici, děloze, močovém měchýři atd.). LB se neobjevují jen u PD, ale i u multisystémové atrofie, Gaucherově chorobě nebo Alzheimerově chorobě.

V několika teoriích má **mitochondriální dysfunkce** (defekty komplexu I, α -synukleinem či prekurzor MTPT) klíčovou roli u PD. Poukazujícím faktem je mnoho známých genů familiární PD (např. PINK-1, Parkin) regulující mitofáгии. Inhibice mitochondriálního komplexu I zhoršuje proteazomální aktivitu, zvyšuje oxidační stres a může způsobit dysfunkci ubiquitin-proteazomového systému.

Záněť je sebeobranná reakce proti různým patogenním podnětům. V SNpc a striatu pacientů s PD dochází k aktivaci komplementu a mikroglií (Titova et al., 2017), zvýšení koncentrací prozánětlivých cytokinů a infiltraci T-lymfocytů (Jankovic and Tan, 2020). Bylo provedeno několik experimentů na hlodavcích naznačujících, že zánětlivé procesy vyvolané mikrogliemi mohou přispívat k degeneraci dopaminergních neuronů.

Další možnou příčinou vzniku PD je porucha v oblasti **čištění nefunkčních proteinů**. Za jejich odstranění jsou zodpovědné dva centrální systémy, a to **ubiquitin-proteazomový systém** (UPS) a **autofagická-lysozomální dráha**. UPS je primárně odpovědná za štěpení abnormálních proteinů „značené“ ubiquitinem v proteazomu.

„Proteazomová teorie“ je založena na faktu, že několik genů asociovanými s PD (různé formy nemoci) kódují proteiny, které jsou součástí proteazomového systému. Samotný patologický α -synuklein inhibuje fungování UPS (Dias et al., 2013). Postmortem studie zjistili, že aktivita UPS v SNpc pacientů s PD byla podstatně snížena ve srovnání se zdravými mozky.

Autofagie pomocí lyzozomu lze rozdělit do tří odlišných drah: makroautofagie (autofagie), mikroautofagie (postupný obrat cytosolických proteinů) a chaperonem zprostředkovaná autofagie (Stoker et al., 2018). Dysfunkce autofagie pomocí lyzozomu se podílí na řadě neurodegenerativních poruch, včetně PD (Shen et al., 2013). Mutace glukocerebrosidázy 1 jsou silné genetické rizikové faktory pro PD vedoucí k dysfunkci chaperonem zprostředkované autofagie (Stoker et al., 2018).

4.4. Klinický obraz

V časném a středním stádiu nemoci jsou klinické příznaky v různém poměru a kombinaci. Léčba následně může snižovat nebo potlačovat nativní příznaky PD, ale naopak vyvolat vedlejší příznaky terapie. Po 5 letech se u více než 50 % nemocných vyvine kolísání stavu hybnosti (fluktuace) nebo se objeví polékové mimovolní pohyby (Roth et al., 2000).

4.4.1. Hlavní motorické příznaky

Mezi motorické příznaky se typicky řadí bradykineze, rigidita a klidový třes. Těmto třem symptomům se také přezdívá kardiální motorická trias, a jsou to diagnostická kritéria PD. Později v průběhu nemoci se objevují posturální poruchy jako flekční držení trupu či šouravá chůze.

Bradykineze (pohybové zpomalení), **hypokineze** (zmenšení rozsahu pohybů) a **akineze** (neschopnost zahájení pohybu) jsou nejzákladnější příznaky PD a bývají největším pacientovým zdrojem obtíží. Společně s dalšími PS příznaky, jsou tyto symptomy závislé na emočním stavu pacienta. Pohyb je zpomalený a může zahrnovat potíže s úkony vyžadujícími jemné motoriky ruky (jako používání příboru, psaní či zavazování tkaničky). Pacient se málo hýbe, mluví tiše a monotónně, píše malými písmeny (mikrografie), má nehybný obličej (hypomimie) a málo mrká. Ačkoli patofyziologie bradykineze nebyla dobře vymezena, je to kardinální příznak PD, který zřejmě nejlépe koreluje se stupněm nedostatku dopaminu (Jankovic, 2008).

Rigidita neboli svalová ztuhlost je charakterizována jako zvýšený svalový tonus. Objevuje se u většiny pacientů již v iniciálních stádiích PD a pacient si ji často sám ani neuvědomí. Projevuje se jako zvýšená plastická rezistence při aktivním i pasivním pohybu příslušné části těla (fenomén olovněné trubky). Další popsany fenomén u PD

je fenomén ozubeného kolečka neboli hmatatelné náskoky svalů fixující tělesnou část v průběhu pasivního pohybu (Roth et al., 2000).

Ztuhlost sice postihuje celé tělo asymetricky, nejvýznamněji však trup, krk, hlavu a končetiny. Bývá obvykle horší ráno a může být nepříjemná až bolestivá. Pacient má často pocit strnulé šíje, ztuhlého ramene a pocit tíže končetin.

Parkinsonský klidový tremor je třes končetiny (téměř vždy v distální části), objevující se především v klidu. V počátku nemoci se vyskytuje na jedné straně těla, později postihuje obě strany. Celkově se klidový třes vyskytuje u 80–90 % nemocných s PD (Růžička and Rektor, 2004).

Projevuje se zejména na prstech horní končetiny, v pohybu připomínajícím počítání peněz. Charakteristický klidový třes zmizí pohybem, během spánku a relaxaci. Stres a únava naopak třes zvýrazňují. Třes lze zesílit Fromentovým manévrem, kdy třes jedné horní končetiny se zhorší při pohybu druhé končetiny (Roth et al., 2000).

Většina pacientů zažívá **pozdější posturální poruchy** různých intenzit. Výraznější poruchy rovnováhy a chůze jsou typické pro střední a pokročilá stadia nemoci. Charakteristickým projevem je flexní držení trupu a šouravá chůze (Růžička and Rektor, 2004). Objevuje se zde hezitace (porucha iniciace pohybu), festinace (pacient zrychluje a zkracuje kroky) či akinetický freezing, kdy pacient náhle zamrzne, a to nejčastěji při chůzi (Jankovic, 2008).

4.4.2. Non–motorické příznaky

Non–motorické symptomy (Non-motoric symptoms, NMS) jsou nyní považovány za nedílnou součásti projevů PD. Definují premotorickou fázi onemocnění a mají významný dopad na kvalitu života pacienta. Rozsah a povaha NMS PD je široká a liší se od kognitivních a neuropsychiatrických příznaků po problémy se spánkem a dysautonomie (Marras et al., 2016).

4.4.2.1. Vegetativní dysfunkce

Sužující, úporná **zácpa** je snad nejčastější vegetativní porucha, na kterou si pacienti stěžují. Obstipace se mylně v minulosti přičítala léčbě levodopou. Zácpu spolu se sexuální dysfunkcí a potíži s močením (polakisurie, opožděný start mikce atd.) řadíme do kategorie

autonomních dysfunkcí. Asi u jedné třetiny pacientů s PD se objeví sexuální dysfunkce, a to z větší míry u mužů (poruchu potence nebo předčasnou ejakulaci) než u žen.

Sialorrhoea neboli zvýšená tvorba slin je zřejmě důvod vytékání slin z úst na podkladě poruchy automatického polykání. **Seborrhoea** (nadměrná sekrece mazu) je obzvláště projevem v obličeji, a dopomáhá k iluzi maskovitého vzhledu. **Hyperhidrosis** se typicky objevuje v pokročilých stádiích PD a přichází záchvatovitě (Roth et al., 2000).

Nejběžnější projev kardiovaskulární autonomní dysfunkce u PS pacientů je **ortostatická hypotenze**. Znamená to, že při změně polohy těla má pacient problémy regulovat svůj krevní tlak. Tím pádem mohou zažívat přechodné závratě (např. ortostáza – změna polohy z polohy leže do stoje). Ortostatická hypotenze způsobuje nestabilitu chůze, únavu a tím zvyšuje riziko pádu a úmrtnost starších pacientů (Kozáková, 2020).

4.4.2.2. Psychické příznaky

Kognitivní a neuropsychiatrické příznaky PD jsou různé, a to od stavu úzkosti, apatie, únavy, přes rysy obsedantně–kompulzivního a impulzivního chování jako je gambling až po depresi a demenci.

Deprese se objevuje v jakékoliv fázi nemoci a její prevalence je odhadována na 40–60 % pacientů s PD. Depresivní epizoda je chorobný stav, projevující se patologicky skleslou náladou spolu se snížením aktivity a energie (Rektorová, 2009). Hodnotí se pomocí různých dotazníků (nejen s PD), jako jsou Hamilton Rating Scale for Depression, Beck Depression Inventory nebo Hospital Anxiety and Depression Scale (Meuller et al., 2018).

Rozsah **úzkostných poruch** u PD má v sobě sociální fóbie, záchvaty paniky, agorafobie atd. V porovnání s běžnou populací, se úzkostné poruchy vyskytují u pacientů s PD dvakrát častěji. Sama úzkost se může řadit mezi rizikový faktor pro depresi. Mezi rizikové faktory úzkosti řadíme mladší věk, ženské pohlaví a výskyt motorických poruch (Kozáková, 2020). Byla vytvořena speciální škála hodnocení úzkosti u pacientů s PD o 12 položkách, ale i zde můžeme využít dotazníky pro širší skupinu pacientů jako Hamilton Anxiety Rating Scale (Meuller et al., 2018).

Přibližně u 50–80 % pacientů se po 10 let od nástupu PD (průměrně) objeví **demence**. Nejčastější se manifestují poruchy plánování, zmatenost a nedostatečná pozornost. Postupuje

to až k pomalému zpracování duševních informací a vizuálním halucinacím. Studie zjistily téměř šestinásobné riziko demence u pacientů s PD než u běžné populace (Kozáková, 2020).

Poruchy spánku trápí až 88 % populace pacientů PD v pokročilé fázi nemoci. Přestože některé poruchy spánku u pacientů PD (např. nadměrná ospalost, spánkové ataky) byly kdysi z velké části připisovány farmakům. Dnešní teorie je taková, že jsou nedílnou součástí PD. Potíže se spánkem hodnotí např. škála Scales for Outcomes in Parkinson's Disease–Sleep, hodnotící noční (5 položek) i denní spánek (6 položek) (Kozáková, 2020).

Problémy spojené s poruchou spánku u pacientů s PD jsou nadměrné noční močení, špatné denní fungování, syndrom neklidných nohou, nadměrná denní ospalost, insomnie a fragmentace spánku (Jankovic, 2008).

U PD jsou také často popisované **senzorické a senzitivní příznaky**, jako je např. čichová dysfunkce, bolest, parestézie (tzv. mravenčení kůže) a pocit vnitřního neklidu. Čichová dysfunkce (hyposmie), která nakonec ovlivní až 90 % pacientů s PD, je potenciální preklinický marker motorických příznaků (Chaudhuri et al., 2006).

4.5. Průběh onemocnění

Rozvoj nemoci je velmi individuální a vyznačuje se velmi pomalou progresí příznaků. V roce 1967 byla PD definována Hoehnovou a Yahrem do 5 stádií. V některé moderní literatuře se ale uvádí jiné fáze nemoci: presymptomatické, adaptační, časné stádium, pokročilé stádium, a nakonec pozdní stádium.

Presynaptické období odpovídá stavu, kdy deficit dopaminu zůstává latentní díky fyziologickým kompenzačním mechanismům jako je zvýšený metabolický obrat dopaminu (bohužel tímto oxidativním stresem se prohlubuje poškození). Několikanásobně se zvyšuje tvorba dopaminu v zachovalých nigrostriatových neuronech, zvyšuje se i jeho zpětné presynaptické vychytávání. Obsah dopaminu ve striatu klesá až na 20–30 % normálního množství.

V adaptační fázi se začínají objevovat první non–motorické příznaky (prodromální projevy: deprese, anxieta, porucha čichu atd). Posléze v časné fázi se objevují klasické motorické příznaky, postihující jednu stranu. Pacient v tomto období většinou dobře reaguje na léčbu levodopou (krom třesu) a nastává „období líbánek“, kdy se podstatně zmírní nebo zcela vymizí motorické příznaky PD.

Následující pokročilé stádium nastupuje cca po prvních pěti letech a více. Pacient zaznamenává zkrácenou odezvu na dávky levodopy (wearing-off efekt). Důsledkem je navyšování dávky. Pozdní hybné komplikace se projevují fluktuacemi (zprvu předvídatelné vzhledem k jednotlivým dávkám léčby, poté už nepředvídatelné kolísání) a dyskinezi.

Pozdní stádium nastává po deseti a více letech nemoci. Dochází k rozšíření příznaků na obě strany těla, zhoršení stability stoje, zhoršení chůze. Rozvíjí se kognitivní dysfunkce až na hranici demence. Pacient je čím dál tím více závislý na kompenzačních pomůckách, přestává být soběstačný a zvyšuje se potřeba umístit pacienta do péče ošetřovatelů (Kozáková, 2020). V tomto stádiu se zaznamenává větší počet zlomenin jako následek pádu. Objevuje se zde dysartrie, dysfagie, a to vede k dušení a aspirační pneumonii.

Průměrná doba přežití od diagnostiky nemoci je 14 let. Hlavní příčiny úmrtí je pneumonie, následují kardiovaskulární příhody, cévní mozkové příhody a onkologická onemocnění (Kozáková, 2020).

5. Diagnostika PD

PD je diagnostikována převážně podle klinických kritérií neurologického vyšetření a anamnézy pacienta. Dosud neexistuje definitivní diagnostický test ani biologický marker pro PD. Během diagnostikování je nutné vyloučit jiná onemocnění způsobující PS. V dnešní době se pořád využívají diagnostická kritéria spolu s odpovědí na dopaminergní podmět pro potvrzení onemocnění PD.

Během let se objevila mnohá kritéria pro diagnostiku PD. Avšak až do roku 2015 se nejvíce využívala kritéria UK Parkinson's Disease Society Brain bank (Hughes et al. 1992), která byla donedávna zlatým standardem kontrolního seznamu pro diagnostiku PD. International Parkinson and Movement Disorder Society vydal v roce 2015 nová klinická kritéria hodnotící PD (Postuma et al., 2015).

5.1. Klinická kritéria

5.1.2. Movement Disorder Society–Parkinson Disease (MDS–PD)

Nová diagnostická kritéria MDS–PD se odpoutala od diagnostiky pouze na základě motorických příznaků a kombinuje motorické i non–motorické příznaky (Chaudhuri et al., 2016). Stejně jako předchozí kritéria, MDS–PD využívá dvou krokový proces diagnostiky PD: je diagnostikován PS, a poté zda je tento PS vyvolaný PD.

