

LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO V OLOMOUCI



Autonomní dysfunkce u Parkinsonovy nemoci

DISERTAČNÍ PRÁCE

Obor Neurologie

MUDr. Michaela Kaiserová

Olomouc 2015

Autorské prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracovala samostatně s použitím uvedené literatury.

V Olomouci dne 25. 5. 2015

MUDr. Michaela Kaiserová

Poděkování

Ráda bych na tomto místě poděkovala všem svým kolegům, kteří mi pomohli se získáváním dat zpracovaných v této práci. Děkuji také svému školiteli, prof. MUDr. Petru Kaňovskému, CSc., za vedení a podnětné připomínky při realizaci mé práce. Díky patří i Mgr. Janě Zapletalové, PhD za statistické zpracování dat.

MUDr. Michaela Kaiserová

Obsah

1 Úvod	10
2 Parkinsonova nemoc	11
2.1 Prevalence a klasická definice Parkinsonovy nemoci.....	11
2.2 Patogeneze Parkinsonovy nemoci.....	13
2.3 Patologie Parkinsonovy nemoci.....	15
2.4 Navrhovaná nová definice Parkinsonovy nemoci.....	17
2.5 Klinické příznaky Parkinsonovy nemoci.....	19
2.5.1 Motorické příznaky.....	19
2.5.1.1 Bradykineze.....	19
2.5.1.2 Třes.....	20
2.5.1.3 Rigidita.....	21
2.5.1.4 Posturální instabilita.....	21
2.5.1.5 Motorické komplikace pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci.....	21
2.5.2 Non-motorické příznaky.....	22
2.5.2.1 Neuropsychiatrické příznaky.....	22
2.5.2.1.1 Deprese.....	22
2.5.2.1.2 Úzkostné poruchy.....	23
2.5.2.1.3 Apatie a zvýšená únavnost.....	23
2.5.2.1.4 Psychotické příznaky.....	24
2.5.2.1.5 Mírná kognitivní porucha a demence.....	25
2.5.2.1.6 Poruchy kontroly impulzů (ICD) a dopaminový deregulační syndrom (DDS).....	26
2.5.2.2 Poruchy spánku.....	27
2.5.2.2.1 Snížená denní bdělost	27
2.5.2.2.2 Porucha nočního spánku	28
2.5.2.3 Somatosenzitivní a sensorické příznaky.....	29
2.5.2.3.1 Bolest.....	29
2.5.2.3.2 Akatizie.....	29
2.5.2.3.3 Porucha čichu.....	30
2.5.2.3.4 Poruchy zraku.....	30
2.5.2.3.5 Narušení vestibulárních funkcí a propiocepce.....	30

2.5.2.4	Autonomní dysfunkce.....	31
2.5.2.4.1	Gastrointestinální příznaky.....	31
2.5.2.4.2	Urogenitální dysfunkce.....	37
2.5.2.4.3	Porucha termoregulace.....	39
2.5.2.4.4	Pupilomotorika.....	40
2.5.2.4.5	Kardiovaskulární dysfunkce.....	41
3	Možnosti detekce autonomních poruch u Parkinsonovy nemoci.....	44
3.1	Laboratorní testy.....	45
3.1.1	Testy sudomotorických funkcí.....	45
3.1.2	Testy kardiovaskulárních funkcí.....	45
3.1.3	Testy urogenitální dysfunkce.....	45
3.1.4	Testy gastrointestinální dysfunkce.....	46
3.1.5	Testování pupilomotoriky.....	46
3.2	Dotazníky.....	47
3.2.1	Urogenitální dysfunkce.....	47
3.2.2	Gastrointestinální dysfunkce.....	48
3.2.3	Globální škály non-motorických příznaků, zahrnující příznaky gastrointestinální dysfunkce.....	49
3.2.4	Kardiovaskulární dysfunkce.....	50
3.3	Česká verze Autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA-AUT) – dotazníku k hodnocení přítomnosti a závažnosti příznaků autonomních dysfunkcí u pacientů s Parkinsonovou nemocí.....	52
4	Chromogranin A a jeho možné využití v diagnostice Parkinsonovy nemoci.....	60
4.1	Chromogranin A – obecná charakteristika proteinu.....	60
4.2	Chromogranin A u neurologických a psychiatrických onemocnění.....	61
4.3	Chromogranin A u Parkinsonovy nemoci	62
4.4	Cerebrospinal fluid levels of chromogranin A in the treatment-naïve early stage Parkinson's disease: a pilot study.....	63
4.5	Úbytek katecholaminergních neuronů jako možná příčina rozvoje ortostatické hypotenze u Parkinsonovy nemoci na centrální úrovni.....	71
4.6	Orthostatic hypotension is associated with decreased cerebrospinal fluid levels of chromogranin A in early stage of Parkinson's disease.....	72

5 Diskuze	83
6 Závěr	87
7 Souhrn	88
7.1 Souhrn český.....	88
7.2 Summary.....	90
8 Seznam použité literatury	92
9 Publikace	114
9.1 Práce související s disertační prací.....	114
9.1.1 Původní vědecké publikace uveřejněné v časopisech s IF.....	114
9.1.2 Přehledné práce uveřejněné v ostatních recenzovaných časopisech.....	114
9.1.3 Publikovaná abstrakta.....	115
9.1.4 Seznam přednášek/posterů přednesených na veřejných odborných fórech.....	115
9.2 Ostatní publikace.....	116
9.2.1 Původní vědecké publikace uveřejněné v časopisech s IF.....	116
9.2.2 Přehledné práce uveřejněné v časopisech s IF.....	117
9.2.3 Práce uveřejněné v ostatních recenzovaných časopisech.....	118
9.2.4 Publikovaná abstrakta.....	118
9.2.5 Seznam přednášek/posterů přednesených na veřejných odborných fórech.....	119
10. Přílohy	120

Seznam použitých zkratk

ANS	autonomní nervový systém
ASEX	Arizona Sexual Experiences Scale
CgA	chromogranin A
CNS	centrální nervový systém
COMPASS	Composite Autonomic Symptom Scale
DDS	Dopamine Dysregulation Syndrome
DSFC	Drooling Severity and Frequency Scale
EDS	Excessive daytime somnolence
EMG	elektromyografické vyšetření
ENS	enterický nervový systém
HUT	Head-up Tilt Test
ICD	Impulse Control Disorder
IIEF	International Index of Erectile Function
L-DOPA	levodopa, L-3,4-dihydroxyphenylalanine
MCI	Mild cognitive impairment
MDS	Movement Disorder Society
MIBG	Meta-iodobenzylguanidin
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
MSA	multisystémová atrofie

NMSQuest	Non-motor Symptoms Questionnaire for Parkinson's Disease
NMSS	Non-motor Symptoms Assessment Scale for Parkinson's Disease
NTS	nucleus tractus solitarii
OAB-q	Overactive Bladder Questionnaire
OGS	Orthostatic Grading Scale
OH	ortostatická hypotenze
PET	Positron Emission Tomography
PLMS	Periodic Limb Movements in Sleep
PN	Parkinsonova nemoc
QSART	Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test
RBD	REM behavior disorder
REM	Rapid Eye Movement
RLS	Restless Legs Syndrome
RVLM	Rostral Ventrolateral Medulla
SAVSF	spektrální analýza variability srdeční frekvence
SCOPA	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease
SCOPA-AUT	Autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's Disease
SD	Standard Deviation, směrodatná odchylka
SHIM	Sexual Health Inventory for Men
SMAC	Second messenger of mitochondrial activator of caspases
SOD 1	superoxid dismutáza 1
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
SWAL-QOL	Generic Scale for Dysphagia-Related Outcomes (Quality of life)

TK	krevní tlak
TST	Thermoregulatory Sweat Test
UCH – L1	Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1
UK-PDBB Criteria	UK Parkinson's Disease Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

1 Úvod

Tématem mého postgraduálního studia byla Parkinsonova nemoc (PN), především pak autonomní dysfunkce, které toto onemocnění doprovázejí.

Úvodní část disertační práce se zabývá Parkinsonovou nemocí obecně. Postupně se věnuje současnému pohledu na patogenezi onemocnění, patologickým nálezům a klinickým příznakům. Je diskutována současná i nově navrhovaná definice Parkinsonovy nemoci. Zvláštní důraz je kladen na autonomní dysfunkce, jejich předpokládanou patogenezi, klinické projevy a možnosti jejich terapeutického ovlivnění.

Druhá část práce se zaměřuje na možnosti detekce autonomních dysfunkcí u PN. Krátce jsou zmíněny laboratorní testy, větší pozornost je věnována dotazníkům, které mohou sloužit jako jednoduchý diagnostický nástroj i v klinické praxi. Následuje část zabývající se jedním z těchto dotazníků, konkrétně SCOPA-AUT dotazníkem, určeným k hodnocení přítomnosti a závažnosti příznaků autonomních dysfunkcí u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Dotazník byl přeložen a poté byla testována srozumitelnost jeho české verze na pacientech všech 3 extrapyramidových center v České republice.

Poslední část studie je věnována výzkumným závěrům. Je popisován chromogranin A (CgA) a jeho hladina v likvoru u pacientů s PN. Vzhledem k abnormním hodnotám CgA u PN a jeho výskytu v katecholaminergních neuronech byla následně testována možná asociace CgA v likvoru a abnormní reakce na ortostatický stres po vertikalizaci pacienta na nakloněné rovině. Byla zjištěna závislost mezi hladinou CgA a změnou diastolického krevního tlaku po vertikalizaci, což by mohlo pomoci k objasnění patogeneze ortostatické hypotenze (OH) u PN. Současně se ukázalo, že pacienti trpící OH vykazují nižší hladinu chromograninu A v likvoru než pacienti bez OH.

Non-motorické příznaky PN (včetně autonomních poruch) jsou závažným problémem, který výrazně přispívá k disabilitě pacientů. Bohužel se ale stále ještě mnoho lékařů při pravidelných kontrolách zaměřuje pouze na motorické příznaky PN, a ty non-motorické zůstávají nerozpoznány. Cílem mé disertační práce bylo nejen upozornit na tuto problematiku, ale i vnést do českého prostředí jednoduchý nástroj ke včasnému zachytu autonomních poruch u PN a dále se pokusit pomocí vlastního výzkumu přispět ke včasné diagnostice jak vlastní PN, tak zvláště ortostatické hypotenze u tohoto onemocnění, jelikož včasná diagnóza vede ke včasnému zahájení léčby a tím ke zkvalitnění života pacientů.

2 Parkinsonova nemoc

2.1 Prevalence a klasická definice Parkinsonovy nemoci

Parkinsonova nemoc (PN) je chronické progresivní neurodegenerativní onemocnění, postihující asi 1,6 % populace starší 65 let, přičemž výskyt PN se s narůstající věkem zvyšuje. Ve věku 65-69 let postihuje 0,6 % populace, ve věku 70-74 let 1 %, ve věku 75-79 let 2,7 % a ve věku 80-84 let se vyskytuje u 3,6 % populace. Ženy a muži jsou postiženi přibližně stejnou měrou (de Rijk et al. 1997).

Klasická definice popisuje PN jako onemocnění nervové soustavy charakterizované ztrátou dopaminergních neuronů v substantia nigra pars compacta a současně přítomností neuronálních cytoplasmatických inkluzí, tzv. Lewyho tělísek (Recasens a Dehay 2014). Klinickým korelátem je rozvoj extrapyramidového hypokineticko-rigidního (parkinsonského) syndromu. Hlavní klinické příznaky PN (třes, rigiditu a bradykinezi) popsal James Parkinson již r. 1817 ve své práci „An Essay on the Shaking Palsy“ (Parkinson 2002). Postupně byla kritéria ke stanovení diagnózy PN dále doplňována a upřesňována, objevila se podmínka klidového třesu, asymetrie příznaků a dobrá odpověď na podání L-DOPA (Hughes et al. 1992).

V dnešní době využíváme ke stanovení diagnózy Parkinsonovy nemoci UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria (Gibb a Lees 1988). Tato diagnostická kritéria jsou založena na čistě klinickém popisu příznaků a odpovídavosti na podání L-DOPA. Jejich českou verzi zobrazuje Tab. 1.

Tab. 1: UK-PDBB klinická diagnostická kritéria Parkinsonovy nemoci

Krok 1 – Diagnóza parkinsonského syndromu

- bradykineze (zpomalení iniciace volního pohybu s progresivní redukcí rychlosti a amplitudy repetitivních pohybů),

a nejméně jeden z dalších příznaků:

- svalová rigidita,
- klidový třes 4–6 Hz,
- posturální instabilita (která není působena primárně vizuální, vestibulární, cerebellární nebo propioceptivní dysfunkcí).

Krok 2 – Vylučující kritéria pro Parkinsonovu nemoc

- anamnéza opakovaných iktů s postupnou progresí parkinsonské symptomatiky,
- anamnéza opakovaných úrazů hlavy,
- anamnéza proběhlé (a potvrzené) encefalidity,
- okulogyrní krize,
- léčba neuroleptiky předcházející rozvoj parkinsonské symptomatiky,
- více než jeden příbuzný postižený parkinsonizmem,
- pozvolná remise parkinsonské symptomatiky,
- jednostranné postižení po třech letech průběhu,
- supranukleární pohledová obrna,
- mozečkové příznaky,
- časná závažná autonomní porucha,
- časná závažná demence s poruchami paměti, řeči a praxie,
- Babinského příznak,
- přítomnost mozkového nádoru nebo hydrocefalu na CT,
- negativní odpověď na vysoké dávky L-DOPA (po vyloučení malaabsorbce),
- předchozí expozice MPTP.

Krok 3 – Podpůrná prospektivní pozitivní kritéria Parkinsonovy nemoci

(přítomnost 3 a více příznaků je nezbytná pro diagnózu jisté Parkinsonovy nemoci)

- jednostranný začátek,
- přítomnost klidového třesu,
- progresivní charakter onemocnění,
- trvalá asymetrie postižení s predilekcí na straně začátku,
- výborná odpověď (70–100%) na léčbu L-DOPA,
- těžká chorea indukovaná podáváním L-DOPA,
- odpověď na léčbu L-DOPA i po pěti letech léčby,
- trvání nemoci více než 10 let.

Převzato z: Menšíková et al. 2013

2.2 Patogeneze Parkinsonovy nemoci

Van Dijk se spolupracovníky v roce 2010 prošli dostupnou literaturu a na základě zjištěných poznatků shrnuli patogenetické mechanismy vedoucí k rozvoji PN do několika oblastí (van Dijk et al. 2010):

- 1) Mitochondriální dysfunkce a oxidativní stres
- 2) Narušená degradace proteinů
- 3) Agregace proteinů a tvorba Lewyho tělísek
- 4) Zánět a gliální aktivace
- 5) Apoptóza a buněčná smrt

Ad 1) Mitochondriální dysfunkce a oxidativní stres

Bylo zjištěno, že některé látky zasahující do mitochondriálního metabolismu mohou způsobit rozvoj parkinsonského syndromu, splňující klinická kritéria Parkinsonovy nemoci. Jedná se např. o 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP), který inhibuje mitochondriální komplex I (Tipton a Singer 1993), nebo o chronickou expozici pesticidu rotenonu (Betarbet et al. 2000). Dále bylo zjištěno, že v substantia nigra a ve frontálním kortexu pacientů s PN je abnormní výskyt proteinů nutných pro správnou funkci mitochondrií – prohibitin, ATP syntázy a superoxid dismutázy 2 (Ferrer et al. 2007).

Narušení funkce mitochondrií pak nejspíše hraje významnou úlohu v apoptóze navozené buněčné smrti neuronů. Toto se děje jednak uvolněním proapoptotických proteinů jako cytochromu C, druhého posla mitochondriálního aktivátoru kaspáz (SMAC) a HTRA2 (Lin a Beal 2006), jednak sníženou tvorbou ATP v procesu oxidativní fosforylace. Dysfunkce mitochondrií dále vede ke zvýšenému množství volných radikálů s následným zvýšením oxidativního stresu (Schapira 2008). Současně byla u pacientů s PN zjištěna alterace antioxidantních protektivních systémů v substantia nigra, především snížené množství glutationu (Sian et al. 1994).

Ad 2) Narušená degradace proteinů

U pacientů s PN se předpokládá narušená degradace aberantních proteinů v lysozomech a porucha ubikvitin-proteazomového systému. Správná funkce lysozomálního degradačního systému buňky je nutná například k degradaci oligomerních meziproductů

α -synukleinu, jejichž akumulace v buňce je považována za toxickou a může vést ke smrti buňky (Lee et al. 2004). Teorie narušené lysozomální degradace proteinů je podpořena i tím, že u některých pacientů s PN byla zjištěna přítomnost aberantní glukocerebrosidázy (jednoho z lysozomálních enzymů). Byl tedy vysloven předpoklad, že přítomnost mutace genu pro tento enzym je jedním z rizikových faktorů rozvoje PN (Lwin et al. 2004).

Ubikvitin-proteasomový systém slouží k označení proteinu určeného k degradaci ubikvitinem a tento komplex pak směřuje k proteazomům k vlastnímu zpracování. Narušení funkce tohoto systému může být podmíněno zvýšeným oxidativním stresem nebo mutací genů (ať již zděděnou či získanou, např. po expozici toxinu ze zevního prostředí) pro některé proteiny, jako α -synuklein, parkin nebo ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1). Chybná funkce ubikvitin-proteasomového systému by pak mohla být považována za jednu z příčin neurodegenerativního procesu (Betarbet et al. 2005).

Ad 3) Agregace proteinů a tvorba Lewyho tělísek

Produkce chybně složených (tzv. „misfolded“), zmutovaných, denaturovaných nebo jinak poškozených proteinů a jejich změněných degradačních produktů vede k akumulaci těchto proteinů v buňce a následné tvorbě Lewyho tělísek a Lewyho neuritů. Pro patologii Lewyho typu u pacientů se sporadickou PN je typická akumulace α -synukleinu. Jedná se o protein, který je lokalizován do oblasti presynaptických zakončení většiny neuronů. Za normálních okolností je přítomen v monomerní formě. U PN a jiných synukleinopatií dochází k agregaci monomerního α -synukleinu do podoby nerozpustných fibril. Meziprodukty ve formaci těchto agregátů jsou solubilní oligomery, které jsou považovány za toxické formy α -synukleinu (Lee et al. 2004). Bylo zjištěno, že některé faktory usnadňují vznik fibril abnormálního α -synukleinu a jejich následnou agregaci. Jedná se např. o bodové mutace genu pro α -synuklein v místě Ser129, snížené pH, zvýšenou teplotu, přítomnost kovu nebo molekul pesticidu (Uversky 2007).

Ad 4) Zánět a gliální aktivace

U pacientů s PN byly popsány zánětlivé změny v substantia nigra, sestávající z mikrogliální aktivace, astroglie a lymfocytické infiltrace. Tyto se pak zapojují do kaskády dějů vedoucích k neurodegeneraci (Hirsch a Hunot 2009). V substantia nigra a ve striatu byly

zjištěny i zvýšené hladiny interleukinů a některých růstových faktorů, což je také považováno za indikátor zánětlivé složky a zapojení glie (Mogi et al. 1994).

Ad 5) Apoptóza a buněčná smrt

Mochizuki pomocí histochemických metod prokázal apoptotické změny v mezencefalu u pacientů, kteří trpěli PN (Mochizuki et al. 1996). Dále bylo zjištěno, že koncentrace anti-apoptotického proteinu bcl-2 je (nejspíše kompenzatorně) zvýšena v dopaminergních nigrostriálních neuronech (Mogi et al. 1996). Ve stejné oblasti byla zjištěna i zvýšená koncentrace solubilního Fas proteinu, což je receptorová molekula signalizující apoptózu (Mogi et al. 1996). Strauss se spolupracovníky zjistil, že mutace HTRA2 genu, jehož produkt se účastní v procesu apoptózy, je u některých pacientů s PN mutován (Strauss et al. 2005). Všechny tyto nálezy tak podporují hypotézu o podílu apoptózy na neurodegenerativním procesu vedoucím k rozvoji PN.