Kritéria zahrnují dvě odlišné **úrovně diagnostické jistoty**: klinicky prokázaná PD a klinicky pravděpodobná PD. V hodnocení MDS–PD se objevují pozitivní a negativní kritéria, která nemají stejnou váhu v diagnostice. Negativní kritéria jsou rozdělena na kritéria absolutního vyloučení a závažné varovné příznaky tzv. „red flags“, které jenom zpochybňují jistotu diagnózy PD. Diagnostická přesnost se obecně zvyšuje s časem, protože některé atypické příznaky jsou nekompatibilní s diagnózou časně PD. Kritéria MDS–PD také neberou v úvahu demenci jako vylučovací kritérium pro PD (Postuma et al., 2015).

5.1.2.1. Krok I. Kritéria pro parkinsonismus

PS je definován jako bradykineze v kombinaci buď s třesem v klidu, rigiditou nebo obojím. Tyto vlastnosti musí být jasně prokazatelné. Bradykineze se zde kombinuje s typickým zpomalením a akinezi/hypokinezi. Rigidita se posuzuje jako „pomalý pasivní pohyb hlavních

kloubů, když je pacient v uvolněné poloze a zkoušející/lékař manipuluje s končetinami a krkem“ (Postuma et al., 2015). Klidový třes je v rozmezí 4–6 Hz a mizí při počátku pohybu.

5.1.2.2. Krok II. Diagnostická kritéria pro PD

Hlavní pozitivní kritérium je dobrá reakce na dopaminergní podmět (jednoznačná a mohutná odpověď) spolu se zdokumentovaným klidovým třes. Jako poslední položkou je pozitivní výsledek alespoň jednoho pomocného testu, jako je např. test čichové ztráty.

Kritéria absolutního vyloučení zahrnují jednoznačné cerebelární abnormality (cerebelární chůze, ataxie končetin), normální neurologický obraz presynaptického dopaminergního systému, parkinsonské příznaky jen na dolních končetinách déle než 3 roky, pravděpodobná je i diagnóza primární progresivní afázie a další.

Red flags kritéria jsou např. rychlý vývoj poruchy chůze (5 let od nástupu prvních motorických příznaků), žádná progresse motorických příznaků, časná závažná dysfonie nebo dysartrie, závažné selhání autonomní funkce během prvních 5 let jako je těžká močová inkontinence nebo retence moči (Postuma et al., 2015).

5.2. Škály hodnotící tíže motorických příznaků

5.2.1. Hoehnové a Yahra stupnice stádia PD (HY stupnice)

Tato stupnice byla sestavena a popsána v roce 1967 Hoenovou a Yahrem v článku Parkinsonism: onset, progression, and mortality (Hoehn and Yahr, 1967). Podle definice jsou pacienti ve stádiích I, II a III pouze minimálně invalidní, zatímco pacienti v oblastech IV a V jsou těžce zdravotně postižení. Non–motorické aspekty PD zde nejsou hodnoceny.

Stádium I: Pouze jednostranné postižení, obvykle s minimálním funkčním poškozením.

Stádium II: Dvoustranné nebo středové postižení, bez narušení rovnováhy.

Stádium III: První známky zhoršených vyrovnávacích reflexů, pacient je ve svých činnostech poněkud omezen.

Stádium IV: Plně vyvinutá, těžká forma PD. Pacient je stále schopen chodit a stát bez pomoci, ale je výrazně omezený ve svém životě.

Stádium V: Pacient je už upoután na lůžko nebo na invalidní vozík.

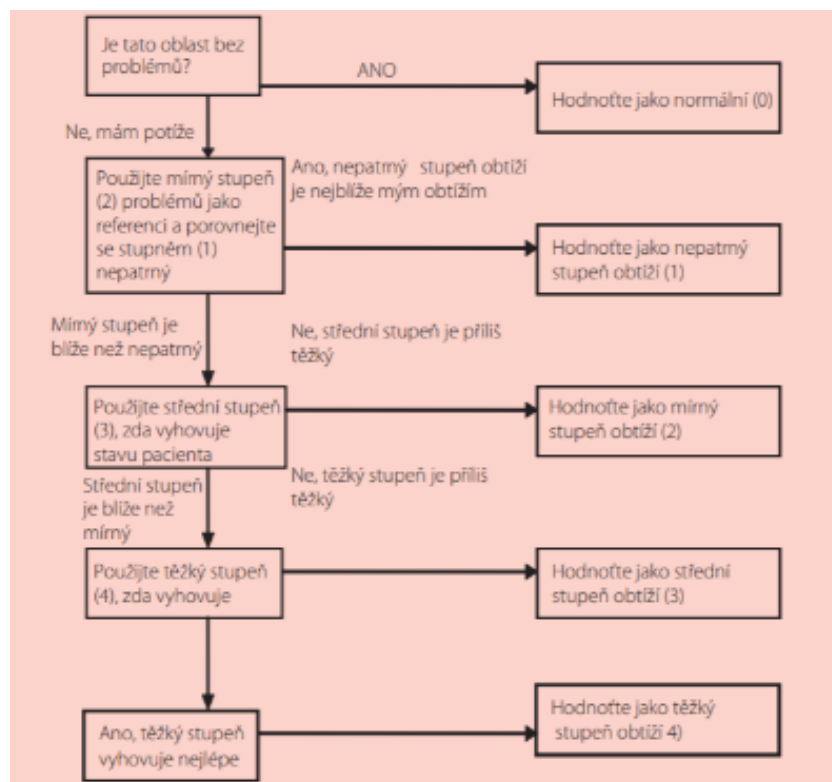
Stupnice HY je stále díky své jednoduchosti, rychlého provedení a praktičnosti úspěšně používaná ve výzkumu (Goetz et al., 2004).

5.2.2. MDS–Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS–UPDRS)

Tato jednotná stupnice pro hodnocení PD byla zavedena v roce 1987. Od té doby byla aktualizována, aby zahrnovala hodnocení nemotorických příznaků. Tato stupnice má i doporučenou strategii na vyhodnocení odpovědí nemocných a jejich bodové ohodnocení (Obr. 1). Celkové skóre se bude pohybovat od 0 (bez postižení) do 199 (celkové postižení).

Body jsou přidělovány na základě pozorování reakcí pacienta a fyzického vyšetření. MDS–UPDRS se často používá spolu s dalšími stupnicemi PD jako např. Hoehn a Yahr stupnice nebo Schwab and England Activities of Daily Living škálu. MDS–UPDRS vztahuje své otázky na časový limit jednoho týdne.

Obrázek 1: Navrhovaná strategie pro výběr nejpřesnějších odpovědí



Zdroj: Baláž, 2011

Část I: Hodnocení duševní činnosti, chování a nálady

Tato část škály zahrnuje posuzování nemotorických aspektů z každodenního života. Dělí se na dvě poloviny: část IA vyplňuje pozorovatel na základě informací od pacienta

nebo jeho pečovatele (tab. 1). Část IB je vyplněna samotným pacientem. Tyto otázky jsou spíše zaměřené na pokročilejší stádia PD, neboť podle odpovědí pacienta ohledně deprese a kognitivních poruch, můžeme vysadit možné rizikové léky či nasadit antidepressiva (Růžička and Rektor, 2004).

Tabulka 1: Otázky z části IA: Hodnocení duševní činnosti, chování a nálady

Kognitivní postižení	Měli jste během minulého týdne problémy si pamatovat věci, sledovat rozhovory, věnovat pozornost, jasně myslet nebo se orientovat v domě nebo ve městě? (Pokud pacient odpoví ano, vyšetřující se ptá na detaily).
Halucinace a psychóza	Během minulého týdne jste viděli, slyšeli, cítili nebo cítili věci, které tam ve skutečnosti nebyly?
Deprese	Cítili jste se za poslední týden smutně, beznadějně nebo si nemůžete užívat věci? Pokud ano, pociťovali jste to déle než jeden den? Ztěžovalo vám to provádění obvyklých činností nebo být s lidmi?
Úzkost	Cítili jste se za poslední týden nervózní, znepokojení nebo napětí? Pokud ano, byl to pocit déle než jeden den?
Apatie	Cítili jste se za poslední týden lhostejní k tomu, že děláte aktivity nebo jste s lidmi?
Příznaky dopaminového dysregulačního syndromu	Měli jste v uplynulém týdnu neobvykle silné nutkání, které je těžké ovládat (např. gamblerství)? Cítíte se poháněni k tomu, abyste o něčem přemýšleli?
Další otázky již už nevyplňuje vyšetřovatel, ale pacient, který je poučen o správném vyplnění dotazníku (pouze 0, 1, 2, 3, 4, a žádné nezodpovězené otázky).	
Potíže se spánkem	Měli jste během minulého týdne potíže s nočním spánkem nebo spánkem přes celou noc? Zvažte, jak jste se cítili odpočatí po ranním probuzení.
Denní spavost	Měli jste během minulého týdne problém zůstat vzhůru během dne?
Bolest a další pocity	Měli jste v uplynulém týdnu nepříjemné pocity jako jsou bolesti, bolesti, brnění nebo křeče?
Potíže s močením	Měli jste za poslední týden potíže s kontrolou moči? Například naléhavá potřeba močit, potřeba častého močení nebo nehody s močí?
Potíže se zácpou	Měli jste za poslední týden potíže se zácpou, které vám způsobovaly potíže s pohybem střev?
Nestabilita v postoji	Cítili jste se v minulém týdnu mdloby, závratě nebo mlha, když jste vstali po sezení nebo ležení?
Únava	Cítili jste se za poslední týden obvykle unavení? Tento pocit není součástí ospalosti nebo smutku.

Zdroj: Baláž, 2011

Část II: Vlastní hodnocení činností každodenního život

Část II je formulována jako dotazník (tab. 2) pro pacienta jako je to u IB, ale může být přezkoumána vyšetřovatelem, aby byla zajištěna úplnost a jasnost odpovědí na dané otázky.

Tabulka 2: Dotazník části II

Řeč	Měli jste za poslední týden problémy s řečí?
Slinění a vytékání slin	Měli jste za poslední týden obvykle příliš mnoho slin vzhůru nebo během spánku?
Žvýkání a polykání	Měli jste za poslední týden obvykle problémy s polykáním pilulek nebo jídlem? Potřebujete, aby vaše pilulky byly rozdrnceny vaše jídla měkká, nasekaná?
Potíže se stravováním	Měli jste za poslední týden obvykle potíže s manipulací s jídlem a používáním jídelního příboru?
Oblékání	Měli jste za poslední týden obvykle problémy s oblékáním? Například jste pomalý nebo potřebujete pomoc s knoflíky?
Hygiena	Potřebovali jste za poslední týden pomoc s praním, koupáním, holením, kartáčováním zubů, česáním vlasů nebo jinou osobní hygienou?
Psaní	Měli lidé za poslední týden obvykle potíže s přečtením vašeho rukopisu?
Provádění koníčků	Měli jste za poslední týden obvykle potíže s konáním svých koníčků nebo jiných věcí, které rádi děláte?
Obracení se v posteli	Máte za poslední týden obvykle potíže s převrácením v posteli?
Třes	Měli jste obvykle za poslední týden třes?
Vstávání z postele, z nízké židle nebo z auta	Měli jste za poslední týden obvykle problém vstát z postele, sedačky auta nebo hluboké židle?
Chůze a rovnováha	Měli jste za poslední týden obvykle problémy s rovnováhou a chůzí?
Freezing	Náhle jste se zastavili nebo zamrzli během chůze během minulého týdne, jako by vaše nohy byly přilepené k podlaze?

Zdroj: Baláž, 2011

Část III: Hodnocení motorických funkcí

Tato část má asi největší význam v ambulantní praxi, neboť stanovuje aktuální motorický stav pacienta a využívá se tak pro hodnocení výsledku testu na dopaminergní podmět (Růžička and Rektor, 2004). Vyšetřující v této části předvádí daný úkon, vybídne pacienta o provedení a hned jej hodnotí.

V případě hodnocení tíže hybnosti při dopaminergní léčbě, udává se terapie na horní okraj formuláře (jaké léčivo, v případě levodopy i čas poslední dávky). Uvádí se zde i v jakém

stavu se pacient nachází (ON nebo OFF fázi). ON fáze je stav, kdy pacient dostává medikaci a dobře na ni odpovídá. OFF fáze je stav, kdy má pacient špatnou odezvu.

Řeč: Vyšetřující poslouchá řeč pacienta a dle potřeby se zapojí do konverzace. Vyhodnocuje se hlasitost mluvy, aprozodie (monotónnost) a nezřetelná mluva, palilalie (opakování slabik) a tachyfémie (zrychlené tempo řeči).

Mimika: Hodnotí se frekvence mrknutí očí, ztráta výrazu obličeje (hypomimie), spontánní úsměv a rozevření rtů během klidného sedění na židli (po dobu 10 sekund) a při mluvě.

Rigidita: Posuzuje se na pomalém pasivním pohybu hlavních kloubů s pacientem v uvolněné poloze. Vyšetřující manipuluje s končetinami a hlavou. Pomáhá mu zde i tzv. Fromentův manévr pro rozlišení skóre 0 (rigidita není přítomna) a skóre 1 (mírná rigidita). Musí se také odlišit aktivní odpor při pasivní pohybu neboli „gegenhalten“.

Klepání prsty: Vyšetřovatel předvede úkon, ale nepokračuje v něm. Každá ruka se testuje zvlášť. Pacient má za úkol 10krát co nejrychleji a největší silou klepnout ukazováček na palec. Hodnotí se rychlost pohybu, amplituda, pohyb ostatních prstů s ukazováčkem, zaváhání či zastavení, a snížení frekvence pohybu.

Pohyby rukou: Vyšetřující požádá pacienta, aby sevřel pevnou pěst s paží ohnutou v lokti tak, aby dlaň směřovala k němu (předtím pohyb předvede) a poté aby ji 10krát co nejrychleji a nejdokonaleji otevřel a zavřel. I zde se hodnotí rychlost, amplituda, zaváhání či zastavení.

Rychlé alterující pohyby: Pacient je požádán, aby natáhl ruku před svým tělem dlaněmi dolů. Poté pacient střídavě pohybuje dlaněmi nahoru a dolů (pronaci a supinaci) 10krát co nejrychleji a v maximálním rozsahu. Jsou stejné kritéria hodnocení jako v předešlých otázkách.