2.3 Patologie Parkinsonovy nemoci

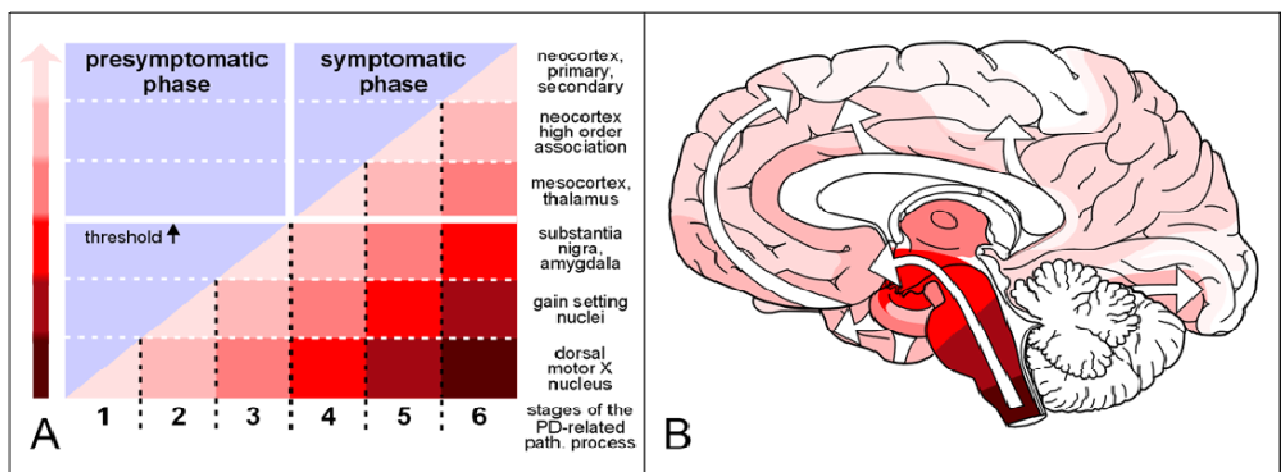
Typickým patologickým nálezem u PN jsou tzv. Lewyho tělíska (lokalizovaná do oblasti neuronálních perikaryí) a Lewyho neurity (inkluze v oblasti neuronálních axonů). Lewyho tělíska a Lewyho neurity pak souhrnně označujeme jako tzv. „Lewy-related pathology“ (Dickson 2012). Lewyho neurity se objevují dříve než Lewyho tělíska a nejspíše způsobují poruchu somatopetálního i somatofugálního transportu a narušují tak správné funkce buňky. Porucha axonálního transportu může vést ke zvýšení koncentrace α -synukleinu v tělech neuronů a přispívat tak k formaci Lewyho tělísek (Del Tredici a Braak 2012).

V dnešní době je obecně přijímán názor, že Lewyho patologie nevzniká všude v mozku současně, ale že patologické změny začínají v oblasti mozkového kmene a postupně se šíří vzestupně až zasáhnou struktury mozkového kortexu. Tento koncept navrhl Braak se spolupracovníky na základě neuropatologických studií (Braak et al. 2004) (Obr. 1). Dle tohoto konceptu popisujeme 6 neuropatologických stadií PN. Ve stadiu 1 a 2 je Lewyho patologie lokalizována do oblasti mozkového kmene (prodloužené míchy a pontinního tegmenta) a do oblasti olfaktorického bulbu. Tato stadia považujeme za premotorická. Ve stadiích 3 a 4 je již zasažena substantia nigra a další struktury šedé hmoty mezencefala, v dalším průběhu se pak

patologie šíří dále proximálně. Postižení substantia nigra je charakterizováno přechodem do tzv. „symptomatické“ fáze onemocnění, kdy se objeví typické motorické příznaky PN. Postižení anteromediálního temporálního mezokortexu je typickým znakem 4. stadia nemoci. Ve stadiu 5 a 6 je Lewyho patologie rozšířena až do neokortexu a onemocnění se manifestuje celým svým spektrem příznaků. Postižení neokortexu a limbických struktur (amygdala, hipokampus, anteromediální temporální mezokortex) patří mezi významné příčiny kognitivní a intelektové deteriorace u PN (Braak et al. 2003; Braak et al. 2004).

Novější studie ukazují postižení nejen mozku, ale i míchy a struktur periferního nervového systému. A to již v časně, premotorické fázi onemocnění (Del Tredici a Braak 2012). Lewyho patologie byla nalezena ve všech úsecích míchy, v autonomním a enterickém nervovém systému a orgánech jimi zásobovaných; v n. vagus, gangliích sympatiku, submandibulární slinné žláze (Del Tredici et al. 2010), intramurálním plexu gastrointestinálního traktu (Wakabayashi et al. 1988), vezikoprostatickém plexu (Minguez-Castellanos et al. 2007), močovém měchýři (Beach et al. 2010), nadledvinách (Fumimura et al. 2007), srdečním sympatiku (příčemž postižení srdečního sympatiku je difuzní, zahrnující i převodní systém srdce) (Orimo et al. 2005, Ghebremedhin et al. 2009). Vzhledem k časnému postižení enterického nervového systému u pacientů s PN se zvažuje možnost prvotního vzniku Lewyho patologie ve střevě, s následným šířením do oblasti mozkového kmene (Braak et al. 2003). Objevila se i hypotéza, že abnormní α -synuklein je svými vlastnostmi podobný prionu, a dokáže se tak v nervovém systému sám šířit (Olanow a Brundin 2013).

Obr. 1) Neuropatologická stadia Parkinsonovy nemoci



Převzato z Braak et al. 2004

2.4 Navrhovaná nová definice Parkinsonovy nemoci

Typické motorické příznaky PN (odpovídající klasickému popisu PN) se objeví, jakmile neurodegenerativní proces, charakterizovaný tvorbou α -synuklein-imunopositivních Lewyho neuritů a Lewyho tělísek, zasáhne struktury substantia nigra v mezencefalu. Jak je ale z patologických nálezů patrné, změny při PN jsou difuznější, postihující více nervových struktur – a to jak centrálního, tak periferního i enterického nervového systému. Dnes je již obecně přijímán Braakův neuropatologický koncept, který popisuje 6 stupňů postižení mozku u PN, přičemž změny mají ascendentní charakter (Braak et al. 2004; viz předchozí kapitola). Je tedy zřejmé, že PN nebude onemocnění postihující pouze motorické funkce, na základě postižení dopaminergního systému mezencefala, jak bychom mohli usuzovat z klasické definice. Vzhledem k difuznímu postižení centrálních i periferních nervových struktur je PN doprovázena i dalšími příznaky, souhrnně označovanými jako non-motorické. Mezi tyto řadíme příznaky neuropsychiatrické, kognitivní dysfunkce, poruchu spánku, poruchy autonomních a sensorických funkcí (Park a Stacy 2009).

Vzhledem k těmto skutečnostem navrhuji někteří autoři novou definici PN, která by reflektovala difuzní postižení nervového systému a z něj plynoucí příznaky. Stern se spolupracovníky navrhl 3-fázovou koncepcí progresse onemocnění (Stern et al. 2012) (Tab. 2). V první, tzv. preklinické fázi je přítomna patologie charakteru α -synukleinopatie v centrálním a/nebo periferním autonomním nervovém systému, pacient je ale zatím klinicky asymptomatický.

Ve druhé, tzv. premotorické fázi se již objevují první non-motorické příznaky PN, způsobené extranigrální patologií. Nejčastěji se vyskytují poruchy čichu, zácpa, poruchy spánku (především porucha chování v REM spánku, tzv. „REM behavior disorder“) a deprese. Časná manifestace se předpokládá také u některých jiných autonomních příznaků (např. denervace srdečního sympatiku), úzkosti, poruch zraku, syndromu neklidných nohou, apatie, osobnostních změn (Lang 2011).

Třetí, tzv. motorická fáze je charakterizována přítomností klasických motorických příznaků, doprovázených některými z příznaků vyskytujících se ve druhé fázi onemocnění. S progresí onemocnění se pak přidružují další příznaky PN, jako jsou další autonomní dysfunkce, sensorické potíže či kognitivní deficit.

Velkou výzvou pro výzkumníky je nyní stanovení přesnějších diagnostických kritérií pro fázi 1 a 2. Jsou intenzivně studovány likvorové markery onemocnění, genové mutace

vedoucí k rozvoji parkinsonského syndromu, zkoumá se prediktivní hodnota hyperechogenity substantia nigra při transkraniální ultrasonografii, dále PET, SPECT (jako funkční zobrazení dopaminergního systému v bazálních gangliích) či MIBG SPECT (k posouzení stupně sympatické denervace srdce). Pokud by se podařilo najít spolehlivé markery pro diagnózu premotorických fází onemocnění, mohli by být pod diagnózu PN zahrnuti i pacienti, kteří dosud trpí „pouze“ non-motorickými příznaky. Toto by pak mohlo mít i další terapeutické důsledky.

Tab. 2: Nová definice Parkinsonovy nemoci dle Sterna et al. 2011

1. fáze	Preklinická PN	Předpokládá se přítomnost pro PN specifické patologie, doložená molekulárními markery nebo výsledky zobrazovacích metod. Nejsou přítomny klinické příznaky onemocnění.
2. fáze	Premotorická fáze PN	Přítomnost časných non-motorických příznaků PN, daných extranigrální patologií.
3. fáze	Motorická fáze PN	Patologické změny zasahující do substantia nigra, vedoucí k nigrostriatálnímu dopaminovému deficitu, který způsobí klasické motorické příznaky. Následně rozvoj pozdních non-motorických příznaků, způsobených pokračujícím patologickým procesem.

Převzato ze Stern et al. 2011

2.5 Klinické příznaky Parkinsonovy nemoci

Klinické příznaky PN je možno rozdělit do dvou hlavních skupin: tzv. motorické a non-motorické příznaky. Přehled základních motorických a non-motorických příznaků znázorňuje Tab. 3.

Tab. 3: Klinické příznaky Parkinsonovy nemoci

Motorické příznaky	Non-motorické příznaky
Třes, bradykineze, rigidita, posturální instabilita	Kognitivní deficit, bradypsychismus, obtížné hledání slov (tzv. „tip-of-the-tongue phenomenon“)
Hypomimie, dysartrie, dysfagie, sialorea	Deprese, apatie, anhedonie, únava a další behaviorální a psychiatrické potíže
Snížení souhybů paží při chůzi, šoupavá chůze, festinace, obtížné vstávání ze židle nebo přetáčení na posteli	Senzorické příznaky: apatie, ageuzie, bolest (rameno, záda), parestezie
Mikrografie, potíže s krájením jídla, vlastním jezením, zpomalení aktivit denního života	Dysautonomie (ortostatická hypotenze, zácpa, močové nebo sexuální dysfunkce, abnormní potivost, seborrhoea), váhový úbytek
Přítomnost glabelárního reflexu, blefarospasmus, dystonie, skolióza, kamptokormie	Poruchy spánku (poruchy chování v REM spánku, živé sny, denní spavost, fragmentace spánku, syndrom neklidných nohou)

Převzato z Jankovic et al. 2008

2.5.1 Motorické příznaky

Současná kritéria ke stanovení diagnózy parkinsonského syndromu vycházejí z UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria. Parkinsonský syndrom je dle těchto kritérií definován jako bradykineze s doprovodem svalovou rigiditou a/nebo klidovým třesem o frekvenci 4-6Hz a/nebo posturální instabilitou (Tab. 1). Tímto je stanovena typická tetáda příznaků, charakterizující časné motorické příznaky PN.

2.5.1.1 Bradykineze

Pojem bradykineze použil již James Parkinson k popisu jednoho z kardinálních příznaků PN, kterým je zpomalení prováděných pohybů. Bradykinezí jsou často chybně

označovány i příznaky vyplývající z akineze a hypokineze. Akinezi označujeme chudost spontánních pohybů (např. hypomimie) či asociovaných pohybů (např. souhybů paží při chůzi). Jinou manifestací akineze může být freezing a porucha iniciace pohybů. Jako hypokinezi označujeme stav, kdy jsou pohyby snižené co do rozsahu (např. mikrografie) (Berardelli et al. 2001). Patofyziologie bradykineze dosud nebyla zcela objasněna, předpokládá se porucha zapojení bazálních ganglií v okruzích zajišťujících plánování, iniciaci a provádění pohybů (Jankovic 2008). Tíže bradykineze koreluje s tíží nigrostriatálního dopaminergního deficitu (Vingerhoets et al. 1997). Existence tzv. paradoxní kineze (stav, kdy imobilní pacient po určitém zevním podnětu provádí pohyby překvapivě rychle) naznačuje, že u pacientů s PN není narušeno vlastní motorické programování, nýbrž pacienti mají spíše potíže se spouštěním motorických programů bez externího podnětu, jako je hlasitý zvuk, pochodová hudba nebo senzorický trik (Jankovic 2008). Ke klinické manifestaci bradykineze mohou přispívat i další faktory, jako jsou svalová slabost, rigidita, třes, snížená flexibilita myšlení (narušující plánování pohybu a prodlužující reakční čas). Je známa i teorie, že zpomalení prováděného pohybu je kompenzatorní ve snaze o jeho zpřesnění (Sheridan a Flowers 1990, Berardelli et al. 2001).

2.5.1.2 Třes

Klidový třes je častý a snadno rozpoznatelný příznak PN. Podle jedné studie je u 69 % pacientů přítomen již v době diagnózy a později v průběhu onemocnění postihuje 75 % pacientů s PN (Hughes et al. 1993). Zpočátku je typicky unilaterální, má frekvenci 4-6 Hz a téměř vždy postihuje především distální část končetiny. Třes má pronačně-supinační charakter (tzv. „pill-rolling tremor“) a s postupem onemocnění často postihne i druhou horní končetinu. Klidový třes u PN může postihnout také rty, bradu a dolní končetiny. Na rozdíl od esenciálního třesu však jen zřídka postihuje hlavu a hlas. Třes většinou mizí při činnosti a ve spánku. Někteří pacienti popisují i „vnitřní“ třes, bez třesu objektivně viditelného (Jankovic 2008).

U PN se mimo typického klidového třesu může objevit i posturální třes, který bývá často více hendikepující než klidový třes, a může být dokonce první manifestací PN. S PN asociovaný posturální třes se označuje jako tzv. re-emergentní a typicky se objevuje až s prodlevou po předpažení horních končetin. Frekvence re-emergentního třesu je shodná

s frekvencí klidového třesu, tento třes odpovídá na dopaminergní terapii a lze jej považovat za variantu klidového třesu (Jankovic et al. 1999).

2.5.1.3 Rigidita

Rigidita je charakterizována zvýšeným odporem kladeným pasivnímu pohybu v určitém pohybovém segmentu. Může být přítomna proximálně (šije, ramena, kyčle) i distálně (zápěstí, kotníky). Volní pohyby druhostrannou končetinou (tzv. Fromentův manévr) rigiditu zvyšují, a mohou tak být použity k detekci i jen lehké rigidity (Jakovic 2008). Rigidita může být asociována s bolestí a tato bolest může být prvním příznakem PN (Farnikova et al. 2012). O bolesti, jako non-motorickém příznaku, bude podrobněji pojednáno v dalším textu.

2.5.1.4 Posturální instabilita

Posturální instabilita je charakterizována sníženou schopností udržet rovnováhu při provádění každodenních úkonů, jako jsou chůze, otáčení se nebo postavování ze sedu. Je dána ztrátou posturálních reflexů a objevuje se spíše v pozdějších fázích onemocnění. Společně s freezingem patří mezi nejčastější příčiny pádů při PN. Spíše pozdní výskyt pádů je jedním z odlišujících příznaků PN od progresivní supranukleární paralýzy nebo multisystémové atrofie (Wenning et al. 1999). Patofyziologický podklad posturální instability dosud není zcela objasněn, vzhledem k typické refrakternosti k dopaminergní léčbě se předpokládá podíl dalších non-dopaminergních systémů (např. noradrenergní deficit při ztrátě neuronů locus coeruleus) (Grimbergen et al. 2009).

2.5.1.5 Motorické komplikace pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci

Asi nejúčinnějším lékem k ovlivnění především motorických příznaků nadále zůstává L-DOPA. Nicméně tato terapie s sebou nese riziko rozvoje pozdních hybných komplikací, které po 5 letech postihují kolem 50 % pacientů a po 10 letech až 80 % pacientů (Rinne 1983). Z hlediska hybných komplikací rozlišujeme motorické fluktuace a dyskineze.

Fluktuace však mohou postihovat také non-motorické příznaky a rezultují v kolísání nálady, kognice, autonomních potíží nebo bolesti (Witjas et al. 2002). Vlastní příčina rozvoje motorických fluktuací doposud není zcela objasněna. Předpokládá se podíl farmakokinetické a farmakodynamické změny vznikající na podkladě nefyziologického, pulzatilního podávání L-DOPA (Sharma et al. 2015), současně s vlastní progresí neurodegenerativního procesu. Rozvoj pozdních hybných komplikací je úzce spojen s dávkami podávané levodopy. Jako prevence jejich rozvoje je doporučováno podávat co nejnižší dávky levodopy, které vedou k uspokojivé kompenzaci příznaků PN (Warren Olanow 2013).

2.5.2 Non-motorické příznaky

Non-motorické příznaky PN tvoří široké spektrum symptomů, které se mohou objevit prakticky kdykoliv v průběhu onemocnění. Jako typické příznaky premotorického stadia PN jsou uváděny zácpa, porucha čichu, porucha chování v REM fázi spánku a deprese. V této fázi onemocnění se může objevit i apatie, zvýšená únava, úzkost či syndrom neklidných nohou (Chaudhuri et al. 2006). Další non-motorické příznaky se manifestují později v průběhu onemocnění. Non-motorické příznaky PN jsou závažným problémem, který výrazně přispívá k disabilitě pacientů a zhoršuje tak kvalitu jejich života.

V následujícím textu bude pojednáno o jednotlivých non-motorických příznacích, přičemž větší pozornost bude věnována autonomním poruchám, včetně patofyziologie a možného terapeutického ovlivnění.

2.5.2.1 Neuropsychiatrické příznaky

2.5.2.1.1 Deprese

Deprese je častým příznakem PN, s prevalencí 30-40% (Aarsland et al. 2009). Deprese u PN se dnes nepovažuje pouze za tzv. reaktivní depresi, ale předpokládá se její biologický podklad. Patogeneticky se uvažuje o narušení serotoninergní transmise i limbického noradrenergního a dopaminergního systému (Remy et al. 2005). Patofyziologicky se tedy nejspíše významně uplatňuje non-dopaminergní transmise při lézi extranigrálních struktur.

Tuto teorii podporuje i zjištěná korelace mezi tíží deprese a volumetricky měřenou velikostí amygdaly a hipokampu (van Mierlo et al. 2015).

Byla popsána celá řada příznaků považovaných za rizikové faktory rozvoje deprese u PN. Mezi tyto rizikové faktory patří tíže motorických příznaků (Rojo et al. 2003, Wichowicz et al. 2006, Leentjens et al. 2013), anxieta (Leentjens et al. 2013), kognitivní deficit (Wichowicz et al. 2006, Cubo et al. 2000, Leentjens et al. 2013), delší trvání příznaků PN (Barone et al. 2009), časnější nástup onemocnění (Giladi et al. 2000), omezení aktivit denního života (Tandberg et al. 1997, Wichowicz et al. 2006), bradykineze, porucha chůze a rovnováhy (Cubo et al. 2000), klinické příznaky budící podezření na atypický parkinsonismus (Tandberg et al. 1997), motorické fluktuace (Wichowicz et al. 2006), vyšší denní dávky L-DOPA (Tandberg et al. 1997, Wichowicz et al. 2006), poruchy spánku (Tandberg et al. 1998), syndrom neklidných nohou (Krishnan et al. 2003), ženské pohlaví (Rojo et al. 2003).

2.5.2.1.2 Úzkostné poruchy

Úzkostné poruchy se u pacientů s PN vyskytují poměrně často, udávaná prevalence je až 40 % (Aarsland et al. 2009). Mezi nejčastější úzkostné poruchy u PN patří panická porucha, generalizovaná úzkostná porucha a sociální fobie (Dissanayaka et al. 2010). Častá je i komorbidita anxiety a deprese, dle různých studií 14-26 % (Prediger et al. 2012). Za rizikové faktory pro rozvoj anxiety u PN jsou považovány tíže onemocnění, posturální instabilita a porucha chůze, dyskineze a on/off motorické fluktuace, časnější nástup onemocnění, ženské pohlaví, příznaky deprese nebo snížená kvalita spánku (Dissanayaka et al. 2010, Nègre-Pagès et al. 2010).

2.5.2.1.3 Apatie a zvýšená únavnost

Apatie a zvýšená únavnost jsou dalšími častými příznaky PN, postihujícími kolem 1/3 pacientů (Dujardin et al. 2007, Aarsland et al. 2009). Apatie je závažným příznakem, jelikož výrazně zasahuje do běžných denních aktivit. Pacienti trpí ztrátou zájmu a participace na aktivitách denního života, ztrátou iniciativy, oploštěním emocí, nedokončují započaté aktivity, jsou neteční. Patogeneticky se předpokládá postižení fronto-subkortikálních okruhů. Přesný

neurochemický substrát zatím není znám, předpokládá se však zapojení nejen dopaminergních, ale i dalších non-dopaminergních okruhů (Dujardin et al. 2007).

Zvýšená únava se objevuje časně v průběhu PN, a může dokonce předcházet rozvoji motorických příznaků (Lou et al. 2001). I přes svůj vliv na běžné denní aktivity bývá často nedostatečně diagnostikovaným příznakem. Může se vyskytovat trvale nebo jen intermitentně, obecně se ale její výskyt v průběhu života zvyšuje. Byla zjištěna asociace zvýšené únavy s depresí, kognitivním deficitem a nadměrnou denní spavostí (Alves et al. 2004, Aarsland et al. 2010).

2.5.2.1.4 Psychotické příznaky

Nejčastějším psychotickým příznakem PN jsou zrakové halucinace. Tyto jsou typicky formované, pacienti halucinují osoby nebo zvířata, méně často neživé objekty. Halucinace mají rekurentní charakter a většina pacientů si na ně zachovává náhled. Mohou se objevit i sluchové halucinace, od nezřetelných zvuků nebo hudby až po jasné, vyhrožující hlasy. Sluchové halucinace se objevují především u pacientů trpících současně zrakovými halucinacemi a kognitivním deficitem (Inzelberg et al. 1998), což je v kontrastu s typickými sluchovými halucinacemi u pacientů trpících schizofrenií. Taktilní, čichové a chuťové halucinace jsou relativně málo časté u PN a vyskytují se současně s halucinacemi zrakovými (Ravina et al. 2007, Diederich et al. 2009).