Pohyby nohou: Zde máme dvě varianty testování. V první variantě vyšetřující požádá pacienta o klepání špičkou nohy s patou položenou na zemi, a v druhé variantě pacient naopak podupává patou o zem za zvednutí celé nohy od země minimálně 10 cm. Pohyb vykonává, jak nejrychleji dokáže. Pacient sedí na židli s rovným opěradlem a opěradly pod rukama.

Vstávání ze židle: Pacient sedí co nejhlouběji v rovné židli a snaží se vstát se zkříženými rukama. Pokud pacient po několikáté není schopen vstát, dovolí mu vyšetřující použít oporu rukou.

Chůze: Vyšetřovaný pacient rychle chodí od vyšetřujícího (nejméně 10 metrů) a zpět. Hodnotí se typické PS projevy jako váhavý první krok, šourání noh, výška zdvihu nohy a freezing během chůze (zejména při otáčení a dosažení cíle).

Posturální stabilita: Stabilita se testuje tak, že pacient stojí vzpřímeně (lehce rozkročen) a silným zatažením za ramena vychýlíme trup dozadu. Zkoumá se odpověď na tento posun těla, je-li posturální stabilita pacienta v pořádku, dojde k vyrovnání vychýlení pomocí pokrčení nohou.

Postoj: Pacient stojí vzpřímeně poté, co vstal z křesla, testování poruch chůze, testování posturálních reflexů a vyšetřující si všímá špatného držení těla jako flektované končetiny, předklonu trupu a hlavy. Pokud toto zjistí, vyzve pacienta k narovnání a sleduje, zda se postavení zlepší (hodnotí se nejhorší držení těla pacienta).

Bradykineze a hypokineze: Zde se obtížně hodnotí všechna pozorovatelná zpomalení, váhavost, malé amplitudy a ochuzení pohybu (omezení gest) obecně.

Klidový třes: Vyšetřovatel hodnotí třes při klidové poloze horních i dolních končetin. Je vhodné tento test provádět ke konci, anebo se k němu vracet v průběhu dalšího testování MDS–UPDRS (pacient se může pokoušet třes potlačovat). Třes hlavy nebo rtů se hodnotí zvlášť (je to velmi výjimečné u PD) (BALÁŽ, 2011).

Část IV až VI: Vyhodnocení komplikací terapie

IV část zaznamenává střídání stavů ON a OFF pomocí motorických komplikací, dyskineze, vegetativních projevů vyvolaných dopaminergní léčbou a projevů pozdních stádií PD. Jsou zde 4 otázky na funkční dopad dyskineze: jaký je počet hodin s dyskinezí, jak dlouho a často je pacient v OFF stavu, a jaký je funkční dopad motorických fluktuací.

Poslední dvě části MDS–UPDRS jsou dvě vlastní škály pro PD v modifikované formě. V část je modifikovaná stupnice Hoehnové a Yahra, VI část je Schwabova a Englandova škála denních běžných činností. Obě škály jsou popsány ve vlastních kapitolách.

5.2.3. Škála denních aktivit podle Schwaba a Englanda

Škála denních aktivit podle Schwaba a Englanda je samostatné hodnocení schopnosti člověka vykonávat každodenní činnosti jako koupání a sprchování, oblékání, krmení a osobní hygiena s jedním procentuálním hodnocením. Stupnici je od 0 % do 100 % v 10 % skocích (11

položková stupnice). Pokud pacient obdrží 100 %, je zcela nezávislý na pomoci. 70 % pacient není zcela nezávislý, má potíže s činnostmi, které mohou trvat třikrát až čtyřikrát déle než obvykle. Pacient s 10 % nebo 0 % je velmi závislý na pomoci až bezmocný (Siderowf, 2010).

5.2.4. Další hodnotící škály

Existuje spousta dalších hodnotících škál, které zde ještě nebyly uvedeny. Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire hodnotí potíže v každodenním životě, včetně vztahů, sociálních situací a komunikace. **PD NMS Questionnaire** je 30 bodový dotazník, zaměřující se na nepohybové potíže pacientů (spánek, zácpa, zrak, čich, sexuální problémy a paměť). Dále můžeme nalézt v odborných článcích dotazníky jako Websterova stupnice, NMS Survey, King's PD Pain Scale a jiné škály pro non–motorické příznaky PD (Kozáková, 2020).

5.3. Testování dopaminergní odpovědi

Hlavním diagnostickým testem PD je odpověď na dopaminergní podnět. Principem tohoto testu je ověření funkčnosti receptorů dopaminu ve striatu. PD postihuje presynaptickou část dopaminergního systému, a tím pádem se zachovává odpovědnost receptorů dopaminu v postsynaptické části (Růžička and Rektor, 2004). Pokud se po podání levodopy neobjeví zlepšení motorických příznaků, lze skoro s jistotou vyloučit PD, neboť příčinou parkinsonských příznaků je porucha postsynaptické části (ostatní příčiny PS).

5.3.1. L–Dopa test

5.3.1.1. Jednorázový test u neléčeného pacienta

Před samotným provedením L–Dopa testu je silně doporučeno podat pacientovi 48 h před testem domperidon na potlačení vedlejších účinků jako nauzea, hypotenze, tachykardie nebo zvracení. Neprochází hematoencefalickou bariérou a tím pádem nezkrusuje test.

Test se provádí ráno a nejlépe na lačno. Podává se standardní dávka 200–250 mg levodopy (další název L–Dopy) s vyšším podílem inhibitoru dopa–dekarboxylázy (karbidopa nebo benserazid) v poměru 4:1 (Madopar® 200/50 mg, Isicom® 100/25 mg, Nakom mitte® 100/25 mg). Vyšetřuje se stav motoriky před podáním L–Dopy, poté po půlhodině a následně každých 15 až 20 minut, než nastoupí účinek nebo uběhnou 3 hodiny. K hodnocení

se nejčastěji využívá škála MDS–UPDRS (třetí část). Pokud dojde k poklesu skóre o 25 %, jedná se o jednoznačný pozitivní efekt (Růžička and Rektor, 2004).

5.3.1.2. Nasazení dopaminergní léčby

Samotné nasazení dopaminergní léčby u neléčeného pacienta s podezřením na PD může sloužit k ověření odpovědi dopaminergních receptorů na podmět. Dávkování je zpočátku malé a postupně se zvyšuje po dobu několika týdnů. Pokud se i přes nízké dávky objeví vedlejší periferní účinky (špatná snášenlivost – nauzea, zvracení), podává se domperidon. Pokud nedojde ke zlepšení stavu při čtyřtýdenním podávání efektivní dávky L–Dopa (750–1000 mg denně), je nutno silně pochybovat o diagnóze PD.

5.3.1.3. L–Dopa test u pacienta s nejasnou reakcí na dopaminergní léčbu

Někdy se stává, že pacient je již delší dobu medikován dopaminergní léčbou, ale není jasný efekt léčby, nebo zda vůbec nějaký má. Před testem je nutné vysazení veškeré dopaminergní terapie, a to po dobu dostatečnou k zhoršení motorických poruch (pacient s PD by mělo obecně stačit 12 h). Vlastní L–Dopa test se neliší od testu s neléčeným pacientem.

5.3.2. Apomorfinový test

Apomorfinový test je velmi podobný L–Dopa testu. Zde subkutánně podávaný apomorfin (podává se 50 µg na 1 kg váhy pacienta) je neselektivní agonista D1 a D2 receptorů s krátkým nástupem a to 5 až 10 minut po podání. Vyvolaný účinek je krátkodobý (45 minut až hodina) a velmi mohutný. I zde je nutná premedikace domperidonom, neboť silně působí na periferní dopaminové receptory.

Hodnocení efektu apomorfinu je stejné jako u L–Dopy a to škálou MDS–UPDRS. Pokud se neobjevuje účinek, lze po půl hodinách podávat silnější dávky. Tento test se provádí u pacientů, pokud jejich výsledek u normálního testu L–Dopy byl zkreslený (poruchou vstřebávání).

5.3.3. Chyby při ověřování dopaminergní odpovědivosti

Jako běžnou chybu u L–Dopy testu se uvádí příliš nízké dávkování (nebo požití velkého množství bílkovin před testem). Další chybou je nedostatečná medikace domperidonom – nastává obtížné hodnocení tíže hybnosti kvůli zvracení či nevolnosti pacienta.

Chybou u nasazování dopaminergní léčby je velká počáteční dávka (např. 3krát 250 mg místo 50 mg). Takto vysoká dávka vyvolá vedlejší nežádoucí účinky bez zlepšení motoriky (Růžička and Rektor, 2004).

5.4. Omyly v diagnostice PD

Omyly v diagnostice PD můžeme rozdělit na 2 kategorie: jiné onemocnění diagnostikováno jako PD (Wilsonova choroba, esenciální tremor či jiné neurodegenerativní onemocnění) a naopak, PD je mylně diagnostikováno za jinou nemoc (Růžička and Rektor, 2004). Chybná klinická diagnóza jiné nemoci z PD se stane u 5–25 % pacientů, kteří tak dostávají léky nemající účinek (Cummings et al., 2011).

5.5. Diferenční diagnostika PS

Asi 10 % případů PS tvoří jiná neurodegenerativní onemocnění než PD. K nejčastějším patří multisystémová atrofie (Multiple System Atrophy, MSA) a progresivní supranukleární paralýza (Progressive Supranuclear Palsy, PSP). Vzácněji se může jednat o syndrom kortikobazální degenerace (Rektorová, 2009). V časném stádiu je velmi těžké diferencně rozlišit PD od jiných parkinson plus syndromů.

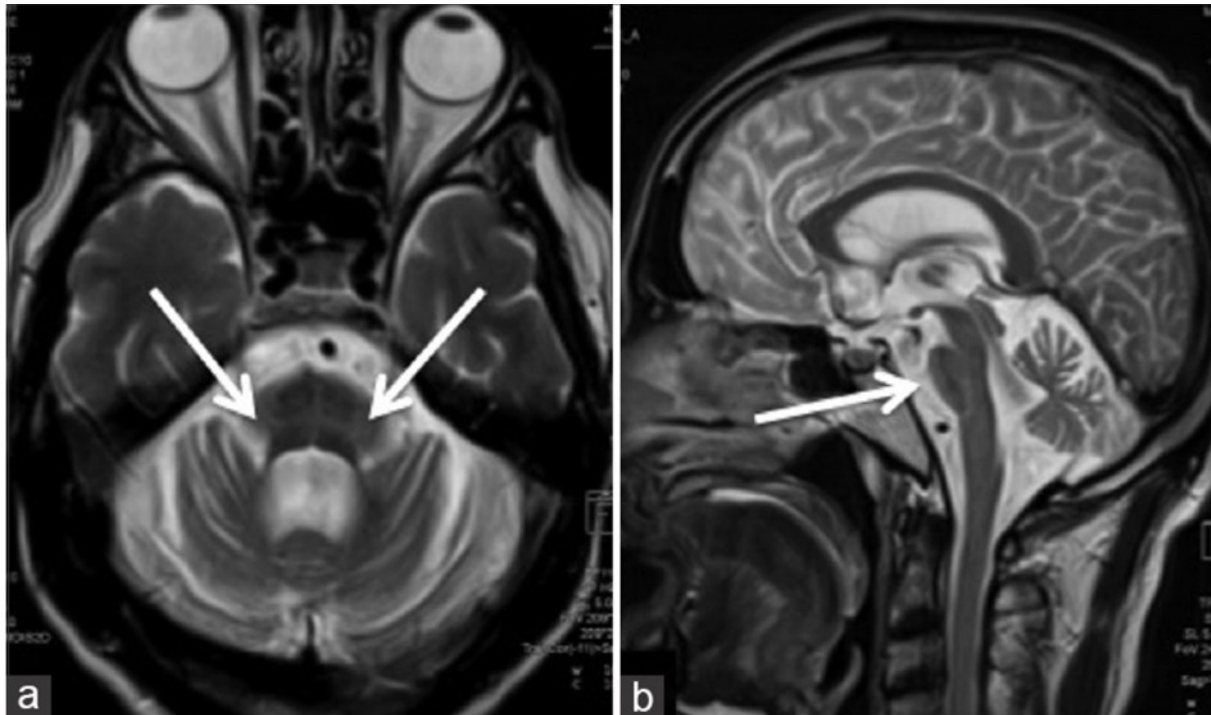
5.5.1. Multisystémová atrofie

Multisystémová atrofie je pojem pro sporadické neurodegenerativní onemocnění s více fenotypy. Postihuje jedince středního a vyššího věku bez geografického omezení. Dnes rozlišujeme dva typy MSA a to parkinsonskou a mozečkovou variantu.

Velmi jasně se diagnostikuje, pokud se objeví autonomní dysfunkce (impotence nebo posturální hypotenze) v časném stádiu, nebo jasný cerebelární syndrom (Tolosa et al., 2006). Kromě dysautonomie, další klinické charakteristiky jako noční stridor, rychlý průběh, myoklonus citlivý na stimulus, časná nestabilita a nedostatečná nebo pouze přechodná reakce na L-Dopu test pomáhají při diferenciaci parkinsonské varianty MSA od PD.

Parkinsonská varianta MSA ukazuje velmi specifické změny jak v supratentoriální (atrofie putamenu, hyperintenzivní putaminální okraj), tak i v infratentoriální (atrofie pons s klasickým „hot cross bun“ v T2 váženém obrazu, který je na Obr. 2) mozkové tkáni (Tripathi et al., 2018). „Hot cross bun“ představuje selektivní degeneraci příčných pontocerebelárních traktů a středního jádra pontinového raphe.

Obrázek 2: Využití magnetické rezonance k zobrazení multisystémové atrofie v oblasti středního mozku, Varolova mostu a mozečku



- a) axiální T2 vážený obraz pacienta s parkinsonskou variantou MSA ukazuje klasický znak „hot cross bun“ ve středním mozku b) sagitální T2 vážený obraz výrazné atrofie pons a mozečku Zdroj: Tripathi et al., 2018

5.5.2. *Progresivní supranukleární paralýza*

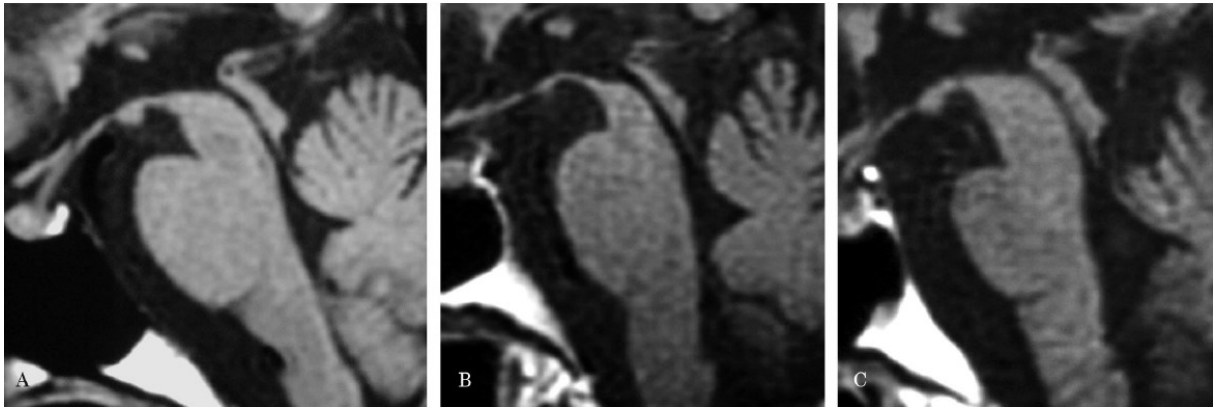
Progresivní supranukleární paralýza je sporadická multisystémová degenerativní porucha. V současnosti lze PSP dělit podle fenotypu na PSP–parkinsonismus, PSP–Richardův syndrom, PSP–kortikobazální syndrom a formy s poruchou chůze a progresivní afázií jako hlavními symptomy onemocnění. Dále v bakalářské práci budu zmiňovat jen PSP–parkinsonismus.

PSP lze snadno rozlišit od PD, pokud se u pacienta objeví typický klinický obraz v několika fenotypech. PSP je charakterizována PS s dominantní axiální rigiditou, kognitivním deficitem, symetrickou bradykinezií, oko-hybnými poruchami a skoro úplným chyběním klidového třesu (Roth et al., 2000). Posturální nestabilita a pády se běžně vyskytují v prvním roce nemoci.

Charakteristické nálezy PSP v strukturním MRI zahrnují atrofii středního mozku se změnami signálu na T2 váženém obrazu, což má za následek prominentní prostory

mozkomíšního moku (CSF) kolem středního mozku – při sagitálním pohledu je tvar středního mozku tegmentum a pons popsán jako znak „kolibříka“ (Obr.3)

Obrázek 3: Využití MRI obrazů pacientů s PD, PSP a parkinsonskou variantou MSA k rozlišení nemocí



A) Sagitální MRI obraz pacienta PD nevykazuje žádnou zjevnou abnormalitu, B) pacient s PSP vykazuje výraznou atrofii středního mozku, C) pacient s parkinsonskou variantou MSA vykazuje výraznou atrofii mostů. Zdroj: Oba et al., 2005

Bylo vytvořeno několik diagnostických kritérií pro PSP, ale nejvíce se využívají kritéria US National Institute of Neurological Disorders a the Society for Progressive Supranuclear Palsy (Tolosa et al., 2006).

5.5.3. Esenciální třes

PD se často zaměňuje za esenciální třes, který je nejčastější poruchou hybnosti. Nemocný trpí nekontrolovatelným třesem rukou, hlavy, hlasu a v průběhu života se třes zhoršuje (Ferreira et al., 2019). K rozeznání esenciálního třesu a PD se využívá presynaptické vyšetření dopaminergního systému.

5.5.4. Demence s Lewyho tělísky

Demence s Lewyho tělísky (Dementia with Lewy bodies, DLB) je v současné době považována za druhým nejčastějším typem degenerativní demence po Alzheimerově chorobě (Tolosa et al., 2006). Pacienti splňující kritéria PD s demencí a DLB jsou od sebe na první pohled nerozlišitelný (překrytí symptomů), krom zvýšené tvorby Lewyho tělísek v temporálním laloku u DLB.

5.5.5. Vaskulární PS

Diagnóza cévního PS (PS u pacientů s cerebrovaskulárním onemocněním) vyžaduje vyloučení jiných neurodegenerativních forem PS. Obecně se uvádí, že pacient s cévním PS má více rozptýlené a symetrické příznaky než u pacientů s PD (Cummings et al., 2011). Je charakteristická parkinsonská chůze s malými krůčky a freezingem (Tolosa et al., 2006).

5.6. Neurozobrazovací techniky

U pacientů s klinicky neprůkazným původem PS poskytují zobrazovací techniky další cenné informace pro usnadnění diagnostiky. Neurozobrazování PD zahrnuje funkční techniky, jako je pozitronová emisní tomografie (Positron Emission Tomography, PET), jednofotonová emisní počítačová tomografie (Single-Photon Emission Computed Tomography, SPECT), a morfologické zobrazování pomocí magnetické rezonance (Magnetic Resonance Imaging, MRI) (Tripathi et al., 2018). MRI a výpočetní tomografie jako morfologické zobrazovací techniky zde mají význam jen pro vyloučení sekundárních syndromů s charakteristickými změnami struktur mozku.

Zobrazování mozkové činnosti funkční magnetickou rezonancí nebo pozitronovou emisní tomografií významně přispěly k našemu porozumění patofyziologii PD (Helmich et al., 2018). Strukturální zobrazování v PD se stalo důležitým pokrokem vizualizace a kvantifikace bazálních ganglií a dalších regionů za poslední desetiletí (lepší prostorové rozlišení).

5.6.1. MRI

MRI se hojně používá při zobrazování PS v různých verzích: strukturální MRI, perfúzní MRI, difúzně váženého zobrazování nebo funkční MRI. Zobrazování pomáhá potvrdit diagnózu PS, jejich podtypů nebo je vyloučit. Celkově MRI je vysoce specifické pro rozlišení mezi PD, PSP a parkinsonské varianty MSA. Konvenční T1 a T2 vážené MRI obrazy jsou u PD většinou normální.

5.6.2. Zobrazení dopaminergního systému

Normální zobrazování systému podporuje diagnostiku nemoci, která nezahrnuje nigrostriální neurodegeneraci jako např. Alzheimerova nemoc (Alzheimer's Disease, AD) esenciální třes nebo polékový PS. Tento test není vhodný pro odlišení PD od PSP

a parkinsonské varianty MSA. (Cummings et al., 2011). Také se dá použít pro diferenciální diagnostiku demence s Lewyho tělísky od AD a pro hodnocení odpovědi na terapii PD.

5.6.2.1. Presynaptická část dopaminergního systému

Principem je navázání specifického ligandu na dopaminové transportéry. Pokud dojde k úbytku neuronů, sníží se i počet těchto transportérů, a tím pádem se sníží akumulace radioligandu v presynaptické části dopaminergních neuronů ve striatu (Dopamine Transporters, DATs). Jiné ligandy se ale mohou navázat na vezikulární monoaminový transportér nebo DOPA–dekarboxylázu.

Toto zobrazení se využívá pro ověření diagnostiky v nejasných případech, jako jsou diagnostika onemocnění s atypickými příznaky, diagnostika ve velmi časných stádiích, při silných nežádoucích účincích terapie levodopy, odlišení PD od vaskulárního a polékové PS a esenciálního třesu. Pomocí zobrazení presynaptického dopaminergního systému lze diferencovat AD od demence LB.

5.6.2.1.1. Postup presynaptického vyšetření

Před zobrazením se zamezí akumulaci volného jodu ve štítné žláze Chlorigen® (chloristan draselný) 1 tabletou večer a 1 tabletou ráno před vyšetřením. V den vyšetření se podá nitrožilně radiofarmakum (ligand) a následuje prodleva před snímáním. Kinetika každého ligandu je jiná. Ligand s rychlejší kinetikou vazby jako ^{123}I –FP–CIT (^{123}I –ioflupane DaTSCAN) má optimální prodlevu 3–6 hodin po podání pro zobrazení striata (Růžička and Rektor, 2004).

Před vyšetřením je nutné vysadit farmaka ovlivňující vazbu ligandu. Mezi tyto léky patří psychostimulancia a anorektika (kokain a jeho deriváty, amfetamin, Degan®), anticholinergikum Apo-Benztropin®, a antidepressiva jako Zyban™ a Zoloft® (látka sertralin).

5.6.2.1.2. Nález presynaptického vyšetření u různých nemocí

Vytvořený obraz pro všechny ligandy je u PD s asymetrickým striatálním poklesem v časném stádiu. Pokles je výraznější kontralaterálně k postižené straně (ale bývá často už postižená i druhá strana). Tento pokles aktivity se shoduje s motorickou tíží a stupněm rozvoje PD. Pokud se neobjeví pokles dopaminergních transportérů, můžeme vyloučit PD jako příčinu PS.

Parkinsonské varianty MSA a PSP mají shodné postižení presynaptického systému jako u PD a nelze je teda diferencovat od PD tímto způsobem. U polékového PS, Alzheimerovy nemoci a esenciálního třesu je zobrazení presynaptického systému normální. U vaskulárního PS je podle studie s ^{123}I -FP-CIT (^{123}I -ioflupane DaTSCAN) snížená vazba v bazálních gangliích oproti zdravým jedincům (Cummings et al., 2011).

5.6.2.2. Postsynaptická část dopaminergního systému

Zobrazování D2 receptorů se používá k rozlišení PD od atypických PS s dobrou diagnostickou přesností. Funkce receptorů D1, ale i D2/D3 lze zacílit pomocí radioligandů, jako jsou ^{11}C -NNC, ^{123}I -IBZM a ^{11}C -RAC. Vazba D2 je u pacientů s PD normální. U pacientů s atypickým PS je snížená, ale tento test nelze využít ke klasifikaci mezi nimi (parkinsonská varianta MSA, PSP a kortikobazální syndrom), jen k odlišení od PD.

5.6.2.2.1. Technika, hodnocení a nálezy postsynaptického vyšetření u různých nemocí

Samotná technika zobrazení (v ČR se využívá radiofarmaka ^{123}I -IBZM SPECT metodou) a hodnocení je shodná s presynaptickým zobrazením. I zde lze vazbu radiofarmaka na receptor ovlivnit mnoha léky. Jedná se o všechny klasická neuroleptika, atypická neuroleptika, blokátory kalciových kanálů (působící na dopaminové receptory), L-Dopu a agonisty dopaminových receptorů.

V časných stádiích PD se objevuje v důsledku kompenzačních mechanismů asymetricky zvýšený počet D2 receptorů kontralaterálně k postižené straně. Později tato asymetrie mizí v důsledku pokročení nemoci nebo léčbou L-Dopou. Snížení D2 receptorů, jenž dochází u atypických PS, je vylučovací kritérium pro diagnostiku PD. U polékového PS je možné tímto způsobem určit mohutnost blokády D2 receptorů u většiny klasických neuroleptik (např. haloperidol), jenž vyvolávají vedlejší (extrapyramidové) účinky (Růžička and Rektor, 2004).

5.6.2.3. PET a SPECT

V počátcích zobrazení dopaminergního systému se hlavně využívala metoda **PET**, a to s radioaktivně značenou levodopou (^{18}F -DOPA, fluoro-dihydroxyphenylalanine). ^{18}F -DOPA je substrát pro dekarboxylázu aromatických kyselin. Enzymu, který katalyzuje poslední krok v syntéze monoaminů dopaminu, norepinefrinu a serotoninu (Weingarten et al., 2015).

PET používá radioizotopy, jako jsou ^{11}C , ^{18}F a ^{15}O , které mají relativně krátké poločasy a vyžadují blízký cyklotron.

Kvantifikace transportérů dopaminu PET zobrazením je široce uznávanou metodou pro diferenciální diagnostiku mezi IPD a esenciálním třesem. V současnosti je sice metoda DAT SPECT v klinické praxi dobře zavedena a poskytuje dobrou diagnostickou přesnost, přesto vysoce selektivní ligandy PET zase mohou nabídnout významné výhody, jako je lepší citlivost, specifita a kvalita obrazu. Diagnostické molekulární zobrazování je cenným nástrojem k hodnocení pacientů s poruchami hybnosti.

Kromě [^{123}I] FP-CIT se v posledních letech objevily nové specifické PET ligandy (Juri et al., 2021), jako ^{18}F -PR04.MZ. Je to nový PET ligand s vynikajícími zobrazovacími vlastnostmi, umožňující přesnou kvantifikaci striatálního a extrastriatálního transportéru dopaminu. Nedávná studie tohoto ligandu nám ukázala očekávanou sníženou absorpci [^{18}F] PR04.MZ ve všech striatálních oblastech a středním mozku u PD pacientů.

V současné době je **SPECT** více užívaná technika (než PET) pro rutinní klinické použití. SPECT je oproti PET levnější a dostupnější. Je k dispozici hned několik radioligandů (většinou značeným jodem) pro pre- i postsynaptické značení.

V ČR je registrován radioligand ^{123}I -FP-CIT pro presynaptické zobrazení (Růžička and Rektor, 2004), který prokázal 78 % citlivost a 97 % specifitu v klinické diagnóze (Cummings et al., 2011). Tento radionuklid lze použít k rozlišení esenciálního třesu od třesu způsobeného PS (IPD, parkinsonské varianty MSA, PSP). Radioligand pro postsynaptické zobrazení IBZM (^{123}I -iodobenzamid), v ČR registrovaný pro postsynaptické zobrazení, má vysokou afinitu a specifitu pro receptory rodiny D2 (Růžička and Rektor, 2004).

5.6.3. Transkraniální sonografie

Transkraniální sonografie je neinvazivní vyšetřovací metoda, založena na zobrazení intrakraniálních struktur v ultrazvukovém B obraze. Pomáhá vizualizovat mezencefalické hyperechoické signály v SNpc u PD, které představují dysfunkci dopaminergní nigrostriatální dráhy. Předpokládá se, že hyperechogenicita substantia nigra je spojena se zvýšenou koncentrací železa (již byla u PD potvrzena), která vede k oxidačnímu stresu a dalšímu poškození dopaminergních neuronů (Lotankar et al., 2017).

5.6.4. Optická koherentní tomografie

Pacienti s PD si obvykle stěžují na zhoršenou zrakovou ostrost, kontrastní citlivost nebo redukci barevného vidění (posmrtné analýzy ukázaly sníženou koncentraci dopaminu v sítnici uvolněnou sadou amakrinních buněk) (Satue et al., 2016). Optická koherentní tomografie poskytuje průřezové zobrazování vnitřních struktur k odhalení různých patologií vnitřní sítnice nebo optického nervu (Lotankar et al., 2017).