Falešný pocit přítomnosti („feeling of presence“) je charakterizován pocitem přítomnosti jiné osoby v místnosti, aniž by tato osoba byla skutečně přítomna. Nejsou ani přítomny ani sensorické podněty, které by vedly k objasnění přítomnosti dané osoby. Falešný pocit přítomnosti u PN trvá obvykle krátce (vteřiny) a objevuje se několikrát do týdne, většinou uvnitř domu. Daná osoba je většinou pocíťována jako přítomná vedle nebo za pacientem. Pacient má tendenci se otočit a zkontrolovat přítomnost druhé osoby, náhled na její nereálnost ale většinou zůstává zachován. Falešný pocit přítomnosti je dnes řazen mezi halucinatorní projevy (Fénelon et al. 2011).

U pacientů s PN se můžeme setkat i s iluzemi (klamné vnímání skutečnosti) a bludy. Mezi rizikové faktory rozvoje psychotických příznaků patří věk, délka trvání nemoci, kognitivní deficit, přítomnost deprese, poruchy spánku (ať už ve smyslu hypersomnie, či insomnie) (Factor et al. 2011).

Diagnostická kritéria psychózy u PN byla navržena pracovní skupinou NINDS/NIMH (Ravina et al. 2007). Tato kritéria jsou shrnuta v Tab. 4.

Tab. 4: NINDS/NIMH diagnostická kritéria psychózy asociované s Parkinsonovou nemocí	
A) Charakteristické příznaky	Přítomnost alespoň jednoho z následujících symptomů: 1) Iluze 2) Falešný pocit přítomnosti (především osob, méně zvířat) 3) Halucinace 4) Bludy
B) Primární diagnóza	Diagnóza PN stanovená na základě UK-PDBB kritérií Příznaky uvedené v bodě A se objevily až po rozvoji příznaků PN
C) Trvání příznaků	Psychotické příznaky se objevují rekurentně nebo jsou přítomny trvale, a to po dobu nejméně jednoho měsíce
D) Vyloučení jiných příčin	Symptomy uvedené v bodě A nelze přisoudit jiným onemocněním (např. demenci s Lewyho tělísky, schizofrenii, schizoafektivní poruše, poruše s bludy, afektivní poruše s psychotickými příznaky nebo dalším stavům, včetně deliria)
E) Přidružené příznaky, které je třeba zohlednit	Zachovaný náhled, nebo naopak ztráta náhledu, přítomnost demence, léčba PN

PN...Parkinsonova nemoc, UK-PDBB kritéria...UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria

Převzato z Ravina et al. 2007

2.5.2.1.5 Mírná kognitivní porucha a demence

Podle multicentrické studie Aarslanda et al. se mírná kognitivní porucha (MCI) vyskytla v průměru u 25,8 % pacientů s PN, přičemž výskyt byl závislý na délce trvání onemocnění. U nově zachycených, dosud nemedikovaných pacientů byla přítomna u 18,9 %,

zatímco u pacientů v pokročilých fázích onemocnění se MCI zjistila u 39,4 % pacientů (Aarsland et al. 2010). Deficity se u MCI vyskytují v různých kognitivních doménách. Narušeny jsou funkce exekutivní, paměťové, vizuospeciální a může být přítomna porucha pozornosti (Aarsland et al. 2010).

U pacientů s MCI je vyšší riziko přechodu do demence (Janvin et al. 2006). Za další rizikové faktory rozvoje demence u PN se považují vyšší věk, delší trvání nemoci, mužské pohlaví, „atypické“ parkinsonské příznaky a řada non-motorických příznaků (např. zrakové halucinace, deprese, poruchy REM spánku) (Weintraub a Burn 2011). Prevalence demence u PN je, stejně jako u MCI, závislá na délce onemocnění. Po 5 letech trvání PN se demence vyskytuje u 28 %, po 15 letech trvání u 48 % (přičemž dalších 36 % má MCI dosud nesplňující kritéria demence), po 20 letech trvání PN je demence přítomna až u 83 % pacientů (Aarsland a Kurz 2010).

Na časném postižení kognitivních funkcí, především ve formě exekutivní dysfunkce, mají nejspíše hlavní vliv změny fronto-striatální. Tyto jsou dány spíše nigrostriatální a následně mezokortikální dopaminergní denervací než tvorbou Lewyho tělísek kortikálně. Předpokládá se i podíl noradrenergního deficitu (daný degenerací locus coeruleus) a změny v cholinergní transmisi. V dalším průběhu onemocnění, kdy Lewyho patologie postihne CNS difuzně a dojde k rozsáhlejší kortikální a subkortikální degeneraci, včetně výrazného cholinergního deficitu, dojde k rozvoji demence (Kehagia et al. 2010).

2.5.2.1.6 Poruchy kontroly impulzů (Impulse Control Disorder, ICD) a dopaminový deregulační syndrom (Dopamine Dysregulation Syndrome, DDS)

Poruchy kontroly impulzů (ICD) jsou charakterizovány jako repetitivní nutkavé chování, které je motivováno vidinou potěšení nebo uspokojení a neschopností odolávat impulzům nebo pokušením, které mohou být pro jednotlivce nebo jeho okolí škodlivé (Menšíková et al. 2013). U PN se v rámci ICD můžeme setkat především s gamblingem, kompulzivním nakupováním, patologickým přejídáním, hypersexualitou, pundingem (nutkavé bezúčelné repetitivní chování). Příznaky ICD byly popsány u 13,6 % léčených pacientů s PN, přičemž u pacientů léčených dopaminergními agonisty byl výskyt 2-3,5x častější (Weintraub et al. 2010). Rozvoj ICD je spojován především s užíváním dopaminergních agonistů, které se váží na D2/D3 receptoty, nicméně zvýšený výskyt příznaků ICD byl popsán i při terapii levodopou a amantadinem (Weintraub et al. 2010). Patofyziologie ICD není dosud zcela

objasněna, předpokládá se dysfunkce mezolimbického okruhu (Cilia et al. 2008), ventrálního striata a prefrontálního kortexu (Reuter et al. 2005). Rizikovými faktory pro rozvoj ICD jsou mužské pohlaví, nižší věk pacienta, rozvoj příznaků PN v časnějším věku, historie příznaků ICD před rozvojem PN nebo rodinná anamnéza abúzu drog, bipolární poruchy nebo gamblingu (Weintraub et al. 2015).

Mezi ICD lze zařadit i tzv. dopaminový deregulační syndrom (DDS) (Weintraub et al. 2015). DDS je podobný drogové závislosti a vyjadřuje impulzivní užívání stále se navyšujících dávek dopaminergní terapie. DDS se rozvíjí u pacientů s dlouhodobou anamnézou užívání dopaminergní medikace. Pacienti užívají mnohem vyšší dávky dopaminergních preparátů, než jsou nezbytné pro optimální kontrolu motorických příznaků. Výsledkem je pak rozvoj těžkých dyskinezií a různých poruch chování (neklid, psychomotorická hyperaktivita, agresivita, hypomanie, dysforie, anhedonie a podrážděnost při redukci dávek medikace) (Evans et al. 2010, Menšíková et al. 2013). Zatímco jiné typy ICD jsou asociovány především s užíváním dopaminergních agonistů, DDS je asociován spíše s krátce působící, vysoce potentní dopaminergní medikací, jako je podávání levodopy nebo apomorfínu (Weintraub et al. 2015).

2.5.2.2 Poruchy spánku

Poruchy spánku jsou u PN velmi časté, jsou popisovány až u 90 % pacientů (Weintraub a Burn 2011). Se spánkem asociované poruchy jsou u PN dvojího typu. Jednak mohou narušovat bdělost v průběhu dne (nadměrná denní spavost, ataky náhlého usínání), nebo naopak narušují noční spánek. Poruchy nočního spánku mohou být způsobeny insomnií, spánkovou apnoí, abnormními pohyby ve spánku (syndromem neklidných nohou – RLS či periodickými pohyby končetin ve spánku – PLMS) nebo parasomniemi (poruchami chování v REM spánku) (Videnovic a Golombek 2013, Grover et al. 2015).

2.5.2.2.1 Snížená denní bdělost

Nadměrná denní spavost (Excessive daytime somnolence, EDS) a ataky náhlého usínání postihují až 50 % nemocných s PN. Incidence se zvyšuje s délkou trvání nemoci. Etiologie je nejspíše multifaktoriální. Podílí se na ní primární neurodegenerativní proces,

farmakoterapie, s věkem související změny architektury spánku a koexistující poruchy spánku (především spánková apnoe či PLMS s fragmentací spánku) (Videnovic a Golombek 2013). Ataky náhlého usínání jsou spojovány především s účinkem dopaminergní medikace. Ataky se nikdy neobjevují bez současně přítomné zvýšené denní spavosti. Patofyziologicky se předpokládá nejen vliv dopaminergní medikace, ale i podíl primární patologie v rámci PN (Garcia-Borreguero et al. 2003).

2.5.2.2.2 Porucha nočního spánku

Nejčastějším projevem insomnie u PN je fragmentace spánku. Etiologie je multifaktoriální, podílí se na ní vliv motorických příznaků PN (tremor, rigidita, dyskineze), bolesti, nykturie, deprese, nočních halucinací či koincidence s dalšími poruchami spánku (tyto budou popsány v dalším textu) (Videnovic a Golombek 2013).

Poruchy chování v REM fázi spánku (REM behavior disorder, RBD) mohou léta předcházet rozvoji dalších příznaků PN (Claassen et al. 2010). RBD je charakterizována chybějící svalovou atonií v průběhu REM fáze spánku a pacienti pak „živě prožívají své sny“, což může vést až ke zranění. Patofyziologie RBD dosud není zcela objasněna, předpokládá se poškození kmenových cholinergních, serotonergních a noradrenergických oblastí neurodegenerativním procesem (Videnovic a Golombek 2013).

Syndrom neklidných nohou (RLS) se u PN dle různých studií vyskytuje v širokém rozmezí, 8-50 %. Klinicky se jedná o nutkavý pocit pohybovat končetinami, akcentující se především v klidu a ve večerních hodinách. Pacienti popisují rozličné nelibé pocity především v dolních končetinách, které se pohybem zmírňují. Tyto nepříjemné pocity brání zejména v usínání, mohou ale pacienta také budit ze spánku. Vzhledem k efektu dopaminergní terapie se předpokládá narušení dopaminergní transmise, přesná etiologie RLS ale stále zůstává nejasná. Obecně je přijímán názor, že patofyziologický poklad je jiný než u PN, a RLS tudíž není preklinickou formou PN (Videnovic a Golombek 2013).

Periodické pohyby končetin ve spánku (PLMS) jsou pohyby podobné trojflexi – tzn. flexe kyčle, kolene a kotníku, většinou spojené s dorzální flexí palce. Pravidelně se opakují, v průměru po 15–40 vteřinách. Jejich trvání je 0,5–5 vteřin a vyskytují se převážně v NREM fázi spánku. Každý pohyb je spojen s probouzecí reakcí, které působí fragmentaci spánku (Pretl 2003).

Nejčastěji se vyskytující poruchou dýchání ve spánku u PN je syndrom spánkové apnoe, především obstrukčního typu. Důsledkem je pak fragmentace spánku v noci a nadměrná spavost v průběhu dne (Maria et al. 2003, Videnovic a Golombek 2013).

2.5.2.3 Somatosenzitivní a senzorické příznaky

Mezi hlavní somatosenzitivní a senzorické příznaky PN řadíme bolest, akatizii, ztrátu čichu, poruchu zraku, poruchy vestibulárních funkcí a poruchu propriocepce (Patel et al. 2014).

2.5.2.3.1 Bolest

Bolest u PN má více příčin, nejčastěji je příčina muskuloskeletální (až 70 % pacientů) nebo je příčinou dystonie (až 40 % pacientů), vyskytují se ale i bolesti kořenové a centrální (Ha a Jankovic 2012). Nejčastějšími manifestacemi muskuloskeletálních bolestí jsou bolesti ramene (syndrom zmrzlého ramene) a bolesti zad (Farnikova et al. 2012). Bolestivá dystonická postura postihuje především akrum dolní končetiny a může být jedním z prvních příznaků PN. Typicky postihuje pacienty s tzv. „young onset“ formou PN, především v asociaci s mutací Parkin genu (Jankovic 2005). Častěji se však dystonie vyskytuje jako důsledek dopaminergní léčby. Ranní off dystonie se vyskytují až u 15 % pacientů s pokročilou PN (Cubo et al. 2001, Ha a Jankovic 2012). V poslední době se objevují i studie podporující centrální mechanismus vzniku bolesti. Snížený práh bolesti se upravil po podání levodopy (Gerdelat-Mas et al. 2007) nebo po stimulaci subthalamického jádra nebo palida (Ciampi de Andrade et al. 2012), podporující roli bazálních ganglií v patogenezi bolesti u PN (Patel et al. 2014).

2.5.2.3.2 Akatizie

Akatizie je pocit vnitřního neklidu, doprovázený neschopností vydržet v klidu a nutkáním se neustále pohybovat nebo měnit polohu. Tíže může fluktuovat s užíváním dopaminergních léků a po dávce levodopy se obvykle zmírňuje (Ford 2010).

2.5.2.3.3 Porucha čichu

Porucha čichu patří mezi časné non-motorické příznaky u PN. Postihuje až 90 % pacientů v časných fázích onemocnění a může předcházet rozvoji motorických příznaků až o několik let. Etiologie je nejspíše multifaktoriální. Lewyho patologie byla zjištěna v nucleus olfactorius anterior a olfaktorickém bulbu. Snížení čichových schopností koreluje také s úbytkem neuronů v locus coeruleus, nucleu raphe a nucleus basalis Meineri. Vzhledem k existujícím drahám spojujícím tato jádra s olfaktorickým bulbem se na rozvoji poruchy čichu u PN podílí také dysfunkce cholinergního, serotonergního i noradrenergního systému (Del Tredici a Braak 2012, Doty 2012).

2.5.2.3.4 Porucha zraku

U pacientů s PN jsou narušeny elementární zrakové funkce (zraková ostrost, vnímání kontrastu), zraková percepce (vnímání pohybu, pozornost, prostorové vnímání) i vizuální paměť, a to i u pacientů bez přidružené demence. Byla také zjištěna korelace mezi narušením zrakových funkcí a demencí, narušením stability a chůze a tíží motorických příznaků (Uc et al. 2005). Porucha vnímání barev a kontrastu je považována za jeden z časných projevů PN (Büttner et al. 1995).

Příčina poruchy zraku může být jak přímo v oblasti očního bulbu, tak i dále v CNS. Inervace oblasti kolem fovea centralis je z velké části dopaminergní a postmortem studie prokázaly snížené množství dopaminu v retině u pacientů s PN (Harnois a Di Paolo 1990). Retinální změny se tak mohou podílet na zhoršení vize u pacientů s PN (Bodis-Wollner 2009). Dysfunkce foveálních dopaminergních neuronů je považována za zhoršení vize v „off“ periodách, především při nižším osvětlení (Chaudhuri a Schapira 2009). V oblasti CNS se na poruše vize uplatňuje i snížení metabolismu a hypoperfuze okcipitálního kortexu, vedoucí následně k chybnému zpracování zrakových podnětů (Abe et al. 2003).

2.5.2.3.5 Narušení vestibulárních funkcí a propiocepce

Správné zajištění posturálních funkcí a držení vzpřímené polohy těla zajišťují vizuální, vestibulární a somatosenzorické informace a jejich správné zpracování. Porucha rovnováhy

může být způsobena narušením kterékoliv z těchto tří komponent. Poruchy zrakových funkcí u PN byly popsány v předchozím textu. U pacientů s lateroflexí trupu byla zjištěna unilaterální periferní vestibulární dysfunkce a předpokládá se její podíl na posturální instabilitě pacientů. Vestibulární hypofunkce byla zjištěna i u pacientů bez lateroflexe trupu, a to kontralaterálně k více postižené straně (Vitale et al. 2011). U PN byla popsána i porucha zpracování proprioceptivních informací, kompenzatorně se pak zvyšuje podíl zpracování zrakových vjemů na provádění různých motorických úkonů (Vaugoyeau et al. 2007). Je tedy zřejmé, že na narušení posturálních funkcí u pacientů s PN se podílí porucha všech tří systémů, tedy zrakového, vestibulárního i proprioceptivního.

2.5.2.4 Autonomní dysfunkce

Autonomní nervový systém (ANS) je u PN postižen časně, dokonce již v premotorické fázi onemocnění, a tak jsou v poslední době poruchy autonomních funkcí u PN intenzivně studovány jako možné markery záchytu nemoci ještě před objevením typických motorických příznaků. V časných fázích jde především o zácpu, potíže s močením, sexuální dysfunkce a o nedávno zjištěnou sníženou kardiální chronotropní odpověď v průběhu cvičení (Palma a Kaufmann 2014). Další autonomní poruchy se pak objevují s progresí onemocnění.

Postiženy mohou být jak centrální, tak periferní nervové struktury zapojené do autonomních funkcí. V centrálním nervovém systému byla Lewyho patologie pozorována v hypotalamu, v dorzálním motorickém jádru vagu i v centrech sympatického nervového systému (jádra v prodloužené míše i intermediolaterální a intermediomedální jádra v míše) (Jain 2011). Lewyho tělíška a Lewyho neurity jsou přítomny i v různých oblastech periferního autonomního nervového systému (na rozdíl od periferních motorických a senzitivních neuronů, kde Lewyho tělíška zjištěna nebyla). Jasný zánik neuronů byl však prokázán pouze u noradrenergických neuronů inervujících srdce a kůži a dopaminergních neuronů enterického nervového systému, což se z klinického hlediska nejspíše podílí na rozvoji ortostatické hypotenze, poruše pocení a zácpě (Sulzer a Surmeier 2013).

2.5.2.4.1 Gastrointestinální příznaky

Gastrointestinální dysfunkce u PN zahrnuje sníženou tvorbu slin, dysfagii, poruchu vyprazdňování žaludku, zácpu a poruchu defekace (Cersosimo a Benarroch 2012). Pro

správnou motilitu jícnu a žaludku je nezbytná zachovaná funkce dorzálního motorického jádra vagu a jeho spojů s myenterickým plexem. Na motilitě a sekreci v oblasti tenkého a tlustého střeva se podílí především vlastní reflexní okruhy enterického nervového systému (ENS). Impulzy vedené cestou n. vagus a sympatickými vlákny zde pak mají spíše jen modulační vliv (Cersosimo a Benarroch 2008). U pacientů s PN jsou již v časných fázích onemocnění nacházeny inkluze abnormního α -synukleinu v ENS a dorzálním motorickém jádře vagu (Cersosimo a Benarroch 2012), vysvětlující přítomnost gastrointestinálních obtíží již v časných fázích nemoci, často dokonce již v premotorické fázi onemocnění. Bylo zjištěno, že degenerativní proces v ENS koreluje s postižením nucleus dorsalis n.vagi (Braak et al. 2006).

Porucha tvorby slin:

U pacientů s PN je tradičně popisováno zvýšené slinění až vytékání slin z úst. Toto však nejspíše není způsobeno zvýšenou tvorbou slin, naopak, tvorba slin je u pacientů s PN snížena (Proulx et al. 2005). Porucha tvorby slin patří mezi časná příznaky PN (Cersosimo et al. 2009) a je doprovázena subjektivním pocitem sucha v ústech (Cersosimo et al. 2011). Popisovaná sialorea je nejspíše způsobena sekundárně poruchou polykání, vedoucí k nadměrnému hromadění slin v ústech (Nóbrega et al. 2008). Sialorea se zhoršuje v „off“ stavu a parciálně se upravuje po podání L-DOPY (Cersosimo a Benarroch 2008).

Patofyziologie: Glandula submandibularis, jako hlavní zdroj slin, je inervována parasymptikem (postgangliové neurony z ganglion submandibulare) a sympatikem (postgangliové neurony z ganglion cervicale superius). Lewyho patologie byla zjištěna jak v ganglion submandibulare a v ganglion cervicale superius, tak v samotné glandule submandibularis (Sulzer a Surmeier 2013, Del Tredici et al. 2010).

Terapie: Byl popsán příznivý efekt aplikace botulotoxinu do slinných žláz (glandula submandibularis a glandula parotis), dále lze použít anticholinergika nebo clonidin (Chou et al. 2007).

Porucha polykání:

Dysfagie je častý, obvykle nedostatečně diagnostikovaný příznak postihující až 4 z 5 pacientů s PN (Kalf et al. 2012). Subjektivní příznaky zhoršeného polykání se, na rozdíl od atypických parkinsonských syndromů, objevují spíše později v průběhu nemoci, korelují s tíží

motorického deficitu (Müller et al. 2001) a mohou být natolik závažné, že způsobí aspirační pneumonii či asfyxii vedoucí až k úmrtí pacienta (Matsumoto et al. 2014). Nicméně objektivní manometrické testy v poslední době ukázaly, že většina pacientů s PN už v časných fázích onemocnění vykazuje dysfunkci faryngeální i esofageální motility, která předchází klinicky vyjádřené dysfagii (Sung et al. 2010).