Parametry poskytované touto technologií (zmenšení tloušťky vrstvy nervových vláken sítnice, tloušťka vrstvy gangliových buněk) lze použít jako potenciální biomarkery pro MSA, PD a AD a jejich progres (Satue et al., 2016). V současné době však nejsou k dispozici žádné postupy pro využití parametrů získaných z optické koherentní tomografie při diagnostice těchto nemocí.

5.6.5. Zobrazování patologických cílů in-vivo

Neurodegenerativní onemocnění jsou charakterizována agregacemi nesprávně složených proteinů, alfa-synukleinem v PD a MSA, a tau proteiny v PSP. V dnešní době se usiluje o nalezení ligandů k označení α -synukleinu in-vivo, radioligandy pro tau a amyloid agregáty jsou již dostupné.

Nedávno se provedly studie s radioligandem ^{11}C -PBB3, benzothiazolový derivát pro agregáty tau, který byl podán pacientům s PSP a MSA. PSP pacienti měli v bazálních gangliích vyšší retenci radioligandu, stejně tak i pacienti MSA. MSA není spojeno s agregací tau a tím pádem se vznesla otázka, zda daný radioligand váže na α -synukleín (Tripathi et al, 2018).

6. Biomarkery PD

Vývoj biochemických biomarkerů má u PD velký význam pro potvrzení a podporu diagnózy, sledování progresu onemocnění a predikce PD. Biomarkery jsou objektivní měřitelné veličiny, které indikují normální nebo patologický proces. V posledních letech se studie zaměřují na biomarkery neurodegenerativních nemocí v mozkomíšním moku (Cerebrospinal Fluid, CSF) (Menšíková et al., 2015). Biomarkery CSF pro PD dosud nebyly potvrzeny, jen některé molekuly (například α -synuklein) byly zkontrolovány a označeny jako potenciální. Proto se v současnosti žádný biomarker nevyužívá v klinické praxi.

Nadějné biomarkery můžeme rozdělit do 6 skupin na neurotransmitery a neuromodulátory, markery oxidačního stresu (DJ-1), zánětlivé a imunologické markery (cytokiny), růstové faktory, proteiny podílející se na PD patologii a další (Katayama et al., 2020). Markery oxidačního stresu jsou ovlivněny mnoha faktory, jako je věk, pohlaví, diety, léky, kouření, cvičení a komorbidity.

6.1. Potenciální PD biomarkery v CSF

Doposud se studie biomarkerů v PD do značné míry zaměřili na potenciální molekuly s důrazem na proteiny v CSF. (Posavi et al., 2019).

6.1.1. Alfa-synuklein

Alfa-synuklein je považován za jeden z nejdůležitějších biomarkerů v oblasti proteinů podílejících se na PD patologii. Mnoho studií proto zkoumalo α -synuklein v CSF. Snížený α -synuklein v CSF může být nepřímým indexem změn v rovnováze mezi jeho sekrecí, rozpustností nebo agregací v mozku. Celkový α -synuklein ale i specifické druhy α -synukleinu (oligomerní α -synuklein, antifosfo- α -synuklein a proagregující formy α -synukleinu v CSF a krvi) jsou považovány za potenciální diagnostické biomarkery pro PD.

Koncentrace celkového α -synukleinu jsou významně nižší u PD, DLB a pacientů s AD než u zdravých jedinců. Při diferenciální diagnostice je pak koncentrace celkového α -synukleinu nejvyšší u pacientů s PD, střední u DLB a nejnižší u AD.

Možný důvod různých hodnot koncentrací α -synukleinu v CSF napříč studií je kontaminace CSF krevním α -synukleinem, kde je hojně zastoupen (až 10^2 – 10^3 násobná hodnota než v CSF). Je třeba zabránit kontaminaci CSF vzorku krví, proto se pro odběr

doporučuje použít traumatické jehly, vyřazení prvních pěti kapek CSF a odběr polypropylenovými nebo silikonizovanými trubicemi (Katayama et al., 2020).

6.1.2. Klasické biomarkery Alzheimerovy choroby

Štěpením proteinového prekurzoru amyloidu se vytváří patologický peptid amyloid- β_{42} ($A\beta_{42}$), který může agregovat a vytvářet neurotoxické amyloidní plaky, které spolu s neurofibrilární sítí tau-proteinu představuje patologický znak AD (Andersen et al., 2017). Při odlišení pacientů s PD od zdravých jedinců se ve většině studií neliší v hodnotách celkového tau nebo fosforylovaný-tau v PD (rychlé zvýšení fosforylovaný-tau při průběhu onemocnění PD lze korelovat s rychlejším motorickým postupem).

Některé studie zjistily nižší hodnoty $A\beta_{42}$ v CSF vzorku u pacientů s PD ve srovnání se zdravými jedinci. Jiné zase udávají, že nebyl žádný rozdíl hodnot $A\beta_{42}$ mezi pacientem s PD a zdravým jedincem (Oosterveld et al., 2020). Oponujíc tomu, má CSF $A\beta_{42}$ mít podle jiných studií (Parnetti et al., 2019) tendenci vyšších hodnot u pacientů s PD než u pacientů AD.

Podle dostupných údajů z jedné Parkinson's Progression Markers Initiative studie, nízké hladiny CSF $A\beta_{42}$ mají velkou prognostickou hodnotu pro kognitivní poruchy v rámci PD, zatímco hladiny celkového tau a fosforylovaný-tau v CSF nebyly významně spojené s kognitivním poklesem (Parnetti et al., 2019). Několik studií poskytlo podporu pro to, že nižší základní koncentrace CSF v $A\beta_{42}$ je spojena s horším poznáváním a může předpovídat kognitivní pokles (Farotti et al., 2020).

6.1.3. Zánětlivé a imunologické markery

Hladiny 8 cytokinů u pacientů s PD byly nějakým způsobem posunuty od hladin zdravých jedinců. Mezi tyto změny patří zvýšení β_2 -mikroglobulinu, interleukinu-8, interleukinu-6 a interleukinu- 1β u pacientů s PD. Také byl zaznamenán nárůst neurozánětlivého faktoru interferon-gama. Faktor nekrózy nádorů je zvýšený jen u pacientů PD s kognitivní poruchou (Andersen et al., 2017).

V mozku je **YKL-40** exprimován v astrocytech a mikroglíích (spojeny se zánětem). Glykoprotein YKL-40, nazývaný také chitináza-3, je spojený s patogenními procesy souvisejícími se zánětem, remodelací extracelulární tkáně, fibrózou a karcinomy. Bylo prokázáno, že aktivace mikroglíí je spojena se závažností motorických příznaků u PD. YKL-40 by proto mohl být možným markerem v terapeutických studiích, obzvláště pokud by

se studovaly imunomodulační terapie (Hall et al., 2016). Dále se zjistilo, že YKL-40 má zvýšenou hladinu u atypických PS jako MSA, PSP a kortikobazální syndrom (více u tauopatií než synukleinopatií) oproti PD, a tím pádem naskytuje se zde možnost budoucí využití v diferenciální diagnostice (Menšíková et al., 2015).

U PD, umírající dopaminergní neurony uvolňují **neuromelanin**. Ten spouští začarovaný kruh neurozánětu, který nakonec vede k smrti. Hladinu neuromelaninu lze měřit technikami MRI a bylo prokázáno, že poskytuje informace o degeneraci substantia nigra a tím pádem je nezbytným potenciálním biomarkerem PD (Lotankar et al., 2017).

6.1.4. DJ-1

Hladina **DJ-1** je v lidském CSF závislá na věku jedince a dodnes se o ní vedou spory u pacientů s PD. Podle výsledků studie Hong et al. (2010) je hladina DJ-1 v CSF u pacienta s PD významně nižší než u zdravého jedince a pacienta s AD (Hong et al., 2010). Naopak novější studie zaznamenaly zvýšené hodnoty DJ-1 v CSF (Helbert et al., 2014; Waragai et al., 2006). Helbert et al. (2014) použil metodu ELISA a vyloučil ze studie vzorky kontaminované krví (Helbert et al., 2014).

Hong et al. (2010) popsal ve své studii, že takovéto zvýšení by mohlo být následkem použití jiné laboratorní metody (western blotting vs Luminex) a možností kontaminace CSF vzorku krví (Hong et al., 2010). Dále tvrdí, že pokles lze považovat za nedostatek adaptivní reakce na proces stárnutí (nebo sekvestrace DJ-1 s α -synukleinem), zatímco nárůst je považován za kompenzační neuroprotektivní odezvu (Andersen et al., 2017).

6.1.5. Gliární fibrilární acidický protein, neurosin a neurotrofický faktor odvozený od mozku

Jednou z hlavních výhod **gliárního fibrilárního acidického proteinu** jako biomarkeru je, že má silnou specifitu pro mozek a je zde vysoce exprimován. Gliární fibrilární acidický protein se považuje jako marker aktivace astroglíí. Zjistil se jeho zvýšený výskyt u CSF vzorků pacientů s PS ve srovnání se zdravými jedinci (uvádí různé hladiny v CSF u PD, PSP a MSA). Jiné studie naopak zaznamenali normální hladiny gliárního fibrilárního acidického proteinu v CSF u pacientů s PD, MSA, PSP i kortikobazálním syndromem (Menšíková et al., 2015). Pro neschůdnost výsledků studií je nutné další studování potenciálu tohoto proteinu jako biomarkeru PD.

Neurosin je serinová proteáza trypsinového typu, která štěpí a degraduje α -synuklein, hlavní složku Lewyho tělísek. Nižší hladiny byly hlášeny právě u synukleinopatiích. Možnost využití neurosinu jako biomarkeru PD byla zkoumána za použití komerční sendvičové soupravy ELISA a přímé ELISA vyvinuté pro kvantifikaci hladin CSF (Lotankar et al., 2017).

Neurotrofický faktor odvozený od mozku hraje významnou roli v synaptické plasticitě a jeho pokles je spojovaný se zvýšeným rizikem rozvoje dyskineze vyvolané levodopou. (Andersen et al., 2016). Je to také silný inhibitor apoptózy. Jeho snížená exprese v substantia nigra se spojuje s degradací dopaminergních neuronů (Lotankar et al., 2017). Tím pádem se z něho stává možný potenciální biomarker PD.

6.1.6. Hladiny potenciálních biomarkerů u progresu PD

V prospektivní longitudinální studii Hall et al. (2016) se ukazuje, že hladiny biomarkerů tau, α -synukleinu, lehkých řetězců neurofilamentu a YKL-40 se v PD významně zvyšují po dobu 2 let, zatímco zdraví jedinci v kontrolní skupině měli stabilní hladiny (Hall et al., 2016). Hladiny α -synukleinu a tau jsou stabilní na počátku symptomů, ale v průběhu onemocnění se zvyšují (vzájemně se korelují). Rychlejší nárůst hladin CSF u fosforylovaný-tau má spojení s rychlejším motorickým zhoršením a také kognitivním poklesem pacienta (YKL-40 je spojen s kognitivním poklesem) (Hall et al., 2016).

6.1.7. Laboratorní metody pro CSF vzorky

Metody jako kvantitativní western blotting, štěpení v gelu a následná hmotnostní spektrometrie, rozměrově vylučovací chromatografie a perličkový test Luminex se využívají k hodnocení koncentrací daných biomarkerů v CSF. Dále se provádí i test na hemoglobin (kvantifikační souprava ELISA) pro určení stupně kontaminace krví (Hong et al., 2010).

Aby bylo možné spolehlivě kvantifikovat hladiny DJ-1 a α -synukleinu v lidském CSF, byla vyvinuta specifická a citlivá nová metoda Luminex (20krát citlivější pro DJ-1 a 11krát citlivější pro α -syn než metoda ELISA). Testy Luminex se od konvenčních ELISA liší hlavně v tom, že k imobilizaci zachycující protilátky používají polystyrenové mikrokuličky v suspenzi (místo jamky na mikrodestičce) (Hong et al., 2010).

6.2. Potenciální PD biomarkery v krvi

V současné době neexistují žádné krevní testy, které by odlišovaly jedince s PD od zdravé populace. Přesto se v posledních letech provádí studie různých molekul v krvi, které by mohli mít potenciál jako biomarker pro PD.

6.2.1. *Lehké řetězce neurofilament*

Neurofilamenta se skládají ze 4 podjednotek: lehkého, středního, těžkého řetězce a α -internexinu. Lehké řetězce neurofilament (Neurofilament Light, NfL) jsou považovány za markery poškození axonů u řady akutních a chronických neurologických onemocnění (Oosterveld et al., 2020). Odběr krve je méně invazivní než odběr CSF. Je tedy trend v hledání, zda sérové lehké řetězce neurofilament může nahradit NfL v CSF.

Studie Oosterveld et al. (2020) analyzovala NfL v krvi u pacientů s PD pomocí ultrasenzitivní perličkové Simoa technologie (Oosterveld et al., 2020). Zaznamenaly se vyšší hladiny NfL v krvi u pacientů s atypickým PS ve srovnání s pacienty s PD (hladiny NfL v CSF a v séru silně korelovaly s věkem). Avšak srovnání hladin NfL v séru u pacientů s PD a v séru zdravých jedinců ukázalo protichůdné výsledky.

Zaznamenané hladiny NfL v séru a CSF v kombinaci s druhem α -synukleinu v CSF mohou sloužit v budoucnosti jako panel biomarkerů PD. K zhodnocení potenciálního využití samotného sérového NfL u diagnostiky PD je tedy zapotřebí více studií.

6.2.2. *Proteinové biomarkery*

Studie Pavosi et al. (2019) objevila potenciální proteinové biomarkery, které ještě nebyli spojeny s neurodegenerativním onemocněním. 4 proteiny s největším potenciálním využitím jsou kostní sialoprotein, osteomodulin, aminoacyláza-1 a receptor růstového hormonu, kteří se konzistentně lišily u pacientů s PD ve srovnání s lidmi bez PD (Pavosi et al., 2019).

Dále tato studie zjistila, že nižší hladiny růstového hormonu na základní linii předpovídaly rychlejší kognitivní pokles u PD. Tyto výsledky přinášejí nové možnosti pro diagnostiku PD či zjišťování patofyziologie PD pomocí proteomického profilování krve. I když se prokázaly specifické plazmatické hladiny aminoacyláza-1 a osteomodulinu pro PD, je stále možné, že některý z těchto proteinových biomarkerů může či mohou vykazovat

podobné změny u jiných neurodegenerativních onemocnění, které nebyly testovány (Pavosi et al., 2019).