Patofyziologie: Polykání je komplexní stereotypní proces, zahrnující orální, faryngální a ezofageální fázi. V orální fázi polykání dochází ke zpracování potravy pomocí jazyka a zubů a jejímu smíchání se slinami. Jakmile je bolus posunut k patrovým obloukům, začíná reflexní, vůlí neovlivnitelná fáze polykání, spuštěná aktivitou neuronů v prodloužené míše. Tyto neurony jsou lokalizovány do dvou hlavních oblastí: neurony nucleus tractus solitarii (NTS) jsou zodpovědné za spuštění vlastního motorického vzorce polykacího aktu, kdežto neurony ve ventrolaterální retikulární formaci prodloužené míchy nejspíše fungují jako neurony koordinující činnost neuronů NTS. Důležitou roli hrají i neurony nucleus ambiguus, inervující příčně pruhované svaly faryngu, laryngu a horního jícnu. Ve faryngální fázi dochází k přitíštění měkkého patra na zadní stěnu hltanu, elevaci hrtanu a stahem hltanových svalů je bolus přesunut kolem epiglottis dále do jícnu, kde pak pokračuje jícnová fáze polykání. Jícnová peristaltika je zajištěna jednak aktivací neuronů dorzálního motorického jádra vagu (pod vlivem NTS), jednak lokální aktivitou myenterického plexu. Polykací centra v prodloužené míše dále podléhají vlivu mozkové kůry i některých subkortikálních struktur, včetně bazálních ganglií (Cersosimo a Benarroch 2008, Černý et al. 2011).

Ačkoliv některé studie u pacientů s PN poukazují na zlepšení polykání při terapii L-DOPA, její jednoznačný efekt nebyl doposud prokázán (Mělo a Monteiro 2013). Dysfagie u PN tedy není dána pouze poruchou funkce bazálních ganglií, ale je podmíněna i postižením jiných neurochemických systémů ovlivňujících centrální generátor polykacího aktu (Cersosimo 2008). U pacientů s PN mohou být postiženy všechny fáze polykání. Dosud se předpokládalo, že porucha orofaryngeální fáze je dána dysfunkcí generátoru polykacího aktu v prodloužené míše (Cersosimo a Benarroch 2008). Nejspíše ale půjde o kombinaci s periferním postižením, jelikož Lewyho neurity byly nedávno nalezeny ve vláknech nervu vagus inervujících svalovinu faryngu (Mu et al. 2013). U poruchy esofageální fáze polykání je předpokládána jak patologie vagové inervace, tak postižení vlastního myenterického plexu (Cersosimo a Benarroch 2008).

Terapie: Zatím sice není jasný konsenzus o efektu léčby L-DOPA, nicméně se ukazuje, že někteří pacienti z této léčby mohou profitovat, a proto bychom L-dopu měli vyzkoušet u všech pacientů s PN a současnou poruchou polykání. Pokud při léčbě L-DOPA nedojde ke zmírnění příznaků, pak je na místě zahájení terapie vedené zkušeným logopedem. Z rehabilitačních procedur se používá nácvik polykání, nácvik kompenzačních manévřů, změna konzistence jídla a jiné. Nově se zkouší také videem asistovaný nácvik polykání v kombinaci s logopedickým tréninkem nebo cvičení zaměřené na posílení expiračního svalstva (Van Hooren et al. 2014).

Porucha vyprazdňování žaludku:

Opožděné vyprazdňování žaludku u pacientů s PN způsobuje nauzeu, pocit rychlého zasycení, nadýmání či abdominální distenzi. Za využití dynamické abdominální scintigrafie bylo zjištěno, že porucha vyprazdňování žaludku je přítomna již u pacientů v časných fázích onemocnění (Tanaka et al. 2011).

Patofyziologie: Příčina je zřejmě multifaktoriální, předpokládá se hlavní podíl patologie nucleus dorsalis n. vagi a cholinergních neuronů myenterického plexu, které jsou postiženy již od časných fází onemocnění (Cersosimo a Benarroch 2008, Marrinan et al. 2014). Vyprazdňování žaludku může být dále zhoršováno podáváním L-DOPA (Marrinan et al. 2014).

Opožděné vyprazdňování žaludku způsobuje narušení distribuce L-DOPA do míst, odkud dochází k jejímu vstřebání, tedy z proximální části tenkého střeva (Müller et al. 2006), a může se tak podílet na kolísání hybnosti u PN, včetně tzv. „delayed on“ (Doi et al. 2012). Porucha žaludeční motility je tak jedním z důvodů (mimo kompetitivní působení L-DOPA s aminokyselinami ze stravy), proč nepodávat L-DOPA současně s jídlem.

Terapie: K ovlivnění vyprazdňování žaludku používáme především domperidon. Efekt byl prokázán i u makrolidových antibiotik, tyto ale nelze použít v dlouhodobé terapii. Dále je třeba revidovat ostatní medikaci pacienta, a pokud možno vyřadit léky, které mohou prodloužit vyprazdňování žaludku (např. opiáty nebo anticholinergika). Z nefarmakologických metod je doporučováno snížit množství jídla na porci a podávat více porcí denně. Tedy jíst „méně a často“ (Marrinan et al. 2014). U pacientů s motorickými fluktuacemi lze s výhodou užívat L-DOPA v solubilní formě, jelikož průchod tekutin

žaludkem není u pacientů s PN výrazněji narušen (Jost 2010), a tak může být zmírněno kolísání hybnosti u pacientů s pokročilou PN.

Zácpa:

Zácpa (definovaná jako stolice s frekvencí menší než 3x týdně) je patrně nejzřetelněji vyjádřeným příznakem gastrointestinální dysfunkce u PN. Různé studie odhadují frekvenci zácpy na 20-89 % (Pfeiffer 2011), přičemž tato často předchází rozvoji motorických příznaků onemocnění i o několik let (Abbott et al. 2007) a tíže koreluje se stupněm postižení podle Hoehn & Yahr škály (Sakakibara et al. 2001).

Patofyziologie: Za příčinu zácpy u PN se považuje porucha motility střeva charakterizovaná zpomalením pohybu tráveniny střevem (prodloužení tzv. „colonic transit time“). Zpomalená motilita tlustého střeva je dána poruchou peristaltiky, která je závislá na správné funkci ENS. Inkluze α -synukleinu byly nalezeny v myenterickém plexu u pacientů s PN, a to dokonce již v časných fázích onemocnění – dle Braakova stagingu již ve stupni 1 (Gelpi et al. 2014, Malek et al. 2014). Podíl na poruše motility má nejspíše i postižení dorzálního motorického jádra vagu, jelikož imulzy z tohoto jádra facilitují neurony myenterického plexu k vyvolání peristaltického reflexu (Jost 2010).

Terapie: U lehčích forem zácpy se doporučuje zvýšený příjem vlákniny, preparátů psyllia a zvýšený příjem tekutin. Pravidelné užívání probiotik může vést k úpravě konzistence stolice, zmírnění pocitů nadmutí, bolestí břicha a pocitů nedostatečného vyprázdění po defekaci (Cassani et al. 2011). Z medikamentózní terapie se využívají prokinetika, především periferní antagonisté dopaminu, kteří neprocházejí hematoencefalickou bariérou, jako domperidon. Lze využít i laktulózu jako osmotické laxativum (Jost 2010).

Porucha defekace:

Fyziologie: Anorektum a svaly pánevního dna jsou inervovány parasymptikem, sympatikem i somatickými motorickými nervy. Parasymptická vlákna vychází z S2-S3 segmentu míchy, s připojením v myenterických gangliích. V klidu jsou m.levator ani, m.puborectalis a zevní anální svěrač v tonické kontrakci a pomáhají udržet váhu pánevních orgánů. Ze svalů pánevního dna má v souvislosti s defekací význam především

m. puborectalis, který svou tonickou aktivitou udržuje anorektální úhel na asi 90 stupních. Anální kanál je za normálních okolností uzavřen tonickou aktivitou zevního a vnitřního análního sfinkteru, menší podíl na uzavření kanálu má i hemorroidální plexus. Zevní anální svěrač a m. puborectalis jsou inervovány z Onufova motorického jádra v sakrální míše. Vlastní defekace je pak umožněna reflexní relaxací análního kanálu, svalů pánevního dna a současným zvýšením intrarektálního tlaku, což je umožněno reciproční inhibiční aktivitou mezi sakrálním parasymptikem a neurony Onufova jádra. Vlastní proces pak je dále ovlivňován supraspinálními centry (Cersosimo a Benarroch 2012, Palit et al. 2012).

Patofyziologie: U pacientů s PN jsou poruchy defekace způsobeny nekoordinovanou funkcí na defekaci se podílejících svalů. Porucha relaxace m. puborectalis a m. sphincter ani externus může způsobit funkční obstrukci při pasáži stolice. Je popsána paradoxní kontrakce vříví ovládaného sfinkteru a m. puborectalis, vedoucí k poruše evakuace stolice, přičemž tato porucha je považována za projev fokální dystonie asociované s extrapyramidovým onemocněním (Mathers et al. 1989, Jost 2010). Byl popsán efekt apomorfinu na snížení paradoxní kontrakce análního sfinkteru, předpokládá se jeho působení na centrální úrovni (domperidon jako periferní antagonist dopaminergních receptorů výsledky neovlivnil) (Edwards et al. 1993, Sakakibara et al. 2003). Na narušené defekaci se tak nejspíše podílí postižení sakrálního parasymptiku (zde byla nalezena Lewyho tělíska) (Beach et al. 2010) i suprasakrální patologie. Onufovo jádro se ukázalo u pacientů s PN nepostiženo (Sakakibara et al. 2003).

Funkční obstrukce má za následek nutnost vyvinutí nadměrného úsilí při evakuaci stolice, pocit nedostatečného vyprázdnění a u některých pacientů i vyvolání bolesti při defekaci (Sung et al. 2012). Na druhou stranu i přes nutnost vyvinout zvýšené úsilí při defekaci k překonání funkční obstrukce byla u pacientů s PN prokázána snížená schopnost zvýšit intraabdominální tlak (Sakakibara et al. 2003).

Předpokládalo se, i s ohledem na rostrokaudální výskyt Lewyho patologie v gastrointestinálním traktu (Beach et al. 2010), že porucha anorektální funkce je u pacientů s PN až pozdním fenoménem. Novější manometrické studie ale ukazují, že postižení se vyskytuje již u nově diagnostikovaných, dosud neléčeneých pacientů (Sung et al. 2012).

Terapie: Levodopa významně neovlivňuje tzv. „colonic transit time“, může však signifikantně zlepšit poruchy defekace zmírněním paradoxní kontrakce m. sphincter ani externus během defekace, zlepšuje kontrakci rekta a vede ke sníženému reziduu po defekaci

(Tateno et al. 2011). Pokud je zácpa způsobena dystonií (paradoxní kontrakcí zevního svěrače při defekaci), lze aplikovat i botulotoxin do příčně pruhovaných svalů pánevního dna, který přechodně oslabí zevní svěrač anu a tak usnadní vyprázdnění stolice (Jost 2010).

2.5.2.4.2 Urogenitální dysfunkce

Porucha mikce:

Potíže s mikcí jsou poměrně častým fenoménem u pacientů s PN, vyskytujícím se dle různých údajů ve 38 až 71 % případů (Sakakibara et al. 2014).

Fyziologie: Supraspinální kontrola mikce je zajištěna mikčním centrem umístěným v dorzolaterálním pontu. Mediální neurony projikují do sakrálních parasympatických jader (nucleus intermediolateralis S2-S4) a inervují detrusor. Laterální neurony projikují do Onufova jádra sakrální míchy a vysílají kontinuální excitatorní impulzy zajišťující cestou n. pudendus kontrakci zevního sfinkteru uretry. Informace o náplni močového měchýře je vedena do sakrální míchy cestou nn. pelvici. Aktivací mikčního pontinního centra dojde k relaxaci uretrálního sfinkteru (inhibicí motoneuronů Onufova jádra) a kontrakci detruzoru (excitatorním působením mikčního centra na sakrální parasympatické neurony). Mimo vlastní pontinní mikční centrum mají na mikci vliv nejspíše i další struktury mozkového kmene, bazální ganglia i mozková kůra (Winge a Fowler 2006).

Patofyziologie: Mikční potíže můžeme rozdělit do dvou hlavních skupin, potíže se shromažďováním a potíže s vyprazdňováním moči. U pacientů s PN převažují potíže se shromažďováním moči. Nejčastěji si pacienti stěžují na nykturii, může být přítomno i častější nucení na močení ve dne a urgentní mikce, vedoucí až k inkontinenci (zejména u hůře mobilních pacientů). Méně často popisují pacienti i příznaky vyplývající z močové retence, jako obtížné spouštění mikce, oslabený proud moči (muži), tlačení při močení – „straining“ (ženy).

Urodynamické testování prokázalo sníženou kapacitu močového měchýře spolu s hyperaktivitou detruzoru jako příčinu poruchy skladování moči u PN. U některých pacientů bylo zjištěno současné oslabení síly detruzoru během mikce. Existuje korelace mezi hyperreflexií nebo oslabením detruzoru s tíží onemocnění. Dále byla zjištěna i mírná uretrální

obstrukce, kdy je zvýšený klidový uretrální tlak spojován s medikací L-DOPA (Sakakibara et al. 2001). I přes potíže s evakuací moči u některých pacientů však není výrazné postmikční reziduum (na rozdíl od pacientů s MSA). Dyssynergie detruzoru a zevního sfinkteru se vyskytují u PN spíše zřídka (Sakakibara et al. 2014).

Terapie: Anticholinergika jsou obecně považována za lék první volby hyperaktivního močového měchýře. Nicméně u pacientů s PN je třeba zvýšené opatrnosti pro jejich možné nežádoucí účinky (suchost v ústech, zhoršení zácpy, zhoršení kognitivních funkcí, při vyšších dávkách se může objevit postmikční reziduum). U některých pacientů byl popsán nárůst kapacity močového měchýře při terapii L-DOPA, je tedy možno zkusit ovlivnit mikční potíže i touto cestou. Jako léčbu druhé volby lze k ovlivnění hyperaktivního měchýře použít serotonergní přípravky (duloxetin, milnacipran), jelikož byl u pacientů s PN zjištěn úbytek neuronů v nucleus raphe. K ovlivnění nykturie možno zkusit desmopresin. Také zavedení hluboké mozkové stimulace vedlo k inhibici mikčního reflexu a zvýšení kapacity močového měchýře (Sakakibara et al. 2011).

Sexuální dysfunkce:

Až 79 % mužů a 75 % žen s PN popisuje poruchy sexuálních funkcí. U mužů jde především o erektilní dysfunkci, potíže s dosažením orgasmu, problémy s ejakulací, snížení libida a ztrátu sexuální apetence. Ženy popisují potíže s dosažením orgasmu, snížení sexuální apetence a libida a poruchu lubrikace.

Fyziologie a patofyziologie: Mužská erekce je zahájena po centrálním zpracování taktilních, zrakových, čichových a imaginativních stimulů. Následují signály k zúčastněným periferním tkáním, přičemž konečná odpověď je dána koordinovanou míšní aktivitou vysílající impulzy autonomními nervy k penisu a somatickými nervy k příčně pruhovaným svalům pánevního dna (Gratzke et al. 2010). Erekcce je vaskulárně podmíněná, daná dilatací kavernózní arterie s následnou kompresí kavernózních žil o tunica albuginea. Ejakulace je pak dána kontrakcí vasa deferentia a krčku močového měchýře (k prevenci retrográdní ejakulace). Existují 3 typy erekce: psychogenní, reflexní a noční penilní tumescence asociovaná s REM spánkem. Reflexní erekce vyžaduje intaktní sakrální míchu, především nucleus intermediolateralis. Na rozdíl od MSA zůstává nucleus intermediolateralis u PN ušetřen. U pacientů se suprasakrálním míšním postižením může být reflexní erekce

zachována, psychogenní erekce je ale vážně postižena (Sakakibara et al. 2011). Za hlavní regulátor libida a erekce je považován hypotalamus, především mediální area preoptica a paraventriculární jádro. Obě tyto oblasti získávají projekce z dopaminergních neuronů substantia nigra. Patologické studie prokázaly přítomnost Lewyho patologie ve všech jádrech hypotalamu (Langston a Forno 1978). Na zvířecích modelech byla prokázána významná role D1/D2 receptorů hypotalamu na erekci (Melis 2011). Podobným mechanismem by pak mohla být vysvětlena apomorfinem (agonista D1/D2 receptorů) indukovaná erekce u pacientů s PN (O'Sullivan a Hughes 1998). Sexuální dysfunkce u PN je komplexním problémem, na němž se podílí i poruchy motorických funkcí a řady dalších non-motorických funkcí (deprese, bolest, únava, mikční potíže a další) (Bronner 2011).

Terapie: Vzhledem ke komplexní příčině sexuální dysfunkce u PN by měl být i přístup k řešení tohoto problému multidisciplinární. Léčba by měla být zaměřena na několik oblastí: 1) ovlivnění symptomů PN, pokud tyto mají negativní vliv na sexuální prožívání a reagování; 2) změna aktuální medikace, pokud se lze domnívat, že tato má negativní vliv na sexualitu; 3) ovlivnění partnerského vztahu, pokud jsou mezi partnery rozdílná a především nevyjádřená očekávání; 4) zvážení, zda přichází v úvahu aplikace farmak či pomocných prostředků (Kotková a Weiss, 2010). V dnešní době se z farmak nejvíce využívá sildenafil (u pacientů s PN v dávce 50-100 mg asi hodinu před pohlavním stykem) (Sakakibara et al. 2011, Bronner a Vodušek 2011). V minulosti byl zkoušen apomorfín sublingválně, tento se ale již nepoužívá. Objevily se i práce popisující příznivý vliv pergolidu na ovlivnění sexuální dysfunkce u PN (Pohanka et al. 2005).

2.5.2.4.3 Porucha termoregulace

Až dvě třetiny pacientů s PN popisují potíže s termoregulací, a to jak ve smyslu sníženého, tak především zvýšeného pocení. Porucha termoregulace je v korelaci s tíží jiných autonomních příznaků a ve zvýšené intenzitě se objevuje v „off“ stavu, nebo naopak ve fázi těžkých dyskinéz (Swinn et al. 2003).

Fyziologie: Hlavní centrální strukturou zodpovědnou za termoregulaci je hypotalamus. Odtud jsou vysílány signály cestou sympatických nervových drah do nucleus intermediolateralis míchy, nemyelinizovanými C-vláknky do paravertebrálních ganglií a dále spolu s periferními nervy až k potním žlázám.

Patofyziologie: U pacientů s PN byla, mimo postižení mozku, nalezena Lewyho patologie i v nucleus intermediolateralis míchy (Braak et al. 2007) a v kožní biopsii, kdy byla popsána snížená kožní autonomní inervace cév a potních žláz, snížená inervace byla zaznamenána i u musculi arrectores pilorum (Dabby et al. 2006).

Distribuce anhidrotických oblastí u PN (měřená termoregulačním potním testem) je převážně distální na akrech horních a dolních končetin (na rozdíl od multisystémové atrofie, kde je anhidróza více difuzní) a s progresí onemocnění se tento vzorec výrazněji nemění. Tyto nálezy podporují spíše teorii postganglionárního postižení u PN (Lipp et al. 2009). Výsledky měření sympatické kožní odpovědi (při snímání odpovědi z dlaní horních končetin) vykazují také abnormní odpovědi a byla vyslovena hypotéza, že nadměrné pocení, které se vyskytuje hlavně v oblasti obličeje, hlavy a trupu, je kompenzatorní při sníženém pocení na končetinách (Schestatsky et al. 2006).

Terapie: Dosud chybí kontrolované studie hodnotící léčbu zvýšeného pocení a intolerance tepla (Zesiewicz et al. 2010). K utlumení nadměrného pocení se dnes již rutinně provádí aplikace botulotoxinu do oblastí zvýšeného pocení, s opatrností lze vyzkoušet i terapii anticholinergiky (Mostile a Jankovic 2009). Ačkoliv objektivní potní testy neprokázaly změnu potivosti u pacientů na terapii kontinuálními infuzemi levodopy, pacienti často zmírnění pocení subjektivně popisují. Toto je vysvětlováno zmírněním motorických i non-motorických fluktuací, jelikož „off“ stavy jsou charakterizovány zvýšenou potivostí (Pursiainen et al. 2012).

2.5.2.4.4 Pupilomotorika

Pacienti s PN si často stěžují na poruchu vizu, diplopii či zrakové halucinace, aniž by základní oční vyšetření prokázalo patologii. Příčina těchto příznaků je komplexní. U některých pacientů, kteří trpí poruchou vizu charakteru rozmazaného vidění, poruchy zaostřování nebo fotofobie, se na tomto často významně podílí porucha pupilomotoriky.

Fyziologie: Sympatická dráha začíná v hypothalamu a sestupuje do ciliospinálního centra v míše (v úrovni C8-Th2), kde se přepojuje na preganglionární neurony. Tyto dále pokračují do ganglion cervicale superius a odtud do ciliárního tělesa a do m. dilatator pupillae. Sympatická dráha je dále ovlivňována vzruchy z kortikálních i subkortikálních oblastí (frontální kůra, limbický systém, hipokampus, amygdala, thalamus). M. constrictor

pupilae a m. ciliaris jsou inervovány parasympatikem. Dráha vychází z nucleus Edinger-Westphali, pokračuje cestou n. oculomotorius a přepojuje se v ganglion ciliare, odkud vychází již vlastní vlákna inervující sval (Jain 2011). V m. Edinger-Westphali dochází k integraci ascendentních retikulárních a descendentních kortikálních drah.

Patofyziologie: Lewyho patologie byla zjištěna v centrálních oblastech zapojujících se do sympatických i parasympatických drah. Farmakologické testy prokázaly postganglionární postižení sympatiku i parasympatiku. U pacientů s PN jsou tedy postiženy jak centrální, tak periferní struktury uplatňující se v pupilomotorice. (Braak et al. 2004, Hori et al. 2008, Jain 2011).

2.5.2.4.5 Kardiovaskulární dysfunkce

Ortostatická hypotenze:

Nejvýraznějším projevem kardiovaskulární dysfunkce u pacientů s PN je ortostatická hypotenze (OH). Tato je definována jako pokles systolického krevního tlaku o 20 mmHg a/nebo 10 mmHg diastolického tlaku během 3 minut po vertikalizaci (Freeman et al. 2011). Je přítomna u 20-50 % pacientů s PN jako důsledek probíhajícího neurodegenerativního procesu (Goldstein 2003). Vyskytuje se nezávisle na terapii L-DOPA, nicméně L-DOPA může příznaky dále zhoršovat (Bouhaddi et al. 2004). Pokles krevního tlaku po vertikalizaci může zůstat klinicky asymptomatický, pokud systolický krevní tlak nepoklesne natolik, že kompenzatorní cerebrovaskulární autoregulace nedokáže udržet dostatečnou perfuzi mozku. Symptomatická OH se objeví, pokud dojde k cerebrální hypoperfuzi. Toto se pak projeví pocitem závratí, celkovou slabostí, rozostřeným viděním nebo až synkopou (Isaacson a Skettini 2014). U pacientů s PN se vyskytuje jak asymptomatická, tak symptomatická OH, přičemž symptomatická OH je přítomna spíše v pokročilejších fázích onemocnění (Ha et al. 2011).

Patofyziologie: Ihned po postavení dochází vlivem gravitace k redistribuci krve a jejímu hromadění v dolních končetinách a v žilách splanchnické oblasti. Tímto dojde k poklesu venózního krevního návratu k srdci, což má za následek snížení srdečního výdeje. Ve snaze zabránit poklesu krevního tlaku dojde ke snížení působení vagu na srdeční sval

a současně zvýšení aktivity sympatického nervového systému se zvýšením vaskulárního tonu, srdeční frekvence a srdeční kontrakility, což vede ke stabilizaci krevního tlaku. Ortostatická hypotenze tedy může být způsobena nadměrným poklesem srdečního výdeje nebo nedostatečnou vasokonstrikční aktivitou (Freeman et al. 2011). Na rozvoji OH u pacientů s PN se podílí 3 hlavní mechanismy: 1) Ztráta sympatických noradrenergických vláken zásobujících srdce. Sympatická denervace srdce byla prokázána scintigraficky (sníženým vychytáváním meta-iodobenzylguanidinu - MIBG) i histopatologicky a vyskytuje se již v časných fázích onemocnění (Fujishiro et al. 2008, Orimo et al. 2005). 2) Extrakardiální noradrenergická denervace. Tato je méně vyjádřená než ztráta sympatických vláken inervujících srdce. 3) Snížení baroreflexní odpovědi. Těžké narušení funkce parasympatické i sympatické komponenty baroreflexu je pro pacienty s PN trpící ortostatickou hypotenzí charakteristické.

Postižením výše zmíněných systémů nedochází pouze k rozvoji ortostatické hypotenze, ale i postprandiální hypotenze, noční hypertenze, kolísavého krevního tlaku, nevykonnosti a snížené toleranci fyzické zátěže – viz dále (Jain a Goldstein 2012).

Terapie: Ortostatickou hypotenzí můžeme ovlivnit postupy farmakologickými i nefarmakologickými. Z nefarmakologických postupů se doporučuje vyhýbat se náhlé vertikalizaci a Valsalvově manévru, používat kompresivní punčochy a kompresní abdominální pásy, spát s elevovanou horní polovinou těla alespoň o 30 stupňů, vypít denně 2-2,5 l vody a pokud lze, tak udržovat příjem 8 g soli denně. Dále se doporučuje vyhýbat se jídlu s vyšším obsahem sacharidů, omezit konzumaci alkoholu, vyhýbat se vysokým teplotám a náročnějšímu cvičení, kdy by mohlo dojít ke zvýšenému pocení a tak k dalšímu poklesu krevního tlaku.

Z farmakologických postupů jsou využívány dvě skupiny léků: 1) léky zvyšující objem krevní plazmy, tzv. plazma expandery, především fludrocortison a desmopressin; 2) vazomotorní léky, které vasokonstrikcí snižují vaskulární objem, především midodrin, droxidopa, indometacin nebo subkutánně podávaný oktreotid (tento inhibuje splachnickou vazodilataci a brání tak postprandiální hypotenzii). Farmakologickou léčbu ortostatické hypotenze je však třeba vést velmi opatrně, jelikož zvýšení krevního volumu může vést k srdečnímu selhávání a periferním edémům, u vazokonstriktorů naopak hrozí noční hypertenze (Mostile a Jankovic 2009).

Noční hypertenze:

Podle recentní studie až u 88 % pacientů s PN nedochází v noci k poklesu krevního tlaku, u 63 % pacientů je popisován naopak vzestup krevního tlaku (nad 125/80). Vyskytuje se jak u pacientů s OH, tak i u pacientů bez OH, a to nezávisle na koexistující arteriální hypertenzi a terapii antihypertenzivy (Sommer et al. 2011).

Terapie: U pacientů s PN je doporučováno 24 hodinové ambulantní monitorování krevního tlaku a při noční hypertenzi zvážení antihypertenzní terapie k prevenci orgánového poškození. Opatrnosti je však třeba u současně koexistující ortostatické hypotenze, kde může dojít k prohloubení hypotenze po vertikalizaci, a tak k predisponování rozvoje synkop a cerebrální ischemizace (Sommer et al. 2011).

Postprandiální hypotenze:

Postprandiální hypotenze je definována jako pokles systolického krevního tlaku o 20 mmHg nebo pokles systolického tlaku pod 90 mmHg z původní hodnoty 100 mmHg během 2 hodin po jídle. Postprandiální pokles krevního tlaku závisí i na charakteru jídla, výraznější pokles tlaku je popisován u jídla bohatého na sacharidy a u teplé stravy (50 °C). Může se vyskytnout po kterémkoliv jídle, nejčastěji však po snídani nebo obědě (Luciano et al. 2010).

Terapie: Z nefarmakologických metod lze doporučit pít vodu před jídlem (vypití 350-480 ml může zmírnit pokles tlaku až o 20 mmHg u pacientů s autonomním selháním), snížit množství sacharidů v jídle, jíst častěji menší porce či zůstat po jídle sedět nebo ležet. Po jídle lze doporučit i chůzi, efekt na tlak trvá ale jen po dobu chůze, pak je třeba opět zaujmout polohu vsedě nebo vleže. Z farmakologických postupů jsou zkoušeny kofein (60-200 mg před jídlem), inhibitory alfa-glukosidázy nebo oktreotid (analog somatostatinu), tyto postupy ale mohou být spojeny s výskytem nežádoucích účinků, jako jsou palpitace, bolesti břicha, flatulence, průjem (Luciano et al. 2010). Dále bychom se měli vyhnout diuretikům, která mohou hypotenzi prohlubovat.

Kolísání krevního tlaku:

U pacientů s PN bylo zjištěno výrazné kolísání krevního tlaku, a to až o 100 mmHg systolického tlaku, ačkoliv průměrný krevní tlak nemusí být značně odlišný od kontrolní skupiny jedinců. Pacienti s PN neřídka dosahují hodnot více než 200 mmHg systoly, což

může být významným rizikovým faktorem rozvoje cévní mozkové příhody, kardiovaskulárních onemocnění či hypertonického postižení jiných orgánů (Tsukamoto et al. 2013).

3 Možnosti detekce autonomních poruch u Parkinsonovy nemoci

Non-motorické příznaky PN jsou závažným problémem, který výrazně přispívá k disabilitě pacientů a zhoršuje tak kvalitu jejich života. Je proto důležité na tyto příznaky myslet, zavčas rozpoznat jejich přítomnost a adekvátně pak zasáhnout terapeuticky. Bohužel se ale stále ještě mnoho neurologů při pravidelných kontrolách zaměřuje pouze na motorické příznaky PN, a ty non-motorické zůstávají nerozpoznány. Na tuto skutečnost poprvé upozornil Shulman se svými spolupracovníky (Shulman et al. 2002). Ve své prospektivní studii zjistil, že neurologové během rutinních kontrol nerozpoznali příznaky deprese, úzkosti a zvýšené únavnosti ve více než polovině případů a poruchy spánku u 40 % pacientů. Obdobnou studii provedl se svými spolupracovníky i Chaudhuri (Chaudhuri et al. 2010). Za použití NMSQuest dotazníku (dotazníku hodnotícího přítomnost hlavních non-motorických příznaků PN) dospěli k obdobným výsledkům, tedy nediodagnostikovaným non-motorickým příznakům, v asi 50 % případů. Nejčastěji se jednalo o bludy, nadměrnou denní spavost, živé sny a závratě.

Další text bude zaměřen na diagnostiku autonomní dysfunkce u PN. Různé autonomní dysfunkce postihují až 80 % pacientů s PN (Awerbuch a Sandyk 1994, Jost 2003) a představují závažný problém pro svůj výrazný negativní dopad na aktivity denního života (Berrios et al. 1995, Magerkurth et al. 2005). K hodnocení přítomnosti a tíže autonomní dysfunkce byly vyvinuty různé laboratorní testovací metody, tyto však často nejsou v klinické praxi běžně dostupné. Existuje i celá řada dotazníků zabývajících se touto problematikou (Evatt et al. 2009, Pavy-Le Traon et al. 2011), které ale, s výjimkou jednoho, nejsou dostupné v české verzi. Nejspíše i proto zůstávají příznaky autonomní dysfunkce u pacientů s PN velmi často nezjištěny, a tak i nedostatečně léčeny, což může mít závažný dopad na kvalitu života pacienta. A to i přesto, že některé symptomy již terapeuticky ovlivnitelné jsou.

3.1 Laboratorní testy

3.1.1 Testy sudomotorických funkcí

Nejčastěji jsou užívané dva testy. QSART (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test) posuzuje funkční integritu postsynaptických sympatických sudomotorických axonů. Termoregulační potní test - TST (Thermoregulatory Sweat Test) testuje integritu termoregulačních sympatických drah z hypothalamu až k potní žláze, a vykazuje tedy patologii při narušení kterékoliv části této dráhy.

3.1.2 Testy kardiovaskulárních funkcí

Z kardiovaskulárních testů se využívá variabilita srdeční frekvence (VSF) k hodnocení kardiovagálních funkcí a spektrální analýza variability srdeční frekvence (SAVSF), která posuzuje nejen aktivitu parasympatiku, ale i balanci aktivit vagu a sympatiku. Z dalších testů lze uvést head-up tilt test (HUT), kterým hodnotíme změnu krevního tlaku a tepové frekvence jako reakci na vertikalizaci. Používáme ho k diagnostice ortostatické hypotenze. K hodnocení adrenergických funkcí lze využít i stanovení noradrenalinu v krevní plazmě v klidu vleže a poté po vertikalizaci. Patologické hodnoty testu jsou zjišťovány u postgangliového postižení sympatiku. Speciálním vyšetřením je kvantitativní hodnocení vychytávání radiofarmaka MIBG (iodine-123 meta-iodobenzylguanidine), pomocí kterého lze posuzovat stav postganglionických parasympatických zakončení v srdci. Poslední dvě uvedené metody se uplatňují především v diferenciaci diagnostice parkinsonských syndromů (Opavský 2002, Low et al. 2013).

3.1.3 Testy urogenitální dysfunkce

Pacienti, kteří trpí poruchou mikce a nevykazují dostatečnou odpověď na léčbu první linie, by měli podstoupit urodynamické testování k podrobnějšímu posouzení typu poruchy. Nejčastějším nálezem u PN bývá hyperaktivita detruzoru. Urodynamicky lze posoudit také kapacitu močového měchýře, postmikční reziduum nebo funkci zevního uretrálního svěrače a svalstva pánevního dna, jako možné infravezikální příčiny mikčních problémů. Někdy bývá

nacházena i detrusorová hypoaktivita, tato je ale většinou dána současně užívanými anticholenergiky. Urodynamické testování může napomoci i v rámci diferenciální diagnostiky PN a multisystémové atrofie (Yeo et al. 2012).

3.1.4 Testy gastrointestinální dysfunkce

Existuje celá řada laboratorních testů, které lze využít v diagnostice gastrointestinálních poruch u PN. Většina z nich však pro svou náročnost dosud nenašla uplatnění v rutinní klinické praxi.

K hodnocení dysfagie u PN je jako první volba doporučováno klasické rentgenové vyšetření s užitím baria, jelikož se jedná o metodu non-invazivní. Je však třeba mít na paměti, že vyšetření s užitím baria nedokáže diagnostikovat ezofageální dysfunkci. Pokud je tedy výsledek tohoto vyšetření negativní a pacient trpí závažnými polykacími obtížemi, měla by být zvážena i videofluoroskopie. Objevují se i studie využívající k dignostice dysfagie elektromyografii nebo faryngeální manometrii, tyto metody však zatím nejsou užívány v rutinní praxi (Pfeiffer 2011). K objektivnímu posouzení gastroparézy se nejčastěji užívá scintigrafie (Waseem et al. 2009). Zpomalení pohybu tráveniny střevem (prodloužení tzv. „colonic transit time“) lze vyšetřit radiologickými nebo scintigrafickými metodami (Lin et al. 2005). K diagnostice poruch defekace lze užít fluoroskopickou defekografií, anorektální manometrii nebo elektromyografické vyšetření análního sfinkteru. Žádná z těchto metod však dosud není užívána v rutinní praxi (Pfeiffer 2011). EMG vyšetření análního sfinkteru lze použít i v diferenciální diagnostice PN a multisystémové atrofie. Zevní anální svěrač je inervován z Onufova jádra míchy, které zůstává u PN nepostiženo, na rozdíl od multisystémové atrofie. Korelátum postižení jádra jsou pak neurogenní změny ve svalu u pacientů s multisystémovou atrofií (Sakakibara et al. 2012).

3.1.5 Testování pupilomotoriky

V poslední době je věnována pozornost pupilometrii jako metodě objektivního posouzení pupilární motility. U PN byly zjištěny abnormní hodnoty ve srovnání s kontrolní skupinou. Abnormity byly přítomny i u pacientů, kteří dosud nevykazovali klinické příznaky autonomní dysfunkce (Giza et al. 2011).

3.2 Dotazníky

Movement Disorder Society (MDS) posuzovala dostupné dotazníky zaměřené na různé typy autonomních poruch u pacientů s PN a jejich využitelnost v klinické praxi (Evatt et al. 2009, Pavy-Le Traon et al. 2011). U většiny z nich ale zatím chybí jejich český překlad, a jsou tedy v našich podmínkách jen obtížně aplikovatelné, ačkoliv jejich přínos pro včasnou diagnostiku autonomních dysfunkcí je nesporný. Dotazníky jsou v praxi snadno využitelné a většinou i časově nenáročné. Mohou být zaměřeny na konkrétní symptom, mohou být ale i globální, postihující autonomní příznaky obecně, někdy i spolu s dalšími non-motorickými příznaky.

3.2.1 Urogenitální dysfunkce

Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q):

Dotazník byl vyvinut k posouzení nejčastějších příznaků poruch mikce u PN, jako jsou urgencye, zvýšená frekvence močení ve dne či nykturie, signalizující potíže se shromažďováním moči. OAB-q obsahuje 36 položek a lze ho použít k objektivnímu posouzení mikčních potíží u pacientů s PN, včetně jejich dopadu na kvalitu života. S výhodou jej lze užít ve všech fázích onemocnění. Dostupná je i méně časově náročná zkrácená verze, obsahující 8 položek. I tato zkrácená verze však pokrývá všechny důležité příznaky, tedy urgenci, častou mikci, nykturii i inkontinenci (Iacovelli et al. 2010).

Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX):

Tento pětibodový dotazník se zaměřuje na hlavní oblasti sexuality – zájem o sex, vzrušivost, erekci/vaginální lubrikaci, schopnost dosažení orgasmu a sexuální uspokojení. Každá položka je bodována od 1 do 6 bodů, lze tedy získat minimálně 5, maximálně 30 bodů. Vyšší dosažené skóre koreluje s diagnózou sexuální dysfunkce (Celikel et al. 2008).

International Index of Erectile Function (IIEF):

Dotazník obsahuje 15 položek rozdělených do 5 oblastí: erekce, orgasmus, sexuální touha, sexuální uspokojení a celková spokojenost se sexuálním životem. Největší důraz je kladen na erektilní funkce, ostatní oblasti sexuality jsou hodnoceny jen zběžně. Hodí se tedy

především k monitoraci erektilní dysfunkce. Zkrácená pětibodová verze dotazníku (známá také jako Sexual Health Inventory for Men, SHIM) byla vyvinuta jako rychlý screeningový nástroj pro diagnostiku erektilní dysfunkce (Rosen et al. 2002). Tato zkrácená verze je dostupná i v českém jazyce.

3.2.2 Gastrointestinální dysfunkce

Dostupné dotazníky zaměřené na gastrointestinální dysfunkce byly posuzovány Movement Disorder Society. Hodnocení každého dotazníku zahrnovalo následující body: jestli byl dotazník použitý i jiným týmem, než který dotazník vyvinul; zda byl použitý i na populaci pacientů s PN; a zda splňuje podmínky validovaného, spolehlivého a senzitivního dotazníku. Pokud dotazník splňoval daná kritéria, byl označen jako „recommended“, tedy doporučený. Pokud splňoval jen část daných kritérií, byl hodnocen pouze jako „suggested“, tedy navržený k použití s určitými výhradami (Evatt et al. 2009).

Sialorea:

Žádná z hodnocených škál nespĺňovala kritéria škály doporučené. Jako nejlepší škála v kategorii „suggested“ byla vyhodnocena tzv. „Drooling Severity and Frequency Scale“ (DSFC). Jde o jednoduchou, semikvantitativní, dvoubodovou škálu hodnotící u zvýšeného slinění jeho tíži (od pocitu suchosti v ústech až po nadměrné vytékání slin z úst, včetně potřísnění okolních předmětů slinami) a frekvenci (od žádného až po trvalé vytékání slin z úst). Nevýhodou je, že škála nebyla validována u PN, není hodnocen psychosociální dopad zvýšeného slinění a není také zřejmé, do jaké míry koreluje s výsledky objektivních metod měření tvorby slin.

Porucha polykání:

Podobná situace jako u slinění je i v oblasti poruch polykání. Žádná z dostupných škál nespĺňuje kritéria škály doporučené. Pozitivně hodnocena je tzv. „Generic Scale for Dysphagia-Related Outcomes (Quality of life)“ (SWAL-QOL). Tato nebyla hodnocena jako „recommended“, jelikož dosud nebyla validována v populaci pacientů s PN. Jinak je to ale škála hojně užívaná u jiných onemocnění, včetně neurodegenerativních. Jedná se o dotazník se 44 položkami, který hodnotí ovlivnění kvality života pacientů s dysfagií v 10 oblastech

běžného denního života – výběr jídla, frekvence symptomů, duševní zdraví, sociální aspekt, strach, trvání jídla, touha po jídle, komunikace, spánek a únava.

Zácpa:

Ačkoliv je zácpa velmi častým příznakem PN, často i o mnoho let předcházející rozvoj motorických příznaků nemoci, žádná z posuzovaných škál nesplnila kritéria pro označení „recommended“ nebo „suggested“. Slibný se jeví tzv. „Rome III Questionnaire“, bude ale třeba jej nejprve validovat na populaci pacientů s PN.

3.2.3 Globální škály non-motorických příznaků, zahrnující příznaky gastrointestinální dysfunkce

Autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA-AUT):

SCOPA-AUT je součástí rozsáhlejšího projektu Scales for Outcomes in Parkinson's disease (SCOPA). Pomocí škál SCOPA můžeme hodnotit mimo motorické funkce (SCOPA-Motor) také nejčastější non-motorické příznaky PN (kognitivní funkce, autonomní dysfunkce, poruchy spánku, psychiatrické komplikace) a jeden dotazník se zaměřuje i na psychosociální důsledky PN.

SCOPA-AUT dotazník byl hodnocen jako „recommended“. Ve své původní anglické verzi je považován za spolehlivý, validovaný, snadno vyplnitelný dotazník k hodnocení frekvence a tíže autonomních dysfunkcí u pacientů s PN. SCOPA-AUT dotazník obsahuje 23 položek, z nichž tři se týkají symptomů ortostatických, sedm gastrointestinálních, šest otázek je zaměřených na mikční obtíže, čtyři na termoregulaci, jedna na poruchy pupilomotoriky a dvě otázky se týkají sexuálních funkcí. Prvních 21 otázek je společných pro obě pohlaví, poslední dvě jsou pro muže označeny čísly 22 až 23a, zatímco pro ženy čísly 24 a 25. Pacient u jednotlivých odpovědí volí z možností „nikdy – občas – pravidelně - často“. Mimo posuzování přítomnosti příznaku je tedy do jisté míry hodnocena i závažnost symptomu. Odhadovaná doba potřebná k vyplnění dotazníku je asi 10 minut.