6.2.3. Koenzym Q10

V současné době probíhají klinické studie s antioxidanty u pacientů s PD, avšak výzkumy brání nedostatek periferních biomarkerů (Mischley et al., 2012). Koenzym Q10 je nezbytným kofaktorem v mitochondriálním dýchacím řetězci, při oxidační fosforylaci a je považován za relevantní antioxidant v PD. Koenzym Q10 by tím pádem měl významně zpomalovat progresi PD.

Klinicky by mohl být dostupný jako periferní biomarker (je obsažen v cytosolu a plazmě u neurodegenerativních onemocnění), neboť dokážeme identifikovat sníženou aktivitu koenzymu Q10 a tím pádem zlepšit klinickou diagnostiku PD (Lotankar et al., 2017). Nedostatek koenzymu Q10 stanovený pomocí FIA (metodika FIA Spectra Cell) by měl být zkoumán jako potenciální periferní biomarker antioxidačního stavu v PD podle studie Mischley et al. (2012), která zaznamenala větší pravděpodobnost deficitu koenzymu Q10 u pacientů s PD (ale ne vitamínu E, selenu, kyselina lipoové nebo glutathionu jako antioxidačních látek) (Mischley et al., 2012).

6.2.4. Homocystein

Zvýšená koncentrace celkového **homocysteinu** v plazmě a v CSF je považována za rizikový faktor PD. Homocystein spouští neurozánět (aktivace astrocyty a mikroglie, uvolnění zánětlivých faktorů) až nakonec dojde k smrti neuronů. Dále vede k uvolňování oxidu dusnatého z podpůrných buněk nervového systému, který spustí apoptózu (Lotankar et al., 2017).

6.2.5. Kyselina močová

Kyselina močová, jeden z konečných produktů metabolismu purinů, je přírodní antioxidant v krvi a mozkové tkáni, který má neuroprotektivní účinky u PD (Wen et al., 2017), a jejíž vysoké koncentracemi můžeme nalézt v mozku a séru. Výsledky metaanalýz potvrdily trend nižších hladin urátu v séru pacientů s PD než u zdravých kontrol (výraznější u mužů než u žen) (Lotankar et al., 2017).

7. Terapie PD

Farmakoterapie PD se zaměřuje na zlepšování kvality života, a nikoliv na vyléčení PD. Od doby objevení a zavedení levodopy se tento lék stal stěžejním preparátem ve farmakoterapii PD. Samozřejmě léčba PD není jen o farmakoterapii. Naopak, v dnešní době máme neurochirurgické metody využívané při léčbě PD. Nesmíme také zapomenout na důležitost rehabilitace, pohybové reedukce a psychoterapie.

7.1. Farmakoterapie

Je třeba vzít v úvahu řadu klíčových otázek ohledně toho, jak a kdy zahájit léčbu PD farmaky. Samozřejmě jsou tady faktory jako věk pacienta, poruchy kognitivních funkcí, sociální, pracovní a ekonomické okolnosti, na které se musí brát ohled při volbě a nasazení léčby.

Pokud je pacient mladší než 70 let, upřednostňuje se monoterapie agonistou dopaminu (DA) jako relativně dlouhodobá léčba PD. U starších pacientů PD je podávána výhradně levodopa. Monoterapie levodopou se také upřednostňuje u pacientů s kognitivní poruchou bez ohledu na věk (nutné vyloučení DA agonistů, anticholinergik a selegilinu kvůli riziku psychotických příznaků). Pacientům je také brzy podávána levodopa, pokud si žádá rychlý a účinný efekt léčby pro zachování své aktivity v práci za cenu dřívějšího vzniku hybných komplikací (Rektor and Růžička, 2004).

7.1.1. Symptomatická léčba

Symptomatická léčba zahrnuje léčbu substituční, která má nahradit dopamin za podobně působící látku, a kompenzační, která zvyšuje dostupnost dopaminu (nebo snižuje jeho odbourávání). Současné léčby jsou spojeny s významnými vedlejšími účinky v důsledku dodávání dopaminu do extrastriálních oblastí.

7.1.1.1. Substituční léčba

Jak levodopa, tak agonisté dopaminu, jsou vysoce účinní při potlačování motorických příznaků PD.

Levodopa (neboli jinak L-Dopa), prekurzor dopaminu, byla poprvé použita pro léčbu PD v 60. letech 20. století a nadále zůstává nejúčinnějším terapeutickým preparátem pro PD (Stoker and Barker, 2020). Levodopa má vliv na bradykinezi, hypokinezi a rigiditu (Kozáková,

2020). Avšak po 3–5 letech nepřetržité léčby se vyvine až u 50 % pacientů motorické fluktuace a dyskineze během léčby levodopou.

Levodopa se často podává v kombinaci s inhibitorem dopa–dekarboxylázy, který omezuje některé vedlejší účinky (např. nevolnost). Existují i preparáty s prodlouženým uvolňováním levodopy. Jejich nevýhodou je v kolísání plazmatických hladin, a tím pádem je nutná i větší denní dávka. Při výraznějších vedlejších gastrointestinálních a vegetativních účincích se přidává do léčby domperidon.

V současnosti je zkoumáno několik nových formulací levodopy, které mohou poskytovat kontinuálnější dopaminergní efekt (perorální dlouhodobě působící pilulky jednou denně, transdermální formulace nebo kontinuální infuze). Jedním z přístupů k dodávání dopaminu je použití levodopa–intestinálního gelu, což vede k předvídatelnějšímu uvolňování dopaminu, než je možné u perorálních přípravků. To může být užitečné při snižování nežádoucích motorických účinků, ale v současné době je to velmi nákladné a objevují se zde komplikace (nutná operace a pacient poté musí být stále připojený na přístroj) (Stoker et al., 2018).

Agonisté dopaminu jsou schopni přímo stimulovat receptory dopaminu (více na D1 receptor, méně na D2 a D3) napodobující endogenní dopamin stejně jako levodopa. V dnešní době agonisté DA mají rostoucí význam jako první terapie v počáteční fázi PD (Stocchi et al., 2016). Agonisté DA se podávají v případech, kdy chceme oddálit podávání levodopy (pacienti mladší 70 let) i přes fakt, že mají menší efekt na hybnou tíži.

Více než 40 % pacientů léčených orálními DA agonisty (ropinirol, pramipexol) pociťují poruchy kontroly impulsního chování (např. gambling) a jejich vysazení navozuje symptomy abstinence (např. úzkost, záchvaty paniky, podrážděnost, pocení, bolest, chutí na drogy) u 10 % těchto pacientů.

DA agonisti se dělí podle své chemické struktury na ergotové a non–ergotové preparáty. Modernější DA agonisté (léky ReQuip® či Mirapexin®) mají non–ergotovou strukturu.

ReQuip®(ropinirol) je nejmodernější perorální selektivní DA agonista receptorů D2 a D3 s dlouhým biologickým poločasem. Ve všech DA agonistů má nejlepší hodnocení pro malou incidenci nežádoucích účinků (Kozáková, 2020). Apomorfin (Apo-Go®)

je snad nejstarší DA agonista v klinické praxi s velmi krátkým biologickým poločasem, Jeho používání je tedy omezeno na nejzávažnější pokročilé stavy PD. Kvůli jeho rychlé gastrointestinální metabolizaci je nutné ho podávat v kontinuálních subkutánních injekcích či jednorázové injekci při nepředvídatelných off stavech (Rektor and Růžička, 2004).

7.1.1.2. Kompenzační léčba

Inhibitory katechol–O–metyltransferázy (COMT) byly vytvořeny za účelem zablokování metabolického rozpadu levodopy. Tím zvyšují její množství, které se dostane do centrálního nervového systému. Inhibitory COMT se podávají spolu s levodopou. Nečastější nežádoucí účinky inhibitorů COMT jsou nauzea, závratě, průjemy a oranžově zbarvená moč (Rektorová, 2009).

Nejnámější dva preparáty z této skupiny jsou entacapon (Comtan®) a tolcapon (Tasmar®). Entacapon se podává současně s levodopou. Existuje preparát Stalevo®, kde jsou již obsaženy v jedné tabletě. Pokud pacient nemá dostatečnou odpověď na entacapon, podá se tolcapon.

Anticholinergika (např. Arnate® a Apo–Benzotropin®) nemají v porovnání s levodopou takový účinek (zlepší spíše tremor než rigiditu či akinezi) a nejsou vhodná pro starší pacienty PD či pacienty PD s vyvíjející se poruchou kognitivních funkcí. Anticholinergika vyrovnávají nerovnováhu mezi neurotransmitery v bazálních gangliích (Kozáková, 2020) a antagonizují účinky acetylcholinu na muskarinové receptory postsynaptické interneurony. Tento antagonismus acetylcholinu může být spojen s řadou nepříznivých účinků, jako je kognitivní porucha, zmatenost, halucinace, rozmazané vidění, sucho v ústech a zácpa (Jankovic and Tan, 2020).

Amantadin (PK-Merz®) má v časně fázi PD efekt na motorické symptomy a antidyskinetický efekt v pozdních fázích. Jedná se asi o jediné farmakum z oblasti léků působících na excitační aminokyseliny. Mechanismus účinku není přesně znám. Amantadin je při monoterapii dobře snášen a je označen jako bezpečný, i přes větší riziko psychotických komplikací (s kombinací s levodopou toto riziko roste).

Inhibitory monoaminoxidázy B (MAO–B) inhibují odbourávání dopaminu, zvyšuje jeho hladinu a současně brzdí zpětné vychytávání dopaminu z synaptické štěrbin. Selegilin (ireverzibilní inhibitor MAO–B) působí symptomaticky u pacientů s PD v časném stádiu

a některé studie naznačují silný neuroprotektivní účinek, i když tento efekt nebyl prokázán (Khan et al., 2019). Podává se obvykle v dávce 5 mg/den a nesmí se podávat s inhibitory monoaminoxidázy A (Rektorová, 2009).

Novější inhibitor MAO–B je rasalgin (strukturálně odvozený od selegilinu), jenž je 10krát silnější než selegilin. Má symptomatický účinek při monoterapii a snižuje denní dobu v off–stavu a hybné symptomy PD při současném užívání levodopy.

7.1.2. Adjuvantní léčba

Adjuvantní léčba se vypořádává s vedlejšími projevy a komplikacemi nemoci. Používají se zde nejrůznější léčebné preparáty, nejvíce ale antidepressiva. Všechna antiparkinsonika mohou navodit dopaminomimetickou psychotickou poruchu jako psychickou komplikaci.

Domperidon je butyrofenonový derivát, jehož antagonistický účinek na DA receptory v periférii využíváme k prevenci a potlačení nežádoucích účinků (nauzea, hypotenze, tachykardie nebo zvracení) dopaminergní léčby. Domperidon se podává při L–Dopa testu, apomorfínovém testu a samozřejmě při dopaminergní léčbě.

7.1.2.1. Antidepressiva

Depresi postihne minimálně 50 % pacientů s PD a tím pádem je to nejčastější psychiatrický projev PD (často nediagnostikovaná a neléčena). Léčba se řídí obecnými pravidly jako věk pacienta, tíže deprese a jiné.

Jako léčiva první linie jsou doporučována antidepressiva třídy selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), neboť tato skupina léčiv je dobře tolerována a nehrozí u nich nebezpečí předávkování (Rektorová, 2009). SSRI zmírňuje depresi inhibicí zpětného vychytávání serotoninu, čímž se zvyšuje jeho dostupnost v synaptickém systému. Do této skupiny patří citalopram, sertralin, paroxetin a fluoxetin. Protože pacientům s PD je často předepisováno více léků, lékař si musí být vědom potenciálu pro lékové interakce s SSRI.

Tricyklická antidepressiva (Tricyclic Antidepressants, TCA) potencují aktivitu serotoninu, dopaminu a norepinefrinu blokováním jejich zpětného vychytávání v synaptickém systému. TCA (např. amitriptylin a imipramin) jsou účinnější než SSRI v léčbě depresivních

příznaků, ale jejich nepříznivé účinky jako ospalost, sucho v ústech, zadržování moči, zácpa, kognitivní porucha, hypotenze a poruchy vedení srdce jsou problémem.

7.1.2.2. Atypická neuroleptika

Psychotické symptomy mají někdy v pokročilejších fázích PD větší dopad na pacienta než motorické symptomy. Klíčové hledisko je vliv a síla dopaminergní terapie, zvýšení terapie pro optimalizaci motorických symptomů a snížení terapie pro omezení psychotických komplikací (Mueller et al., 2018).

Psychotické komplikace, které nezmizí po úpravě dopaminergní medikace, se léčí antipsychotickou léčbou atypickými neuroleptiky, které neblokují D2 receptory ve striatu (jako se to děje u typických neuroleptik). Proto jsou typická neuroleptika např. ze skupiny fenotiazinů kontraindikována (hrozí akutní vznik akinetické krize a rozvoje neuroleptického maligního syndromu). Pokud pacient nereaguje na jakoukoliv antipsychotickou léčbu, je zde možnost elektrošokové terapie nebo drastičtějšího snížení antiparkinsonské medikace (Rektorová, 2009).

Pimavanserin (prodáváný pod značkou Nuplazid®) byl nedávno schválen pro léčbu PD psychózy a je předmětem výzkumu pro léčbu psychózy, schizofrenie, agitovanosti a depresivní poruchy u AD. Klozapin je účinný pro PD psychózu, ale požadavky na monitorování krve mohou u některých pacientů omezit její praktičnost, zatímco kvetiapin je široce rozšířen pro svůj příznivý extrapyramidový vedlejší účinek (Mueller et al., 2018).

7.1.2.3. Léčba demence u PD

Při těžším kognitivním deficitu/demenci u pacienta s PD musíme nejdříve postupně vysadit léky s anticholinergním účinkem jako amantadin či TCA. Není dostupná léčba jako taková, a proto hlavním cílem je snížit rychlost postupu demence (léčit behaviorální poruchy, depresi, anxiету a zlepšit provádění běžných denních aktivit) (Rektorová, 2009). Toto částečně splňuje terapie inhibitory acetylcholinesterázy (Donepezil–Sandoz® a Razadyne®), využívané v léčbě AD. Studie potvrdili stejnou míru efektu látky rivastigminu na kognitivní funkce u pacientů PD jako u pacientů AD (Bullock and Cameron, 2002).