Non-motor Symptoms Questionnaire for Parkinson's Disease (NMSQuest):

NMSQuest byl prvním speciálně pro PN vyvinutým dotazníkem hodnotícím non-motorické příznaky onemocnění. Záměrem bylo vyvinout rychlý screeningový nástroj, který by pokryl nejproblematictější oblasti non-motorických poruch. Vyplnění trvá 5-7 minut. Není určen ke sledování efektu léčby. Obsahuje 30 otázek, pokrývajících 10 non-motorických oblastí. Pacient vybírá z odpovědí ano/ne. Výsledek koreluje s progresí onemocnění hodnocenou pomocí Hoehn&Yahr škály. Škála je také hodnocena jako „recommended“.

Non-motor Symptoms Assessment Scale for Parkinson's Disease (NMSS):

Tento dotazník obsahuje 30 otázek postihujících 9 domén non-motorických příznaků. Je vyplňován lékařem a byl vyvinut ke kvantifikaci non-motorických symptomů, které byly zachyceny pomocí NMSQuest. Mimo vlastní přítomnost příznaku je tak hodnocena i závažnost a frekvence (četnost výskytu). Výsledky částečně korelují s tíží onemocnění hodnocenou pomocí Hoehn&Yahr škály nebo UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Po obsahové stránce je dotazník hodnocen velmi kladně, nicméně patří do skupiny „suggested“, jelikož dosud nebyl použit v jiné než originální studii. Škála může být použita i k posouzení odpovědi na terapii non-motorických symptomů.

3.2.4 Kardiovaskulární dysfunkce

Kardiovaskulární dysfunkce u PN je hodnocena především v rámci globálnějších škál, postihujících více autonomních domén a často i další non-motorické příznaky. Movement Disorder Society hodnotila dostupné dotazníky zaměřené na ortostatickou hypotenzi (OH) u PN. Dotazník byl hodnocen jako „recommended“, tedy doporučený, pokud byl testován na populaci PN, pokud byl použitý i jiným týmem, než který dotazník vyvinul, a pokud splňuje podmínky validovaného, spolehlivého a senzitivního dotazníku. Jako „suggested“ byly hodnoceny dotazníky, které sice byly aplikovány na skupinu pacientů s PN, ale splňovaly pouze jedno ze zbývajících 2 kritérií. Pokud dotazník splňoval pouze 1 z popsaných 3 kritérií, byl hodnocen jako „listed“ (Pavy-Le Traon et al. 2011).

Z 12 hodnocených škál/dotazníků pouze 2 splňovaly podmínky doporučeného („recommended“) dotazníku. Jedním byl SCOPA-AUT dotazník, druhým byl COMPASS (Composite Autonomic Symptom Scale), konkrétně jeho autonomní subsekce. Jako

„suggested“ byly označeny Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQuest), Non-motor Symptoms Scale (NMSS), Orthostatic Grading Scale (OGS). Ostatní hodnocené škály byly zařazeny do skupiny „listed“.

Autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA-AUT):

Ze všech škál testujících přítomnost OH splňovala nejlépe podmínky validované, spolehlivé a senzitivní škály. O této škále bylo již pojednáno v předchozím textu.

Composite Autonomic Symptom Scale (COMPASS):

Tento dotazník obsahuje 73 otázek a posuzuje 9 oblastí autonomních funkcí. Výhodou dotazníku je dobrá korelace s výsledky objektivních laboratorních autonomních testů. Nevýhodou je jeho časová náročnost.

Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQuest) a Non-motor Symptoms Scale (NMSS):

Obě škály byly popsány v předchozím textu.

Orthostatic Grading Scale (OGS):

Jde o krátkou, pětibodovou, časově nenáročnou škálu. Otázky se zaměřují na frekvenci výskytu a tíži ortostatických symptomů a jejich vztah k faktorům vyvolávajícím ortostázu. Dále hodnotí vliv těchto symptomů na aktivity denního života a délku aktivního stání.

3.3 Česká verze Autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA-AUT) – dotazníku k hodnocení přítomnosti a závažnosti příznaků autonomních dysfunkcí u pacientů s Parkinsonovou nemocí

Kaiserová M., Opavský J., Maertín J. J., Gaul D. J., Bareš M., Baláž M., Roth J., Kaňovský P. Česká verze Autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA-AUT) – dotazníku k hodnocení přítomnosti a závažnosti příznaků autonomních dysfunkcí u pacientů s Parkinsonovou nemocí. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110: 96-99. **IF_{2013/2014} 0.159**

Souhrn

Poruchy autonomních nervových funkcí patří mezi časté non-motorické příznaky u pacientů trpících Parkinsonovou nemocí. Vzhledem k jejich výskytu již v časných fázích onemocnění a jejich výraznému dopadu na kvalitu života je třeba po nich začít zavčas cíleně pátrat. Ke zjištění přítomnosti jednotlivých symptomů se v klinické praxi osvědčuje užívání dotazníků. V českém prostředí ale dosud vhodný dotazník zaměřený na tuto oblast příznaků chyběl. Cílem naší práce bylo vybrat a přeložit vhodný dotazník k hodnocení přítomnosti autonomních dysfunkcí u pacientů s PN, který by byl časově nenáročný a bylo jej tak možno použít i v běžné klinické praxi. V souladu s doporučeními Movement Disorder Society jsme se rozhodli pro dotazník SCOPA-AUT (Autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's Disease).

Metodika

Při překladu dotazníku bylo postupováno v souladu s doporučeními Wilda et al. (Wild et al. 2005). Po získání oficiálního písemného svolení od majitele práv – autorů anglické verze (Visser et al. 2004) byl proveden překlad originální verze SCOPA-AUT dotazníku nezávisle na sobě dvěma českými autory. Společný překlad byl poté zpětně přeložen do anglického jazyka dalšími dvěma autory, rodilými mluvčími. Eventuální nesoulad mezi takto získanými verzemi a originálním dotazníkem byl pak zohledněn a dotazník byl upraven do své finální české podoby (obr. 2). Poté byla dotazníkovou formou hodnocena srozumitelnost české verze (tzv. „cognitive debriefing“) v cílové skupině, tedy u pacientů trpících Parkinsonovou nemocí. V této fázi se do testování zapojila všechna tři

extrapyramidová centra v České republice (Centrum pro diagnostiku a léčbu neurodegenerativních onemocnění FN Olomouc, Centrum pro abnormální pohyby a parkinsonismus Brno, Centrum extrapyramidových onemocnění při 1. LF UK a VFN Praha). K samotnému dotazníku byl připojen doprovodný dopis, ve kterém byli pacienti instruováni ohledně správného vyplnění dotazníku a zhodnocení srozumitelnosti překladu, včetně zakreslení výsledku na vizuální analogovou škálu. Tato škála byla v rozmezí 0-100 %, kdy 0 % znamenalo, že text je zcela nesrozumitelný, a 100 %, že text je velmi dobře srozumitelný a že s jeho vyplněním neměl pacient žádné potíže. Takto byl dotazník předložen pacientům ze tří výše uvedených extrapyramidových center v České republice. Šlo o pacienty s PN v různých fázích onemocnění, avšak bez přítomnosti závažnějšího kognitivního deficitu. U pacientů, kteří z jakýchkoliv důvodů nemohli dotazník vyplnit vlastní rukou, nebo u pacientů s mírným kognitivním deficitem mohli pomoci při vyplňování pečovatelé.

Výsledky

Předložený dotazník anonymně vyplnilo 135 pacientů. Stran srozumitelnosti české verze dotazníku vyznačili všichni pacienti pouze údaj na vizuální analogové škále a dále již neuvedli zásadnější připomínky, které by vedly k další úpravě překladu. Celkem 90,3 % respondentů hodnotilo srozumitelnost dotazníku v rozmezí 80-100 %, v rozmezí 90-100 % to bylo 82,2 % z celkového počtu zúčastněných pacientů a 50,3 % ohodnotilo srozumitelnost údajem 100 %.

Diskuze

Již mnohé studie prokázaly, že různou mírou vyjádřené příznaky autonomní dysfunkce jsou u pacientů s PN poměrně častým jevem. Můžeme se s nimi setkat již v časných fázích onemocnění a s progresí nemoci se jejich výskyt dále zvyšuje (Visser et al. 2004). Vzhledem k jejich výraznému dopadu na kvalitu života pacientů (Berrios et al. 1995, Magerkurth et al. 2005) je třeba po těchto příznacích cíleně pátrat již od počátečních fází onemocnění a včas zahájit jejich léčbu.

Dotazníky patří, pro svou neinvazivitu, časovou nenáročnost a možnost postihnout širší spektrum příznaků, k ideálním nástrojům pro hodnocení autonomních poruch.

V anglickém jazyce je jich v dnešní době dostupná celá řada. Některé se zaměřují výhradně jen na určitou oblast, jiné se snaží postihnout oblast autonomních poruch globálně. Bohužel dosud nebyl žádný z nich dostupný v českém jazyce. Naším cílem bylo vybrat a přeložit dotazník, který by postihl všechny hlavní oblasti autonomních dysfunkcí, jež se u pacientů s PN vyskytují, byl srozumitelný, snadno aplikovatelný, časově nenáročný, a mohl tak být použit k rychlému screeningovému vyšetření i v běžné neurologické praxi. V souladu s doporučeními MDS (Evatt et al. 2009, Pavy-Le Traon et al. 2011) byl zvolen dotazník SCOPA-AUT, který je spolehlivý, časově nenáročný, validovaný, s širokým záběrem v oblasti autonomních dysfunkcí a speciálně vytvořený pro pacienty s Parkinsonovou nemocí. Mimo přítomnost příznaku hodnotí do jisté míry i jeho závažnost volbou možností „nikdy – občas – pravidelně - často“.

Překlad dotazníku byl proveden standardizovanou metodou dvojitého zpětného překladu s porovnáním. Domníváme se, že vznikla dobře srozumitelná a pro pacienty nenáročná varianta dotazníku, jak nakonec reflektuje i anonymní hodnocení provedené ve všech třech českých extrapyramidových centrech, kdy převážná většina pacientů hodnotila srozumitelnost dotazníku v rozmezí 90-100 % a více než polovina údajem 100 %. Absence výraznější variability hodnocení by mohla být způsobena základním kritériem, kterým byla diagnóza Parkinsonovy nemoci bez přítomnosti závažnějšího kognitivního deficitu. Je pochopitelně otázkou, zda je dotazník v budoucnu použitelný i pro pacienty trpící kognitivním deficitem nebo demencí, ale to je otázka společná pro všechny subjektivní škály, používané při hodnocení příznaků nejen Parkinsonovy nemoci, ale i jiných neurodegenerativních onemocnění. Vhodné je také poznamenat, že ve většině případů umožňují instrukce k vyplnění takovýchto dotazníků využití pomoci člena rodiny nebo pečovatele.

Věříme, že česká verze SCOPA-AUT dotazníku se pro svou časovou nenáročnost a poměrně široký záchyt příznaků stane vítaným pomocníkem v každodenní neurologické praxi a napomůže tak k časnějšímu záchytu a léčbě různých autonomních dysfunkcí u pacientů s PN.

Obr. 2: SCOPA – AUT dotazník

S použitím tohoto dotazníku bychom rádi zjistili, do jaké míry jste měli v minulém měsíci poruchy některých tělesných funkcí, jako např. obtíže s močením nebo nadměrné pocení. Odpověď vyjádřete křížkem v políčku, které nejlépe vystihuje Váš stav. Pokud budete chtít změnit odpověď, začerněte nesprávné a křížek zakreslete do správného políčka. Pokud jste v minulém měsíci užili nějaké léky v souvislosti s obtížemi, které jsou zmiňovány v dotazníku, udávejte, jaký byl Váš stav při užívání těchto léků. Tyto léky pak uveďte na poslední straně.

1) Měl/měla jste v minulém měsíci potíže s polykáním nebo jste se při jídle zakuckal/zakuckala?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2) Kapaly Vám v minulém měsíci sliny z úst?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3) Uvázlo Vám někdy v minulém měsíci jídlo v krku?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4) Měl/měla jste někdy v minulém měsíci pocit, že jste během jídla velmi rychle plný/plná?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5) Měl/měla jste v minulém měsíci problém se zácpou? (*Tj. stolice dvakrát nebo ještě méně často za týden.*)

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6) Musel/musela jste v minulém měsíci silně tlačit na stolici?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7) Měl/měla jste v minulém měsíci samovolný odchod stolice?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Otázka č. 8 až 13 se týkají močení. Pokud používáte cévku (katétr), udělejte křížek v políčku „cévkování“.

8) Měl/měla jste v minulém měsíci potíže s udržení moči?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často	Cévkování
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9) Měl/měla jste minulý měsíc samovolný únik moči (pomocil/-a jste se)?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často	Cévkování
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10) Měl/měla jste v minulém měsíci po vymočení pocit, že se Váš močový měchýř úplně nevyprázdnil?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často	Cévkování
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11) Byl v minulém měsíci proud moči při močení slabý?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často	Cévkování
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12) Musel/musela jste v minulém měsíci močit znovu během 2 hodin po předchozím vymočení?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často	Cévkování
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13) Musel/musela jste v minulém měsíci močit v noci? (Probouzí Vás nucení na močení?)

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často	Cévkování
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14) Měl/měla jste v minulém měsíci po postavení pocit točení hlavy (závratě), nebo jste neviděl/neviděla ostře, nebo jste nebyl/nebyla schopna jasného uvažování?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15) Měl/měla jste v minulém měsíci po nějaké době stání pocit točení hlavy (závratě)?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

16) Omdlel /omdlela jste v posledních 6 měsících?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

17) Potil/potila jste se někdy v minulém měsíci nadměrně v průběhu dne?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

18) Potil/potila jste se někdy v minulém měsíci nadměrně v noci?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

19) Byly Vaše oči někdy v minulém měsíci přecitlivělé na jasné světlo?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

20) Jak často jste měl/měla v minulém měsíci potíže se snášením chladu?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

21) Jak často jste měl/měla v minulém měsíci potíže se snášením horka?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Následující otázky se týkají pohlavního života. Ačkoliv je to intimní oblast, chceme Vás požádat o odpovědi i na tyto otázky. U otázek na pohlavní aktivity se uvažují všechny formy pohlavního kontaktu s partnerem (partnerkou) nebo masturbace. K odpovědím zde byla přidána možnost navíc („nelze zvolit žádnou z možností“), pro případ, že jste v minulém měsíci neměli žádné pohlavní aktivity. Otázky 22 a 23 jsou určeny pro **muže**, otázky 24 a 25 pro **ženy**.

Následující 3 otázky jsou pouze pro muže

22) Měl jste v minulém měsíci poruchy potence? (Tj., chybění nebo neschopnost udržení erekce.)

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často	Nelze zvolit žádnou z možností
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

23) Jak často jste nebyl schopen v minulém měsíci ejakulovat?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často	Nelze zvolit žádnou z možností
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

23a) Užil jste v minulém měsíci lék/léky na potíže s erekcí? (Pokud ano, jaký lék?)

Ne Ano

Pokračujte otázkou číslo 26

Následující otázky jsou pouze pro ženy

24) Byla v minulém měsíci Vaše pochva příliš suchá při pohlavní aktivitě?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často	Nelze zvolit žádnou z možností
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

25) Měla jste v minulém měsíci potíže s dosažením orgasmu?

Nikdy	Občas	Pravidelně	Často	Nelze zvolit žádnou z možností
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4 Chromogranin A a jeho možné využití v diagnostice Parkinsonovy nemoci

4.1 Chromogranin A – obecná charakteristika proteinu

Širší rodina „graninů“ zahrnuje chromograniny (A-C) a sekretograniny (I-VI), obsažené v sekrečních granulích neuroendokrinních buněk. Chromogranin A (CgA) je kyselý solubilní protein skladovaný a uvolňovaný z vezikul společně s katecholaminy. Byl poprvé izolován z chromafinních buněk dřeně nadledvin roku 1965 (Banks a Helle 1965). Krátce nato byla jeho přítomnost prokázána napříč celým neuroendokrinním systémem, jak v sekrečních endokrinních buňkách, tak v centrálních i periferních neuronech (Taupenot et al. 2003).

Účinky CgA můžeme rozdělit do dvou oblastí: působení na úrovni intracelulární a na úrovni extracelulární.

Intracelulární působení CgA:

Tzv. „dense-core“ sekreční granule chromafinních buněk obsahují katecholaminy a ATP, které jsou vázány s CgA. Mimo tyto substance granule dále obsahují neuropeptid Y a proenkefalin. Předchozí studie prokázaly důležitou roli CgA ve formaci těchto granulí. Na zvířecích modelech se ukázalo, že deplece CgA vedla ke snížení množství intracelulárních „dense-core“ vezikul (Kim a Loh 2005).

Extracelulární působení CgA:

CgA a jeho štěpné produkty působí autokrinně, parakrinně i endokrinně. Po stimulaci acetylcholinem dojde v periferním nervovém systému k vyprázdnění granulí obsahujících katecholaminy a CgA do krve. Katecholaminy pak působí na kardiovaskulární cíle a ovlivňují tak arteriální krevní tlak. Z tohoto důvodu je CgA v současné době intenzivně studován v souvislosti s arteriální hypertenzí. Po uvolnění katecholaminů z granulí dojde zpětnovazebně (pomocí současně secernovaného katestatinu – štěpného produktu CgA) k inhibici další sekrece katecholaminů. U pacientů s arteriální hypertenzí byly zjištěny zvýšené sérové hladiny CgA a snížené hladiny katestatinu. Jedním z možných vysvětlení by mohl být defekt v intracelulárním zpracování CgA (Kim a Loh 2005).

Štěpných produktů CgA je v poslední době identifikováno stále více, u většiny z nich ale zatím není přesná funkce známa. Předpokládá se, že se některé uplatňují v biologii nádorového růstu inhibicí angiogeneze a protektivním efektem na funkci endoteliální bariéry. Jiné se uplatňují např. v regulaci glukózového metabolismu či metabolismu lipidů, a jsou proto studovány v souvislosti s metabolickým syndromem (Loh et al 2012).

Chromograniny a jejich štěpné produkty hrají nejspíše roli i v průběhu systémové infekce. Fragmenty CgA mají schopnost vytvářet v membráně iontové kanály, a působí tak antibakteriálně a antifungálně (Lugardon et al. 2000).

Rutinní měření hladiny CgA v séru se dnes provádí prakticky jen při podezření na feochromocytom, kdy se vyšetřuje v rámci diagnostiky tumoru i jako parametr efektu léčby. Osvědčilo se také jako dostatečně specifický a senzitivní test u subjektů v riziku rozvoje feochromocytomu, např. v rámci Von Hippel-Lindau nemoci (Taupenot et al. 2003). V ostatních indikacích je měření CgA prováděno spíše jen na výzkumné úrovni.

4.2 Chromogranin A u neurologických a psychiatrických onemocnění

V centrálním nervovém systému (CNS) je CgA široce distribuován. Z tohoto důvodu je mu v posledních letech věnována zvýšená pozornost jako peptidu s možným podílem v patogenezi některých neurologických a psychiatrických onemocnění a je studován jako možný biomarker těchto stavů. Je publikována řada studií zabývajících se problematikou CgA v mozkomíšním moku u některých neurologických a psychiatrických onemocnění (Willis et al 2011).

Alzheimerova nemoc:

CgA je běžně přítomný v neuronech mozkové kůry. U pacientů s Alzheimerovou nemocí je jeho množství v neuronech zvýšeno (imunohistochemické metody prokázaly zvýšený výskyt především v neuritických placích). V bílé hmotě jeho přítomnost prokázána nebyla (Weiler et al. 1990). Není ale již zcela shoda v tom, jak se změny CgA v mozkové tkáni odráží v hladině CgA v mozkomíšním moku. Některé studie popisují pokles hladiny, jiné studie žádný signifikantní rozdíl v hladině CgA v likvoru u pacientů s Alzheimerovou nemocí a kontrolní skupinou neprokazují (O'Connor et al. 1993, Blennow et al. 1995). Vzhledem ke zjištěné pozitivní korelaci mezi CgA a tau proteinem v mozkomíšním moku

považují někteří autoři CgA za možný marker sledování progresu onemocnění (Wildsmith et al. 2014).

Schizofrenie:

Landen se spolupracovníky popisují sníženou hladinu CgA v mozkomíšním moku u pacientů trpících schizofrenií a diskutují jeho možný podíl na předpokládaném neurodegenerativním procesu vedoucím k úbytku synaptických zakončení (Landén et al. 1999). Genetické studie prokázaly asociaci mezi nositelstvím určitého haplotypu genu pro CgA a rozvojem schizofrenie (Takahashi et al. 2006).

Amyotrofická laterální skleróza:

U 20 % pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou byla prokázána mutace genu pro superoxid dismutázu 1 (SOD 1), přičemž mutace SOD 1 jsou zodpovědné za degeneraci motoneuronů. Intracelulární agregáty mutované SOD 1 obsahují také CgA. Na základě těchto poznatků je předpokládána funkční interakce chromograninů a abnormální SOD 1, což podporují i studie na zvířecích modelech (nadměrná exprese CgA akcelerovala nástup nemoci u myši s mutací SOD 1) (Schrott-Fischer et al. 2009, Willis et al. 2011).

Roztroušená skleróza:

CgA, jako endogenní aktivátor mozkové mikroglie, je považován za možný zánětlivý faktor vedoucí ve svém důsledku k neuronální degeneraci (Ulrich et al. 2002). U pacientů s roztroušenou sklerózou je CgA v likvoru zvýšený, některými autory je tak považován za možný biomarker tohoto onemocnění (Stoop et al. 2008). Zatím ale není zcela jasné, zda je CgA specifický pro roztroušenou sklerózu, nebo zda jde o obecný marker probíhajícího zánětlivého onemocnění CNS.

4.3 Chromogranin A u Parkinsonovy nemoci

Imunohistochemické vyšetření prokázalo zvýšené intracelulární množství CgA v mozkových neuronech u pacientů s PN, což je dáno především jeho akumulací v Lewyho tělískách. Není jasné, zda je tento nález dán zvýšenou syntézou CgA, nebo jeho sníženou sekrecí. Dalo by se nicméně předpokládat, že se intracelulární změny ve zpracování CgA sekundárně projeví i v jeho množství v mozkomíšním moku. V literatuře jsou k dispozici

pouze dvě studie zabývající se touto problematikou u pacientů s PN. První z nich publikoval O'Connor se spolupracovníky již roku 1993 (O'Connor et al. 1993). Studie byla provedena na osmi pacientech s pokročilou Parkinsonovou nemocí a prokazovala signifikantně snížené hladiny CgA v likvoru. Již tehdy O'Connor vyslovil myšlenku o možném diagnostickém využití tohoto nálezu. Druhou studii provedl se svými spolupracovníky Eder roku 1998 (Eder et al. 1998). Bylo zahrnuto osm pacientů ze dvou různých center, v různých fázích PN. Hladiny CgA ve srovnání s kontrolní skupinou byly u pacientů z jednoho centra zvýšené, z druhého centra srovnatelné nebo lehce snížené oproti kontrolní skupině.

Ačkoliv obě výše zmíněné studie poukazovaly na abnormální hladiny CgA v likvoru u pacientů s PN, nebyly již od té doby podobné studie publikovány, a tak dodnes není možné vyjádřit se k CgA jako k možnému biomarkeru v diagnostice PN.

Naším záměrem bylo mimo jiné na tuto problematiku znovu upozornit, jelikož se CgA jeví jako zajímavý peptid s možným využitím v diagnostice PN. V naší pilotní studii jsme se zaměřili na pacienty s nově diagnostikovanou PN, tedy v časných stádiích nemoci, a porovnali CgA v likvoru u těchto pacientů s CgA v likvoru u kontrolní skupiny. O vlastní metodice a výsledcích studie pojednává níže uvedený článek, publikovaný v Journal of Neural Transmission.

4.4 Cerebrospinal fluid levels of chromogranin A in the treatment-naïve early stage Parkinson's disease: a pilot study

Kaiserová M., Vranová Příkrylová H., Stejskal D., Menšíková K., Kaňovský P. J Neural Transm. 2013; 120: 1559-63. IF₂₀₁₃ 2,871

Souhrn

Dosud jsou k dispozici jen limitovaná data pojednávající o hladině CgA v likvoru u pacientů v časných fázích PN. Nelze se tedy vyjádřit k jeho potenciálu jako možného biomarkeru tohoto onemocnění. Cílem studie bylo stanovit hladinu CgA v likvoru u pacientů v časných fázích onemocnění, dosud neléčených dopaminergními preparáty. U 10 pacientů v časných fázích PN (4 muži, 6 žen) a 10 věkem i pohlavím odpovídajících kontrol byla provedena lumbální punkce ke stanovení hladiny CgA v mozkomíšním moku. Kontrolní skupinu tvořili pacienti s tenzní bolestí hlavy nebo vertebrogenními obtížemi. V souboru

pacientů s Parkinsonovou nemocí byla zjištěna signifikantně nižší hladina CgA v likvoru ve srovnání s kontrolním souborem (medián 74,8 vs. 143,9, $p = 0,005$). Výsledky naší pilotní studie poukazují na sníženou hladinu CgA v likvoru již v časných fázích onemocnění. CgA by se tak v budoucnu mohl stát jedním z biomarkerů v diagnostice PN.

Metodika

Vyšetřovací protokol včetně odběru a dalšího zpracování mozkomíšního moku byl schválen Etickou komisí Univerzity Palackého v Olomouci. Před invazivními vyšetřovacími metodami podepsali všichni pacienti písemný souhlas.

Odběr vzorků a laboratorní analýza:

Likvor byl získán lumbální punkcí, provedenou za sterilních podmínek u sedících pacientů. Vpich byl proveden v prostoru L4/L5. U každého pacienta bylo odebráno 10 ml mozkomíšního moku do sterilních zkumavek. Poté byl likvor zhodnocen morfologicky a následně centrifugován po dobu 10 minut při teplotě 4 °C, 1100 g. Potom byl vzorek zamražen na -15 °C. Hladina CgA ve vzorku byla hodnocena během 10 týdnů od zamražení pomocí Biorobotu DSF (Dynex, USA). Doba zamražení vzorku před vlastním vyšetřením byla shodná u pacientů i u kontrolních osob.

Statistická analýza:

K analýze dat byl použit statistický software SPSS, verze 15 (SPSS Inc., Chicago, USA). V kategoriálních parametrech (pohlaví) byly soubory porovnány pomocí Fisherova přesného testu (Fisher's exact test). Rozdíly v kvantitativních parametrech (věk, krevní tlak, CgA, celková bílkovina v mozkomíšním moku, leukocyty, erytrocyty, sérový kreatinin) byly, vzhledem k menšímu počtu vzorků, hodnoceny pomocí Mann-Whitney U testu. Testy byly provedeny na hladině signifikance 0,05.

Výsledky

Pacienti:

Během krátké hospitalizace bylo vyšetřeno 10 pacientů (6 mužů, 4 ženy, průměrný věk 54,5 let, SD = 8,8). Diagnóza PN byla stanovena v souladu s UK-PDBB kritérii (UK Parkinson's

Disease Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria, Gibb a Lees 1988). Průměrná délka trvání nemoci byla 2,3 roky (SD = 2,0) – bráno od doby rozvoje prvních motorických příznaků. Žádný z pacientů nebyl v době vyšetření léčen dopaminergními preparáty. Jeden pacient byl léčen pro arteriální hypertenzi, 3 pro hypotyreózu, ostatní pacienti byli bez dalších komorbidit. Hoehn and Yahr skóre všech pacientů bylo I. (Tab. 5). 3 pacienti měli tremor dominantní formu PN, ostatní trpěli PN s dominancí rigidity a akineze. Žádný z pacientů netrpěl posturální instabilitou ani kognitivním deficitem.

Kontrolní skupina:

Kontrolní skupinu tvořilo 10 věkem i pohlavím odpovídajících pacientů, kteří podstoupili vyšetření mozkomíšního moku pro vertebrogenní potíže nebo tenzní bolesti hlavy. Dva z těchto pacientů měli anamnézu arteriální hypertenze a byli léčeni antihypertenzivy (Tab. 6)

Tab. 5: Pacienti s Parkinsonovou nemocí

Pacient	Pohlaví	Věk	Trvání onemocnění (roky)	Hoehn and Yahr	CgA v likvoru (µg/l)	CgA v plasmě (µg/l)	Sérové Kreatinin (µg/l)	Krevní tlak v klidu (mm Hg)	Komorbidity	Celková bílkovina v likvoru (g/l)	Erytrocyty v likvoru ($\cdot 10^6/l$)	Leukocyty v likvoru ($\cdot 10^6/l$)
1	f	48	1	1	39.99	43,99	66	140/85	0	0,6	23,0	0,6
2	f	65	4	1	66.94	< 20	89	135/80	hypotyreóza	0,41	0	2,0
3	m	56	3	1	38.97	< 20	64	120/90	0	0,41	0	2,0
4	f	44	1	1	42.6	30	70	130/90	0	0,24	0	0,3
5	f	60	5	1	82,72	< 20	64	110/80	0	0,26	0,3	0,3
6	f	54	1	1	121.24	< 20	92	130/80	0	0,34	0	1,3
7	m	41	1	1	167.01	< 20	87	110/70	0	0,43	11,3	1,0
8	f	43	0.5	1	89.29	< 20	72	115/70	hypotyreóza	0,21	0	0,6
9	m	65	0.5	1	61.57	< 20	86	130/80	arteriální hypertenze	0,46	0	3,3
10	f	55	4	1	131.56	< 20	86	120/70	hypotyreóza	0,24	0	2,0

Tab. 6: Kontrolní skupina

Pacient	Pohlaví	Věk	CgA v likvoru (µg/l)	CgA v plasmě (µg/l)	Sérový kreatinin (µg/l)	Krevní tlak v klidu (mm Hg)	Současně užívané léky	Celková bílkovina v likvoru (g/l)	Erytrocyty v likvoru ($\cdot 10^6/l$)	Leukocyty v likvoru ($\cdot 10^6/l$)
1	f	45	199.95	< 20	76	110/80	0	0,25	0	2,6
2	f	68	172.56	< 20	68	110/60	pregabalin	0,37	5	7,4
3	f	62	189.08	< 20	53	140/80	betahistine	0,24	0	0,6
4	m	44	178.75	< 20	81	120/60	atorvastatin	0,26	0	2,0
5	f	70	112.31	24,1	66	130/70	levotyroxin, losartan,	0,46	0	2,3
6	f	45	130.22	< 20	53	125/80	0	0,49	1,0	1,6
7	f	56	140.12	< 20	70	120/80	losartan, gabapentin	0,32	0	1
8	m	45	110.28	< 20	78	120/90	0	0,49	1	5,6
9	f	69	147.58	49,7	56	140/90	0	0,38	0	2,3
10	m	61	117.24	< 20	100	140/80	aspirin	0,45	0	1,6

Statistické srovnání skupin:

Hladina CgA likvoru byla u pacientů s PN signifikantně snížena ve srovnání s kontrolní skupinou (74,8 lg/l vs. 143,9; P = 0,005). Mezi skupinami nebyl statisticky významný rozdíl ve věku (54,5 vs. 58,5 let; P = 0,289), pohlaví (3 muži / 7 žen vs. 3 muži / 7 žen; P = 1,000) a v klidovém krevním tlaku (TK) (systolický TK 125,0 vs. 123,0, P = 0,752; diastolický TK 80 vs. 80; P = 0,611) (Tab. 7). Mezi skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ani v množství celkové bílkoviny v likvoru (0,375 vs. 0,375 g/l; P = 0,596), počtu erytrocytů v likvoru (0,0 vs. 0,0. 106/l; P = 0,889), počtu leukocytů v likvoru (1,15 vs. 2,15. 106/l; P = 0,068) nebo hodnotě sérového kreatininu (79,0 vs. 69,0; P = 0,226).

Spearmanova korelační analýza neprokázala signifikantní asociaci mezi hladinou CgA v likvoru a trváním nemoci (korelační koeficient $r = 0,006$).

Tab. 7: Souhrnná statistika (N = počet pacientů, M/F = muži/ženy, TK = krevní tlak). Kvantitativní parametry jsou vyjádřeny ve formě mediánu (5. percentil, 75. percentil)

Parametr	Parkinsonova nemoc	Kontroly	p
N	10	10	
Pohlaví (M/F)	3/7	3/7	1,000
Věk (roky)	54,5 (43,8 - 61,3)	58,5 (45,0 - 68,3)	0,289
Trvání nemoci (roky)	2,3 (0,9 - 4,3)	-----	
Hoehn and Yahr	1,0	-----	
CgA v likvoru	74,8 (41,9 - 123,8)	143,9 (116,0 - 181,3)	0,005
Klidový systolický TK (mmHg)	125 (114 - 131)	123 (113 - 140)	0,752
Klidový diastolický TK (mmHg)	80 (70 - 86)	80 (63 - 88)	0,611
Celková bílkovina v likvoru (g/l)	0,375 (0,24 - 0,44)	0,375 (0,26 - 0,47)	0,596
Leukocyty v likvoru ($\cdot 10^6/l$)	1,15 (0,5 - 2,0)	2,15 (1,5 - 3,4)	0,068
Erytrocyty v likvoru ($\cdot 10^6/l$)	0,0 (0,0 - 3,1)	0,0 (0,0 - 1,0)	0,889
Sérový kreatinin	79,0 (66 - 88)	69,0 (55 - 79)	0,226

Diskuze

Chromogranin A je v lidském těle široce distribuovaný, a to jak v centrálním nervovém systému, tak na periférii. Předpokládá se, že CgA v mozkomíšním moku pochází přímo z centrálního nervového systému, a ne z krve přestupem přes hematoencefalickou bariéru (O'Connor et al. 1993). Hladina CgA v likvoru by tak mohla odrážet změny katecholaminergního metabolismu v mozku. CgA je proto nyní studován u různých neurologických i psychiatrických onemocnění, kdy je měřeno množství CgA v likvoru i přímo v mozkové tkáni (Willis et al. 2011, Yasuhara et al. 1994). U pacientů s Alzheimerovou nebo Pickovou nemocí byl s použitím imunohistochemických metod nalezen CgA ve zvýšené míře v dystrofických neuritech v senilních placích a v Pickových tělískách (Weiler et al. 1990). Studováním motorických neuronů u pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou pomocí konfokální mikroskopie bylo zjištěno, že intracelulární, superoxiddismutáza 1 (SOD 1) pozitivní agregáty obsahují také CgA. Současný výskyt CgA a SOD 1 v agregátech naznačuje jejich možnou vzájemnou interakci (Willis et al. 2011, Schrott-Fischer et al. 2009). CgA je přítomen i v Lewyho tělískách v mozku u pacientů s PN (Yasuhara et al. 1994). Není dosud jasné, zda je tento zvýšený výskyt v patologicky změněných neuronech důsledkem jeho zvýšené produkce nebo snížené sekrece.

V naší pilotní studii bylo zjištěno snížené množství CgA v likvoru u pacientů v časných fázích PN. Jednalo se o relativně mladší pacienty, což bylo dáno snahou o vyloučení pacientů s dalšími komorbiditami, které by mohly ovlivnit výsledky provedených vyšetření. Podobné výsledky publikoval již O'Connor se svými spolupracovníky v roce 1993 (O'Connor et al. 1993). Vyšetření bylo tehdy provedeno na 8 pacientech v pokročilých fázích onemocnění. Ačkoliv byly tyto výsledky publikovány již před téměř 22 lety, nebyla dosud příčina těchto abnormálně nízkých hodnot CgA v likvoru objasněna.

Za normálních okolností jsou sekreční vezikuly (obsahující mimo jiné i CgA) tvořeny v neuronálních perikaryích a axonálním transportem dopravovány do oblasti synapsí. Přítomnost CgA v Lewyho tělískách by mohla podporovat hypotézu, že tvorba Lewyho tělísek je spojena s chronickým narušením anterográdního axoplazmatického transportu (Nishimura et al. 1994). Narušená funkce dosud zachovaných neuronů by mohla vést ke snížení množství tzv. „dense-core“ vezikul v oblasti synapse, což by se následně mohlo odrazit ve snížení množství CgA v mozkomíšním moku. Snížená hladina CgA by tak mohla být důsledkem probíhajícího neurodegenerativního procesu. S progresí onemocnění navíc dochází k rozvoji mozkové atrofie a tato numerická ztráta neuronů (a tedy snížené množství

„dense-core“ vezikul) se dále může podílet na snížené hladině CgA v likvoru. Teoreticky by se tak CgA mohl stát i markerem progresu onemocnění. Toto však bude třeba ověřit na větším souboru pacientů. V naší studii závislost mezi CgA a délkou trvání onemocnění zjištěna nebyla. Domníváme se, že je to dáno malým počtem zařazených pacientů a také skutečností, že délka trvání nemoci se u vyšetřených pacientů podstatněji nelišila. Nelze tedy vyloučit chybu malých čísel.

Naše výsledky se zdají být v rozporu s výsledky pracovní skupiny kolem Edera (Eder et al. 1998). Tato skupina referovala zvýšené hodnoty poměru CgA v likvoru a sekretograninu II ve srovnání s kontrolní skupinou. Vyšetřeno bylo 8 pacientů, kteří byli rekrutováni ze dvou různých center. Pokud byl CgA hodnocen samostatně, pak byla jeho absolutní hodnota signifikantně vyšší pouze u pacientů z jednoho centra. U pacientů z druhého centra byla hladina CgA srovnatelná s kontrolní skupinou, nebo dokonce nižší. Rozdílné nálezy by mohly být dány malým počtem vyšetřených pacientů, navíc v různých fázích onemocnění (Hoehn & Yahr I-V), a dále faktem, že vzorky byly vyšetřeny ve dvou různých laboratořích. Vzhledem k množství faktorů, které by mohly výsledky ovlivňovat, jsme se snažili, už s ohledem na poměrně malý počet vyšetřených pacientů, shromáždit co možná nejhomogennější skupinu pacientů. Do studie byli zařazeni pouze pacienti s nově diagnostikovanou, dosud neléčenou PN. Hoehn & Yahr skóre bylo u všech pacientů I. Většina pacientů byla bez dalších komorbidit. Nicméně i tak bude k potvrzení výsledků třeba dalších studií na větším množství pacientů.

O'Connor poukazuje na závislost mezi CgA v plasmě, parametry renálních funkcí a krevním tlakem (O'Connor et al. 1993). Tato korelace v naší studii prováděna nebyla. Jedním z důvodů byl fakt, že byli záměrně zařazeni pouze pacienti s normálními renálními funkcemi a bez závažnější arteriální hypertenze. Pouze 3 pacienti (1 pacient s PN, 2 pacienti z kontrolní skupiny) byli léčeni pro arteriální hypertenzi, což je malé číslo k získání statisticky významného výsledku. Byl zde ale ještě jeden, mnohem důležitější důvod. Dolní limit pro kvantifikaci CgA (tzv. „lower limit of quantification“, LLOQ) je v naší laboratoři 20 µg/l. Většina pacientů měla však hodnoty sérového CgA pod dolním limitem kvantifikovatelnosti, což nedovolovalo provést validní statistickou analýzu.

V naší pilotní studii byli vyšetřeni pouze pacienti s PN. Bude tedy třeba ještě dalšího výzkumu k posouzení využitelnosti CgA v diferenciální diagnostice parkinsonských syndromů.

Závěrem bychom mohli poznamenat, že ačkoliv CgA dosud neupoutal dostatečnou pozornost výzkumníků, myslíme si, že se jedná o důležitý protein, který nám v budoucnu

pomůže objasnit patogenezi rozličných neurodegenerativních onemocnění. V naší pilotní studii byly zaznamenány snížené hodnoty CgA v likvoru u pacientů již v časných fázích PN. Předpokládáme, že by toto mohlo odrážet patologii tzv. „large dense-core“ vezikul, danou probíhajícím neurodegenerativním procesem. Abnormní hodnoty CgA v likvoru by tak mohly být nápomocné i v diagnostice PN.

4.5 Úbytek katecholaminergních neuronů jako možná příčina rozvoje ortostatické hypotenze u Parkinsonovy nemoci na centrální úrovni

Jak již bylo uvedeno v úvodní části práce, ortostatická hypotenze (OH) u PN je dána probíhajícím neurodegenerativním procesem a na jejím rozvoji se podílí tři hlavní determinanty: sympatická denervace srdce, extrakardiální noradrenergní denervace a snížení baroreflexní odpovědi (Jain a Goldstein 2012). Přesné místo nebo místa centrální léze zodpovědná za rozvoj OH nejsou dosud zcela jasná. Sympatické pregangliové neurony v míše jsou kontrolovány bulbospinálními sympatoexcitatorními neurony lokalizovanými v rostrální ventrolaterální medulle oblongatě (RVLM) (Pilowsky a Goodchild 2002). RVLM získává impulzy z časných mozkových jader, a je tak považována za integrující centrum důležité pro kontrolu kardiovaskulárních funkcí (Campos et al. 2008). Katecholaminergní neurony syntetizující adrenalin a/nebo noradrenalin tvoří asi dvě třetiny všech neuronů v RVLM. Jedná se o tzv. C1 buňky. Na zvířecím modelu bylo zjištěno, že významnější ztráta C1 adrenergních neuronů (ve studii to bylo konkrétně 84 %) vede ke snížení reflexních sympatoexcitatorních funkcí RVLM (Guyenet et al. 2001). Z uvedeného je patrné, že tzv. C1 buňky jsou kriticky důležité pro sympatoexcitatorní působení RVLM.

Imunohistochemickými metodami bylo zjištěno, že CgA je přítomen v mnoha částech mozkového kmene, zvýšený výskyt byl pozorován v RVLM (Kato et al. 2000, Gaede et al. 2009). Současně byl také zjištěn selektivní úbytek C1 buněk v RVLM u pacientů s Parkinsonovou nemocí (Gai et al. 1993). CgA imunoreaktivita je přítomna i v nucleus tractus solitarii, oblasti esenciální pro baroreflexní odpovědi (Kato et al. 2000).

Lewyho patologie však byla zjištěna i v jiných částech centrálního autonomního systému (den Hartog Jager a Bethlem 1960, Kato et al. 1995), a ovlivnění sympatických nervových funkcí na centrální úrovni tak může být dáno patologií ve více oblastech mozku.