7.2. Neurochirurgická léčba

7.2.1. Hluboká mozková stimulace

Další možnost léčby PD je hluboká mozková stimulace (Deep Brain Stimulation, DBS). Může být velmi účinná při kontrole pohybové poruchy PD, ale stejně jako dopaminergní léky nepomáhá s většinou nemotorických projevů (Stoker et al., 2018). Pro tento zákrok je vhodný mladší pacient (mladší než 70 let) reagující na dopaminergní léčbu s výraznými motorickými příznaky, ale bez kognitivní poruchy (pacient musí mít PD, ne atypický PS).

Byla prokázána účinnost této terapie při omezení dyskineze, zlepšování motorického výkonu, snižování potřeby dopaminergních léků, zvyšování nezávislosti v každodenním životě a zlepšování kvality života (Malek, 2019). Ačkoli DBS je bezpečný postup, jsou zde potenciální vedlejší účinky jako dysfunkce řeči a psychiatrické poruchy spolu s riziky neurochirurgického zákroku.

Hluboká stimulace mozku zahrnuje chirurgické jednostranné nebo oboustranné zavedení elektrod (připojených k baterii na hrudi), které stimulují subkortikální struktury včetně subthalamického jádra a globus pallidus internus (Stoker and Baker, 2020). Amplituda, frekvence, šířka pulzu a impedance jsou čtyři základní stimulační parametry elektrického proudu, které se upravují (nebo v případě impedance zaznamenávají) při nastavování optimálního terapeutického výstupu zařízení.

Amplituda odpovídá míře kolísání napětí dodávaného proudu (standardní 0,1–3,6 V). Frekvence je počet elektrických pulzů vydaných za sekundu a standardní klinické nastavení 90–185 Hz. Šířka pulzů označuje dobu trvání každého dodaného elektrického impulzu a měří se v mikrosekundách (μ s). Standardní klinické nastavení je 60–130 μ s. Impedance je jediný parametr, který je spíše zaznamenáván, než nastavován (Malek, 2019).

Omezení konvenčního DBS (dysartrie, nerovnováha a dyskineze jako vedlejší příznaky stimulace, omezená životnost baterie) vedou k vývoji adaptivního DBS. V konvenční DBS jsou stimulační parametry programovány a hodnoceny klinickým lékařem (Habets et al., 2018). U adaptivního DBS by to měli být sami pacienti, kdy si v případě potřeby provedou menší změny v přednastavených hodnotách. Dalším cílem je automatizovat přizpůsobení stimulačních parametrů podle kolísajícímu stavu pacienta.

Dále se objevují nové cíle pro DBS u pacientů s PD, včetně jádra pedunkuloptinu, které se snaží řešit příznaky jako posturální nestabilita a potíže s chůzí (Malek, 2019). Nověji, stimulace substantia nigra reticularis ukázala slibné účinky na axiální příznaky v předběžných studiích spolu se stimulací bazálního předního mozku (spolu se subthalamickým jádrem) u některých kognitivních deficitů PD (Stoker and Baker, 2020).

7.2.2. Zaměřený ultrazvuk vedený pomocí MRI

U pacientů PD, u kterých převládá tremor, se někdy upřednostňuje stimulace subthalamických jader a thalamu (pouze pro třes, nikoli pro jiné příznaky PD) ultrazvukem vedeného pomocí MRI (Jankovic and Tan, 2020). Využívá se vysoce zaměřené ultrazvukové paprsky pro spálení cíle (v thalamu) při využití MRI k cílení a monitorování rozsahu léze (výsledná léze zlepšuje třes). I zde jsou omezení zákroku, může být prováděn jen jednostranně kvůli rizikům jako je zhoršení řeči a rovnováhy (Armstrong and Okun, 2020).

7.3. Imunoterapie

Předpokládána se, že α -synuklein hraje v PD ústřední patogenní roli. Jedním z experimentů je zamezení šíření α -synukleinu použitím protilátek k degradaci extracelulárního α -synukleinu. Bylo prokázáno, že tyto pasivní a aktivní imunizační techniky mají neuroprotektivní efekt na zvířatech (Stoker and Barker, 2020). Využití imunoterapií k omezení rozvoje PD rozhodně vyžaduje další zkoumání.

7.4. Obnova dopaminergních deficitů, genová terapie

Většina motorických příznaků PD může být zaléčena obnovením dopaminergního tónu ve striatu dodáním buněk produkujících dopamin (mezenchymální kmenové buňky odvozené z kostní dřeně, embryonální kmenové buňky, indukované pluripotentní kmenové buňky) nebo použitím virů (vektor adeno-asociovaného viru či vektory lentiviru) k dodání genů kódujících enzymy potřebné pro biosyntézu dopaminu (Stoker et al., 2018).

Tkáňové štěpy lidského fetálního ventrálního mesencephalonu dokazují účinnost tohoto postupu, ale z hlediska etiky a logistiky je jasné, že tento postup nikdy nebude hlavní terapií pro PD. Neurony odvozené od kmenových buněk jsou dnes nejpravděpodobnější přístup k zavedení klinicky užitečné buněčné terapie PD.

Alternativní přístup k regenerační léčbě PD zahrnuje použití virových vektorů dodávající geny kódující enzymy odpovědné za produkci dopaminu: aromatická amin dekarboxyláza, tyrosin hydroxyláza a cyklohydroxyláza-1 (Stoker and Braker, 2020).

7.5. Nedopaminergní neurotransmitterové systémy

V symptomatice PD existují motorické příznaky jako třes či freezing chůze, které nereagují na dopaminergní léčbu. Nová účinná látka safinamid nedávno získala schválení pro použití v PD, je silný reverzibilní inhibitor MAO-B (také moduluje přenos glutamátu), což může být součástí některých nemotorických příznaků PD.

Dále, inhibitory cholinesterázy (Exelon® a Donepezil-Sandoz®) byly studovány pro jejich schopnost zlepšit demenci u pacientů s PD. Látky methylfenidát a atomoxetin jsou v současnosti zkoumány pro jejich efekt na chůzi a rovnováhu (Stoker and Braker, 2020).

7.6. Rehabilitace a funkční reedukce

Paliativní péče u PD zahrnuje pokročilé plánování péče, hodnocení pečovateli a doporučení hospice. Velký význam má fyzioterapie, rehabilitace řeči, psychologická péče, ergoterapie (tzv. léčba prací) a později zajištění pomůcek jako hůl, chodítko a vozík.

Fyzioterapie se snaží co nejvíce zlepšit kvalitu pohybu pacienta, jeho soběstačnost, celkovou kondici a minimalizovat sekundární komplikace. Fyzioterapie pacientů PD se zaměřuje na reedukci chůze, zlepšení zahájení pohybu, zlepšování rovnováhy a flexibility, zlepšení nezávislosti při každodenních činnostech a minimalizaci rizika pádu (Kozáková, 2020).

S postupem času se nároky na pečování o pacienta, který je čím dál více závislí jak z důvodu fyzického, ale i kognitivního. Často se pacient izoluje od sociálních kontaktů, izolují se od přátel i rodiny. Studie uvádějí, že 40 % pacientů s PD bylo před smrtí umístěno v nějakém pečovatelském zařízení kvůli náročnosti péče (Kozáková, 2020).

8. Závěr

Cílem mé bakalářské práce bylo detailně popsat diagnostiku a léčbu PD a zaměřit se na pokroky v těchto oblastech. Z pohledu diagnostiky bych zmínila zejména zavedení nového diagnostického kritéria MDS–PD v roce 2015.

Vývoj neurozobrazovacích technik pro diagnostiku nejasných případů PD přináší neustále nové radioligandy s lepší citlivostí a specifíčností pro zobrazení dopaminergního systému (pre- i postsynaptické zobrazení). Metody PET a SPECT využívané k tomuto zobrazení mají své pro a proti.

Optická koherentní tomografie a zobrazování patologických cílů (agregátů α -synukleinu) in vivo je jen ve vývoji a nemá zatím žádný klinický význam v diferenční diagnostice PD. Nápodobně to je s biochemickými markery PD v krvi či CSF. Zde máme hned několik potenciálních látek, jež by se brzy mohly zařadit do běžné diagnostiky. Největší potenciál má α -synuklein, ale i ten má před sebou mnoho studií, aby se dal využívat v praxi.

Pokroky v terapii jsou v oblasti farmakoterapie i neurochirurgie. Je snaha zlepšit příjem levodopy změnou formulace (gel, kapsule), dále se stále vyvíjejí nové molekuly a léčiva ve farmakoterapii symptomatické, substituční, kompenzační a i adjuvantní. Je vidět trend odpoutání se terapie levodopou na úkor terapie agonisty dopaminu a DBS. DBS je již využíván v praxi s dobrými výsledky, ale i zde je potenciál tuto metodu vylepšit (hledání nových míst pro stimulaci, či snaha vzniku adaptivního DBS). Imunoterapie, genová terapie, celkově regenerativní léčba je ve fázi klinických testů a netrpělivě se čeká na jejich závěry.

Je zřejmé, že jednotná a jednorázová léčba PD je nepravděpodobná. Stručně řečeno, existuje několik zajímavých vývojových směrů v léčbě komplikací PD díky lepšímu porozumění patogenním mechanismům a anatomickému základu symptomů PD. Tyto poznatky otevřely cesty pro nové způsoby léčby a nyní je velmi pravděpodobné, že léčba PD se bude v následujících letech významně vyvíjet.

9. Seznam obrázků

Obrázek 1: Navrhovaná strategie pro výběr nejpřesnějších odpovědí.....	24
Obrázek 2: Využití magnetické rezonance k zobrazení multisystémové atrofie v oblasti středního mozku, Varolova mostu a mozečku	32
Obrázek 3: Využití MRI obrazů pacientů s PD, PSP a parkinsonskou variantou MSA k rozlišení nemocí.....	33

10. Seznam tabulek

Tabulka 1: Otázky z části IA: Hodnocení duševní činnosti, chování a nálady	25
Tabulka 2: Dotazník části II	26

11. Seznam zkratek

AD	Alzheimerova nemoc
A β 42	amyloid- β 42
COMT	katechol-O-metyl transferáza
CSF	mozkomíšní mok
DA	dopamin
DATs	transportéry dopaminu
DBS	Hluboká mozková stimulace
DLB	demence s Lewyho tělísky
IPD	idiopatická Parkinsonova nemoc
LB	Lewyho tělíška
L-DOPA	levodopa
LRRK2	repeat kináza bohatá na leucin
MAOB	monoaminoxidáza typu B
MDS-PD	Movement Disorder Society-Parkinson Disease
MDS-UPDRS	MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MPTP	1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
MRI	magnetická rezonance
MSA	multisystémová atrofie
NfL	lehké řetězce neurofilament
NMS	non-motorické symptomy
PD	Parkinsonova nemoc
PET	pozitronová emisní tomografie
PS	parkinsonský syndrom
PSP	progresivní supranukleární paralýza

SNCA	α -synuklein gen
SNpc	substantia nigra pars compacta
SPECT	jedno-fotonová emisní výpočetní tomografie
SSRI	selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
TCA	tricyklická antidepresiva
UPS	ubiquitin–proteazomový systém

12. Použitá literatura

1. AARSLAND D., K. BRONNICK, U. EHRT, P. P. DE DEYN, S. TEKIN, M. EMRE and J. L. CUMMINGS. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2007. **78**(1). 36–42. ISSN 0022–3050. doi:10.1136/jnnp.2005.083113
2. ANDERSEN A. D., M. BINZER, E. STENAGER and J. B. GRAMSBERGEN. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson's disease – a systematic review. *Acta Neurol. Scand.* 2017. **135**(1). 34–56. ISSN 00016314. doi:10.1111/ane.12590
3. ARMSTRONG M. J. and M. S. OKUN. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. *JAMA*. 2020. **323**(6). ISSN 0098–7484. doi:10.1001/jama.2019.22360
4. BALÁŽ, M. Škála MDS–UPDRS u pacientů s Parkinsonovou nemocí. *Neurol. praxi*. 2011. **12**. Suppl. G. 18–27. ISSN 1213–1814
5. BAREŠ, M. Diagnostika a klinické příznaky Parkinsonovy nemoci. *Neurol. praxi*. 2001. **2**(1). 22–24. ISSN 1213–1814.
6. BAREŠ, M. Nejčastější chyby a omyly v diagnostice a léčbě Parkinsonovy nemoci. *Neurol. praxi*. 2011. **12**(4). 270–276. ISSN 1213–1814
7. BOSE A. and M. F. BEAL. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2016. **139**. 216–231. ISSN 00223042. doi:10.1111/jnc.13731
8. Bullock R. and A. Cameron. Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations associated with Parkinson's disease: a case series. *Curr Med Res Opin*. 2002. **18**. 258–264. doi: 10.1185/030079902125000813
9. CACABELOS R. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *Int. J. Mol. Sci*. 2017. **18**(3). ISSN 1422–0067. doi:10.3390/ijms18030551
10. CUMMINGS J. L., C. HENCHCLIFFE, S. SCHAIER, T. SIMUNI, A. WAXMAN and P. KEMP. The role of dopaminergic imaging in patients with symptoms of dopaminergic system neurodegeneration. *Brain*. 2011. **134**(11). 3146–3166. ISSN 0006–8950. doi:10.1093/brain/awr177
11. DIAS V., E. JUNN and M. M. MOURADIAN. The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2013. **3**(4). 461–491. ISSN 1877718X. doi:10.3233/JPD–130230

12. DICKSON D. W. Parkinson's Disease and Parkinsonism: Neuropathology. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012. **2**(8). a009258–a009258. ISSN 2157–1422. doi:10.1101/cshperspect.a009258
13. DOSSI G., L. SQUARCINA and M. RANGO. In Vivo Mitochondrial Function in Idiopathic and Genetic Parkinson's Disease. *Metabolites.* 2020. **10**(1). ISSN 2218–1989. doi:10.3390/metabo10010019
14. FAHN S., M. HALLETT and Joseph JANKOVIC. *Principles and Practice of Movement Disorders.* 2. vydání. Elsevier, 2011. 556s. ISBN 9781437723694. doi:10.1016/C2009-0-44357-5
15. FAROTTI L., F. PAOLINI PAOLETTI, S. SIMONI and L. PARNETTI, Unraveling Pathophysiological Mechanisms of Parkinson's Disease: Contribution of CSF Biomarkers. *Biomark. Insights.* 2020, **15**. ISSN 1177–2719. doi:10.1177/1177271920964077
16. FERREIRA J. J., T. A. MESTRE, K. E. LYONS, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov. Disord.* 2019. **34**(7). 950–958. ISSN 0885–3185. doi:10.1002/mds.27700
17. GOETZ C. G., POEWE W., RASCOL O., SAMPAIO C., STEBBINS G. T., COUNSELL C., N. GILADI, R. G. HOLLOWAY, C. G. MOORE, G. K. WENNING, M. D. YAHR and L. SEIDL. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations. *Mov. Disord.* 2004. **19**(9). 1020–1028. doi:10.1002/mds.20213
18. HABETS J. G. V., M. HEIJMANS, M. L. KUIJF, M. L.F. JANSSEN, Y. TEMEL and P. L. KUBBEN. An update on adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2018. **33**(12). 1834–1843. ISSN 08853185. doi:10.1002/mds.115
19. HALL S, Y. SUROVA, A. ÖHRFELT, K. BLENNOW, H. ZETTERBERG and O. HANSSON. Longitudinal Measurements of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* 2016. **31**(6). 898–905. ISSN 0885–3185. doi:10.1002/mds.26578
20. HAUSER R. A. Levodopa: Past, Present, and Future. *Eur. Neurol.* 2009. **62**(1). 1–8. ISSN 1421–9913. doi:10.1159/000215875
21. HELMICH R. C., D. E. VAILLANCOURT, D. J. BROOKS, P. BRUNDIN, J. W. LANGSTON and B. R. BLOEM. The Future of Brain Imaging in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2018. **8**(s1). 47–51. ISSN 18777171. doi:10.3233/JPD–181482

22. HERBERT M. K., J. M. EEFTENS, M. B. AERTS, R. A. J. ESSELINK, B. R. BLOEM, H. B. KUIPERIJ and M. M. VERBEEK. CSF levels of DJ-1 and tau distinguish MSA patients from PD patients and controls. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014. **20**(1). 112–115. ISSN 13538020. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.09.003
23. HOEHN, M. M. and M. D. YAHR. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology.* 1967. **17**(5). 427–427. ISSN 0028–3878. doi:10.1212/WNL.17.5.427
24. HONG Z., M. SHI, K. A. CHUNG, et al., DJ-1 and α -synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain.* 2010. **133**(3). 713–726. ISSN 1460–2156. doi:10.1093/brain/awq008
25. HUGHES A. J., S. E. DANIEL, L. KILFORD and A. J. LEES. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1992. **55**(3). 181-184. ISSN 0022-3050.: doi:10.1136/jnnp.55.3.181
26. CHAUDHURI K. R., D. G. HEALY and A. H. V. SCHAPIRA. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006. **5**(3). 235-245. ISSN 14744422. doi:10.1016/S1474-4422(06)70373-
27. CHAUDHURI K. R., R. BHIDAYASIRI and T. VAN LAAR. Unmet needs in Parkinson's disease: New horizons in a changing landscape. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016. **33**. 2–8. ISSN 13538020. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.11.018
28. CHEN J., K. XU, J. P. PETZER, et al. Neuroprotection by Caffeine and A 2A Adenosine Receptor Inactivation in a Model of Parkinson's Disease. *J. Neurosci.* 2001. **21**(10). 143–143. ISSN 0270–6474. doi:10.1523/JNEUROSCI.21–10–j0001.2001
29. CHOI Y. I., SONG C. S., and B. Y. CHUN. Activities of daily living and manual hand dexterity in persons with idiopathic parkinson disease. *J. Phys. Ther. Sci.* 2017. **29**(3). 457–460. doi: 10.1589/jpts.29.457
30. JANKOVIC J. and E. K. TAN. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. **91**(8). 795–808. ISSN 0022–3050. doi:10.1136/jnnp–2019–322338
31. JANKOVIC J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2008. **79**(4). 368–376. ISSN 0022–3050. doi:10.1136/jnnp.2007.131045
32. JENNER P. Dopamine agonists, receptor selectivity and dyskinesia induction in Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurol.* 2003. **16**. 3–7. ISSN 1350–7540. doi:10.1097/00019052–200312001–00002

33. JURI C., V. KRAMER, P. J. RISS, et al. [18F]PR04.MZ PET/CT Imaging for Evaluation of Nigrostriatal Neuron Integrity in Patients With Parkinson Disease. *Clin. Nucl. Med.* 2021. **46**(2). 119–124 ISSN 1536–0229. doi:10.1097/RLU.00000000000003430
34. KATAYAMA T., J. SAWADA, K. TAKAHASHI and O. YAHARA. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Parkinson's Disease: A Critical Overview of the Literature and Meta-Analyses. *Brain Sci.* 2020. **10**(7). ISSN 2076–3425. doi:10.3390/brainsci10070466
35. KHAN A. U., M. AKRAM, M. DANİYAL and R. ZAINAB. Awareness and current knowledge of Parkinson's disease: a neurodegenerative disorder. *Int. J. Neurosci.* 2018. **129**(1). 55–93. ISSN 0020–7454. doi:10.1080/00207454.2018.1486837
36. KIEBURTZ K. and K. B. WUNDERLE. Parkinson's disease: Evidence for environmental risk factors. *Mov. Disord.* 2013. **28**(1). 8–13. ISSN 08853185. doi:10.1002/mds.25150
37. KOZÁKOVÁ, R. *Podpůrná a paliativní péče u pacientů s Parkinsonovou nemocí*. Praha: Grada Publishing. 2020. 128 s. Sestra (Grada). ISBN 978–80–271–2896–9
38. LOTANKAR S., K. S. PRABHAVALKAR and L. K. BHATT. Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement. *Neurosci Bull.* 2017. **33**(5). 585–597. ISSN 1673–7067. doi:10.1007/s12264–017–0183–5
39. LUNATI A., S. LESAGE and A. BRICE. The genetic landscape of Parkinson's disease. *Rev. Neurol* 2018. **174**(9). 628–643. ISSN 00353787. doi:10.1016/j.neurol.2018.08.004
40. MALEK N. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurol. India.* 2019. **67**(4). ISSN 0028–3886. doi:10.4103/0028–3886.266268
41. MARRAS C. and K. R. CHAUDHURI. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. *Mov. Disord.* 2016. **31**(8). 1095–1102. ISSN 0885–3185. doi:10.1002/mds.26510
42. MENŠÍKOVÁ K., M. BAREŠ and P. KAŇOVSKÝ. *Atypické parkinsonské syndromy*. Praha: Galén, 2015. 227s. ISBN 978–80–7492–223–7
43. MISCHLEY L. K., J. ALLEN and R. BRADLEY. Coenzyme Q10 deficiency in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2012. **318**(1–2). 72–75. ISSN 0022510X. doi:10.1016/j.jns.2012.03.023
44. MUELLER C., A. P. RAJKUMAR, Y. M. WAN, L. VELAYUDHAN, D. FFYTCHÉ, K. R. CHAUDHURI and D. AARSLAND. Assessment and Management of Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease. *CNS Drugs.* 2018. **32**(7). 621–635. ISSN 1172–7047. doi:10.1007/s40263–018–0540–6

45. OB, H., A. YAGISHITA, H. TERADA, et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2005. **64**(12). 2050-2055. ISSN 0028-3878. doi:10.1212/01.WNL.0000165960.04422.D0
46. OBESO J.A., M. STAMELOU, C.G. GOETZ, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov. Disord.* 2017. **32**(9). 1264–1310. ISSN 08853185. doi:10.1002/mds.27115
47. OOSTERVELD L. P., I. M.W. VERBERK, N. K. MAJBOUR, O. M. EL-AGNAF, H. C. WEINSTEIN, H. W. BERENDSE, C. E. TEUNISSEN and W. D.J. BERG. CSF or Serum Neurofilament Light Added to α -Synuclein Panel Discriminates Parkinson's From Controls. *Mov. Disord.* 2020. **35**(2). 288–295. ISSN 0885–3185. doi:10.1002/mds.27897
48. PAN T., S. KONDO, W. LE and J. JANKOVIC. The role of autophagy–lysosome pathway in neurodegeneration associated with Parkinson's disease. *Brain*. 2008. **131**(8). 1969–1978. ISSN 0006–8950. doi:10.1093/brain/awm318
49. PAPUĆ E. and K. REJDAK. Increased Cerebrospinal Fluid S100B and NSE Reflect Neuronal and Glial Damage in Parkinson's Disease. *Front. Aging Neurosci.* 2020. **12**. ISSN 1663–4365. doi:10.3389/fnagi.2020.00156
50. PARNETTI L., L. GAETANI, P. EUSEBI, et al. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2019. **18**(6). 573–586 ISSN 14744422. doi:10.1016/S1474–4422(19)30024–9
51. PARNETTI L., S. PACIOTTI, L. FAROTTI, G. BELLOMO, F. N. SEPE and P. EUSEBI. Parkinson's and Lewy body dementia CSF biomarkers. *Clin. Chim. Acta.* 2019. **495**. 318–325. ISSN 00098981. doi:10.1016/j.cca.2019.04.078
52. POSAVI M., M. DIAZ–ORTIZ, B. LIU, et al. Characterization of Parkinson's disease using blood–based biomarkers: A multicohort proteomic analysis. *PLOS Med.* 2019. **16**(10). ISSN 1549–1676. doi:10.1371/journal.pmed.1002931
53. POSTUMA R. B., D. BERG, M. STERN, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2015. **30**(12). 1591–1601. ISSN 08853185. doi:10.1002/mds.26424
54. REKTOR I. and E. RŮŽIČKA. *Parkinsonova nemoc: doporučené postupy diagnostiky a léčby – pozdní stadium*. Praha: Galén, 2004. 59s. ISBN 80–7262–298–6.
55. REKTOR I. and I. REKTOROVÁ. *Parkinsonova nemoc a příbuzná onemocnění v praxi*. Praha: Triton, 1999. 152 s. ISBN 80–7254–026–2

56. REKTOROVÁ I. Současné možnosti diagnostiky a terapie Parkinsonovy nemoci. *Neurol. praxi*. 2009. **10**(1) Suppl.A. 38. ISSN 1213–1814.
57. ROTH J., E. RŮŽIČKA and P. KAŇOVSKÝ. *Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy*. Praha: Galén, c2000. 293s. ISBN 80–7262–048–7
58. RUSINA R. and R. MATĚJ. *Neurodegenerativní onemocnění. 2., přepracované a doplněné vydání*. Praha: Mladá fronta, 2019. 448s. Aeskulap. ISBN 978–80–204–5123–1
59. RŮŽIČKA E. and I. REKTOR. *Parkinsonova nemoc: doporučené postupy diagnostiky a léčby – časné stadium*. Praha: Galén, 2004. 60s. ISBN 80–7262–298–6
60. SATUE M., J. OBIS, M. J. RODRIGO, et al. Optical Coherence Tomography as a Biomarker for Diagnosis, Progression, and Prognosis of Neurodegenerative Diseases. *J. Ophthalmol.* 2016. **2016**. 1–9 ISSN 2090–004X. doi:10.1155/2016/8503859
61. SAVITT J. M. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. *J. Clin. Investig.* 2006. **116**(7). 1744–1754. ISSN 0021–9738. doi:10.1172/JCI29178
62. SHEN Y., Y. TANG, X. ZHANG, K. HUANG and W. LE. Adaptive changes in autophagy after UPS impairment in Parkinson's disease. *Acta Pharmacol. Sin.* 2013. **34**(5). 667–673. ISSN 1671–4083. doi:10.1038/aps.2012.203
63. Siderowf A. *Encyclopedia of Movement Disorders: Schwab and England Activities of Daily Living Scale*. Academic Press (Elsevier). 2010, 99-100 ISBN 9780123741011
64. SIMON D. K., C. M. TANNER and P. BRUNDIN. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin. Geriatr. Med.* 2020. **36**(1). 1–12. ISSN 07490690. doi:10.1016/j.cger.2019.08.002
65. STOCCHI F., M. TORTI and C. FOSSATI. Advances in dopamine receptor agonists for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2016. **17**(14). 1889–1902. ISSN 1465–6566. doi:10.1080/14656566.2016.1219337
66. STOKER T. B. and R. A. BARKER. Recent developments in the treatment of Parkinson's Disease. *F1000Research.* 2020. **9**. ISSN 2046–1402. doi:10.12688/f1000research.25634.1
67. STOKER T. B., K. M. TORSNEY and R. A. BARKER. Emerging Treatment Approaches for Parkinson's Disease. *Front. Neurosci.* 2018. **12**. ISSN 1662–453X. doi:10.3389/fnins.2018.00693
68. STOKER T. B., KOULI A., K. M. TORSNEY, W. KUAN. and J. C. GREENLAND. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Codon Publications. 2018. 3–26. ISBN 9780994438164. doi:10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1

69. SUBRAMANIAM S.R. and M. CHESSELET. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.* 2013. **106–107**. 17–32. ISSN 03010082. doi:10.1016/j.pneurobio.2013.04.004
70. TITOVA N., M. A. QAMAR and K. R. CHAUDHURI. *International Review of Neurobiology: Parkinson's Disease–Biomarkers of Parkinson's Disease*. Academic Press (Elsevier). 2017. 183-196s. ISBN 9780128097144. doi:10.1016/bs.irn.2017.03.003
71. TOLOSA E., G. WENNING and W. POEWE. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006. **5**(1). 75–86. ISSN 14744422. doi:10.1016/S1474–4422(05)70285–4
72. TRIPATHI M., A. KUMAR and C. BAL. Neuroimaging in Parkinsonian Disorders. *Neurol. India.* 2018. **66**(7). ISSN 0028–3886. doi:10.4103/0028–3886.226460
73. WARAGAI M., J. WEI, M. FUJITA, et al. Increased level of DJ-1 in the cerebrospinal fluids of sporadic Parkinson's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. **345**(3). 967–972. ISSN 0006291X. doi:10.1016/j.bbrc.2006.05.011
74. WEINGARTEN C. P., M. H. SUNDMAN, P. HICKEY and N. CHEN. Neuroimaging of Parkinson's disease: Expanding views. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015. **59**. 16–52. ISSN 01497634. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.09.007
75. WEN M., B. ZHOU, Y. CHEN et al., Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: A meta-analysis. *PLOS ONE.* 2017. **12**(3). ISSN 1932–6203. doi:10.1371/journal.pone.0173731
76. YANG P., J. S. PERLMUTTER, T. L. S. BENZINGER, J. C. MORRIS and J. XU. Dopamine D3 receptor: A neglected participant in Parkinson Disease pathogenesis and treatment? *Ageing Res. Rev.* 2020. **57**. ISSN 15681637. doi:10.1016/j.arr.2019.100994