Jelikož je CgA skladovaný a uvolňovaný z vezikul společně s katecholaminy a u pacientů s Parkinsonovou nemocí dochází k úbytku katecholaminergních neuronů již

v časných fázích onemocnění (Goldstein et al. 2014), zaměřili jsme se v naší další studii na testování hypotézy, že hladina CgA v likvoru odráží úbytek katecholaminergních neuronů v mozkovém kmeni, což může být spojeno se změnou krevního tlaku po vertikalizaci pacienta.

4.6 Orthostatic hypotension is associated with decreased cerebrospinal fluid levels of chromogranin A in early stage of Parkinson's disease

Kaiserová M., Přikrylová Vranová H., Galuszka J., Stejskal D., Menšíkova K., Zapletalová J., Mareš J., Kaňovský P. Clin Auton Res. Přijato do tisku. **IF₂₀₁₃ 1,864**

Souhrn

Cílem studie bylo testovat možnou asociaci mezi hladinou CgA v likvoru a změnou krevního tlaku po vertikalizaci na nakloněné rovině. Za tímto účelem bylo vyšetřeno 20 DOPA-naivních pacientů v časných fázích PN a 20 kontrol. Průměrná délka trvání onemocnění byla 2,4 roku (SD 2,3). Všichni pacienti podstoupili vyšetření mozkomíšního moku, head-up tilt table test (HUT) a elektromyografické vyšetření dolních končetin k vyloučení polyneuropatie.

Statistická analýza prokázala pozitivní korelaci mezi hladinou CgA v likvoru a změnou diastolického krevního tlaku (hodnota Pearsonova korelačního koeficientu $r = 0,717$; hladina signifikance $P = 0,0004$). Hladina CgA v likvoru byla signifikantně nižší u pacientů s ortostatickou hypotenzí (OH) ve srovnání s pacienty s PN, kteří netrpěli OH (medián 52 vs. 121,6; $P = 0,002$). CgA v likvoru byl také nižší u pacientů s PN ve srovnání s kontrolní skupinou (medián 86,0 vs. 141,0, $P = 0,001$). Presentovaná studie by mohla napomoci k patofyziologickému objasnění rozvoje ortostatické dysregulace u pacientů s PN. Snížená hladina CgA v likvoru by mohla být užitečná k predikci OH již v časných fázích PN. Dalším závěrem je zjištění snížené hladiny CgA v likvoru u pacientů v časných fázích onemocnění.

Metodika

Odběr vzorků a laboratorní analýza:

Likvor byl získán pomocí lumbální punkce, provedené za sterilních podmínek u sedících pacientů. Vpich byl proveden v prostoru L4/L5. U každého pacienta bylo odebráno 10ml mozkomíšního moku do sterilních zkumavek. Poté byl likvor zhodnocen morfologicky a následně centrifugován po dobu 10 minut při teplotě 4 °C, 1100 g. Potom byl vzorek zamražen na -15 °C. Hladina CgA ve vzorku byla hodnocena během 10 týdnů od zamražení pomocí Biorobotu DSX (Dynex, USA). Doba zamražení vzorku před vlastním vyšetřením byla shodná u pacientů i u kontrolních osob.

Head-up tilt test (HUT):

Před vlastním testováním byli pacienti umístěni do horizontální polohy v klidné místnosti po dobu alespoň 20 minut, s následným změřením krevního tlaku a srdeční frekvence. Poté byl testovací stůl elevován do 60 stupňů a krevní tlak a puls byly měřeny každých 5 minut po celkovou dobu 45 minut. Během testování nebyl použit žádný z provokačních manévřů. Pro následné statistické zpracování byla použita data získaná před elevací pacienta a v 5. minutě po elevaci.

Neurofyziologické testování:

Elektromyografické vyšetření bylo provedeno za použití Keypoint IV® systému (Medtronic, Tonstakken, Dánsko). Za použití standardních povrchových elektrod byly u všech pacientů provedeny kondukční studie k vyšetření vedení senzitivními i motorickými nervovými vlákny. U těch pacientů, kteří dali s vyšetřením souhlas, bylo doplněno vyšetření svalu za použití standardní jehlové koncentrické elektrody. Vždy byl vyšetřen jeden proximální a jeden distální sval na dolní končetině.

Statistická analýza:

K analýze dat byl použit statistický software SPSS, verze 15 (SPSS Inc., Chicago, USA). Kvantitativní parametry (věk, klidový krevní tlak, korelace mezi CgA v likvoru pacientů a kontrol, CgA v likvoru u pacientů s a bez OH) byly porovnány pomocí Mann-Whitney U testu. Testy byly provedeny na hladině signifikance 0,05. Chí-kvadrát test byl použitý ke srovnání pohlaví pacientů a kontrol. Pearsonova korelační analýza byla použita ke zhodnocení korelace mezi 1) CgA v likvoru a změnou systolického krevního tlaku po vertikalizaci, 2)

CgA v likvoru a změnou diastolického krevního tlaku po vertikalizaci. Korelační analýza byla provedena na hladině signifikance 0,01. Závislost mezi CgA v likvoru a změnou srdeční frekvence byla hodnocena pomocí Spearmanovy korelační analýzy.

Výsledky

Pacienti:

Během krátké hospitalizace bylo vyšetřeno 20 pacientů (8 mužů, 12 žen). Diagnóza Parkinsonovy nemoci byla stanovena na základě UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic criteria (UK-PDBB) (Gibb a Lees 1988). Průměrná délka trvání onemocnění byla 2,4 roku (SD 2,3) – hodnoceno od doby rozvoje prvních motorických příznaků (Tab. 8).

Všichni pacienti byli DOPA-naivní, tedy dosud neléčení dopaminergními léky. Žádný z pacientů s PN nebyl léčen pro arteriální hypertenzi, 3 pacienti byli na substituční terapii pro hypotyreózu, zbylých 17 bylo bez dalších komorbidit. Hoehn & Yahr skóre všech pacientů bylo 1. Žádný z pacientů netrpěl posturální instabilitou, kognitivním deficitem nebo močovými problémy. U žádného z pacientů nebyla přítomna cerebelární symptomatika. 8 pacientů mělo tremor dominantní formu PN, zbylých 12 pacientů mělo PN s převahou rigidity. U všech pacientů byla vyloučena polyneuropatie za užití standardní polymyografie.

Podle platných diagnostických kritérií (Freeman et al. 2011) trpělo 6 pacientů ortostatickou hypotenzí se signifikantním poklesem systolického a/nebo diastolického krevního tlaku po vertikalizaci. Pouze 1 pacient (pacient č. 1) měl současně subjektivní potíže dané přítomností ortostatické hypotenze. Pacienti, u kterých byla diagnostikována OH, byli za pravidelných kontrol sledováni po dobu 3-4,5 roku, k vyloučení jiné možné příčiny parkinsonismu, především multisystémové atrofie.

Kontroly:

Kontrolní skupinu tvořilo 20 věkem i pohlavím odpovídajících pacientů, kteří podstoupili lumbální punkci pro vertebrogenní onemocnění nebo tenzní bolest hlavy. U 5 pacientů byla v anamnéze arteriální hypertenze v léčbě antihypertenzivy (Tab. 9). Krevní tlak byl měřen v klidu, vsedě.

Srovnání skupin:

Hladina CgA v likvoru byla signifikantně nižší u pacientů s PN ve srovnání s kontrolní skupinou (medián 86,0 vs. 141,0, $P = 0,001$). Mezi oběma skupinami (pacienti vs. kontroly) nebyl statisticky signifikantní rozdíl ve věku (průměr 57,4 vs. 57,5 let; $P = 0,903$), pohlaví (8 mužů / 12 žen vs. 9 mužů / 11 žen; $P = 0,749$) či klidovém krevním tlaku (střední systolický krevní tlak 123,3 vs. 128,2 mmHg; $P = 0,165$; střední diastolický krevní tlak 77,8 vs. 78,0 mmHg; $P = 0,708$).

Korelace:

Korelační analýza prokázala signifikantně pozitivní korelaci mezi CgA v likvoru a diastolickým krevním tlakem (hodnota Pearsonova korelačního koeficientu $r = 0,717$; hladina signifikance $P = 0,0004$) (obr. 3). Nižší hladiny CgA korelovaly s poklesem diastolického krevního tlaku po 5 minutách vertikalizace a vyšší hodnoty CgA korelovaly se vzestupem diastolického krevního tlaku po 5 minutách vertikalizace.

Nebyla zjištěna statisticky významná asociace mezi CgA v likvoru a změnou systolického krevního tlaku po 5 minutách vertikalizace (hodnota Pearsonova korelačního koeficientu $r = 0,38$; hladina signifikance $P = 0,096$) (obr. 4), ani mezi hladinou CgA v likvoru a změnou srdeční frekvence po vertikalizaci (hodnota Spearmanova korelačního koeficientu $r = -0,004$; $P = 0,987$) (obr. 5).

Mann-Whitney U test prokázal signifikantně nižší hladiny CgA v likvoru u pacientů s PN trpících OH ve srovnání s pacienty s PN bez OH (medián 52 vs. 121,6; $P = 0,002$). Souhrnnou statistiku zobrazuje Tab. 10.

Tab. 8: Pacienti s Parkinsonovou nemocí (Pac. - číslo pacienta, TK - krevní tlak, TF - srdeční frekvence, CgA - chromogranin A, PNP - polyneuropatie)

Pac.	Pohlaví	Délka trvání onemocnění (roky)	Hoehn & Yahr skóre	TK v klidu (mmHg)	TK po 5 minutách vertikalizace (mmHg)	OH	TF v klidu (/min)	TF po 5 minutách vertikalizace (/min)	CgA v likvoru (µg/l)	CgA v séru v klidu (µg/l)	PNP	Komorbidity
1	z	1,5	1	140/85	100/70	+	70	110	43,99	30,6	0	0
2	m	3	1	120/90	100/70	+	68	86	38,97	< 20	0	0
3	z	1	1	130/90	120/80	+	62	70	46,2	30	0	0
4	z	5	1	110/80	130/85	-	70	86	82,72	< 20	0	0
5	z	1,5	1	130/80	140/90	-	61	67	121,24	< 20	0	0
6	m	1	1	110/60	100/70	-	75	100	167,01	< 20	0	0
7	z	0,5	1	115/70	120/80	-	56	74	89,29	< 20	0	hypotyreóza
8	z	4	1	120/70	110/75	-	62	64	131,56	< 20	0	hypotyreóza
9	m	1	1	130/80	120/80	-	64	72	78,66	< 20	0	0
10	m	4	1	140/80	125/80	-	75	86	121,87	< 20	0	0
11	m	1	1	115/75	110/80	-	92	90	95,51	< 20	0	0
12	m	1	1	140/70	130/70	-	68	75	43,53	< 20	0	0
13	z	1	1	125/75	110/80	-	75	93	167,89	< 20	0	0
14	z	7	1	120/80	115/80	-	75	78	130,73	< 20	0	0
15	z	1	1	120/80	105/75	-	58	62	137,03	105,14	0	0
16	m	1	1	110/70	120/80	-	71	85	167,43	< 20	0	0
17	z	6	1	135/80	110/70	+	69	77	66,94	< 20	0	hypotyreóza
18	z	2	1	110/80	100/70	+	80	82	57,72	< 20	0	0
19	z	1	1	135/80	125/70	+	63	71	71,08	< 20	0	0
20	m	1	1	120/80	110/75	-	74	74	76,92	< 20	0	0

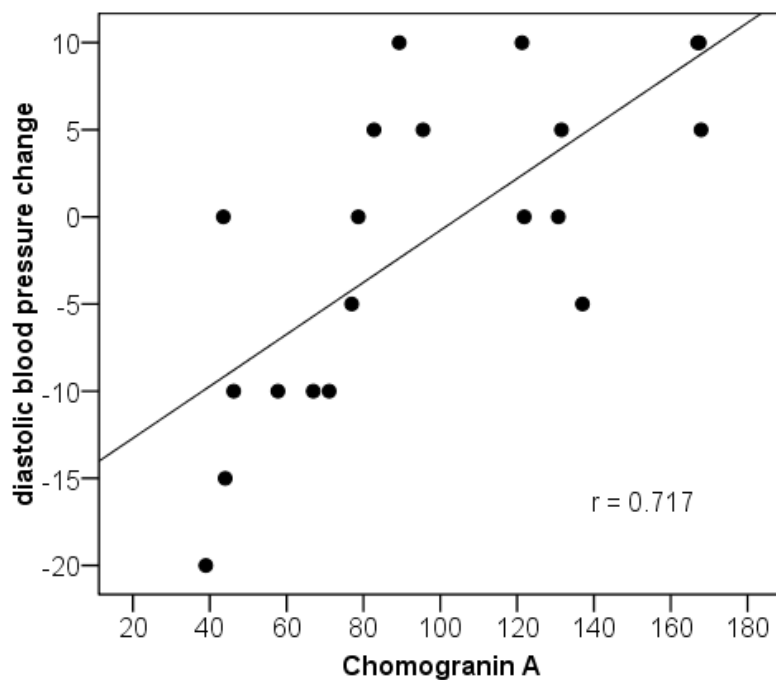
Tab 9: Kontroly (CgA - chromogranin A, TK - krevní tlak)

Kontrola.	Věk	CgA v likvoru (µg/l)	TK v klidu (mmHg)	CgA v séru v klidu (µg/l)	Současně užívané léky
1	45	199,95	110/80	< 20	0
2	68	172,56	110/60	< 20	pregabalin
3	62	189,08	140/80	< 20	betahistin
4	44	178,75	120/60	< 20	atorvastatin
5	70	112,31	130/70	24,1	levotyroxin, losartan
6	45	130,22	125/80	< 20	0
7	56	140,12	120/80	< 20	losartan, gabapentin
8	45	110,27	120/85	< 20	0
9	69	147,58	140/90	69,72	0
10	61	117,24	140/80	< 20	0
11	44	167,68	125/85	50,02	gabapentin
12	54	169,77	140/90	< 20	gabapentin
13	60	121,45	130/70	67,46	0
14	53	143,41	110/70	< 20	0
15	45	112,47	140/90	< 20	0
16	72	111,1	140/80	52,00	levotyroxin, losartan
17	80	137,71	135/85	<20	perindopril, furosemid
18	45	141,88	130/80	< 20	0
19	60	97,87	130/80	< 20	trazodon
20	71	171,03	130/70	54,58	metoprolol, losartan, atorvastatin

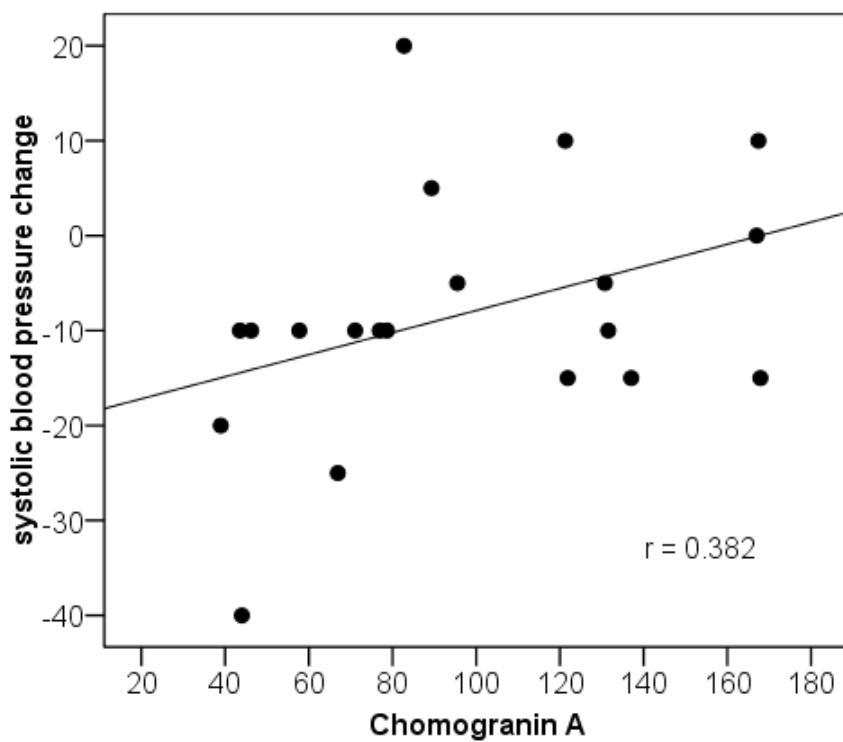
Tab. 10: Souhrnná statistika. Kvantitativní parametry (s výjimkou délky trvání onemocnění) byly vyjádřeny pomocí mediánu (25. percentil, 75. percentil), PN – Parkinsonova nemoc, N – počet pacientů a kontrol, Ž/M – ženy/muži, TK – krevní tlak

Parametr	Pacienti s PN	Kontroly	P
N	20	20	
Pohlaví (M/Ž)	8/12	9/11	0,749
Věk (roky)	57,4	57,5	0,903
Průměrná délka trvání PN (roky)	2.4	-	
Hoehn & Yahr skóre	1.0	-	
CgA v likvoru (μg/l)	86	141	0,001
Systolický TK v klidu (mmHg)	123,3	128,2	0,165
Diastolický TK v klidu (mmHg)	77,8	78,0	0,708
Průměrný systolický TK po 5 minutách vertikalizace na nakloněné rovině (mmHg)	115,0	-	
Průměrný diastolický TK po 5 minutách vertikalizace na nakloněné rovině (mmHg)	76,5	-	

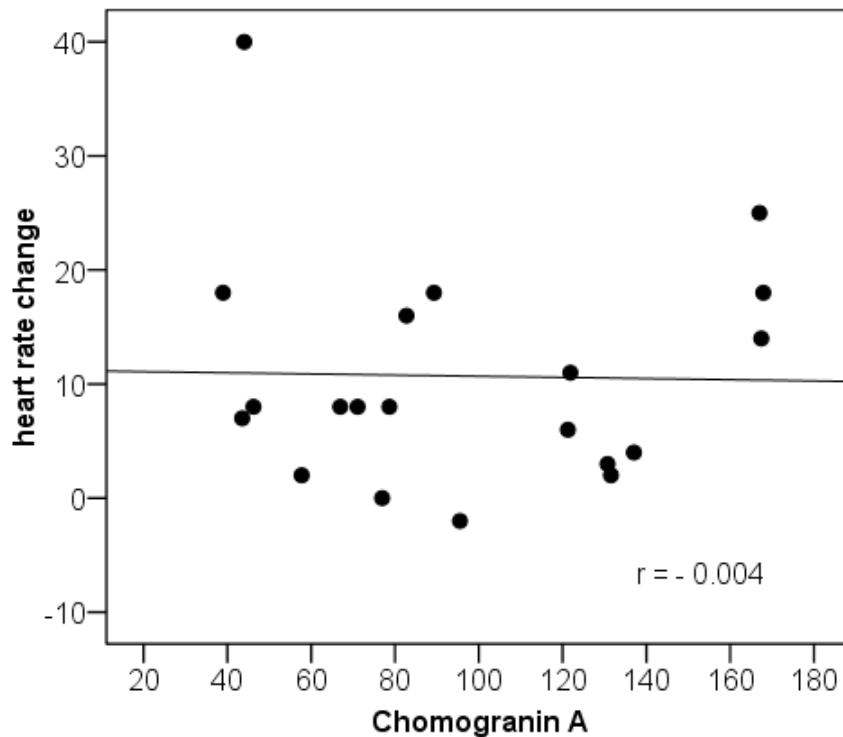
Obr. 3: Korelace mezi chromograninem A v likvoru a změnou diastolického krevního tlaku po 5 minutách vertikalizace



Obr. 4: Korelace mezi chromograninem A v likvoru a změnou systolického krevního tlaku po 5 minutách vertikalizace



Obr. 5: Korelace mezi chromograninem A v likvoru a změnou srdeční frekvence po 5 minutách vertikalizace



Diskuze

Hlavní zjištění předkládané studie jsou: 1) Hladina CgA v likvoru u pacientů v časných fázích PN je snížena ve srovnání s kontrolní skupinou. 2) Hladina CgA v likvoru koreluje se změnou diastolického krevního tlaku po vertikalizaci na nakloněné rovině. Nižší hladina CgA koreluje se snížením a vyšší hladina koreluje se zvýšením diastolického krevního tlaku po 5 minutách vertikalizace na nakloněné rovině. 3) Pacienti s OH mají signifikantně nižší hladinu CgA v likvoru ve srovnání s pacienty bez OH.

V naší malé pilotní studii byla zjištěna snížená hladina CgA v likvoru již u pacientů v časných fázích PN. Výsledky byly interpretovány jako možný důsledek probíhajícího neurodegenerativního procesu (Kaiserová et al. 2013). V této rozšířené studii byly zjištěny obdobné výsledky na větším množství pacientů a kontrol. Jak již bylo zmíněno výše, CgA je skladován ve vezikulách společně s katecholaminy. Pokud vezmeme v úvahu Braakův staging k hodnocení progresu PN (Braak et al. 2004) a skutečnost, že imunoreaktivita CgA byla zjištěna ve více oblastech mozkového kmene (Kato et al. 2000), mohla by snížená hladina CgA v likvoru v časných fázích PN odrážet patologii v oblasti mozkového kmene.

V budoucnu by se tak CgA mohl stát potenciálním biomarkerem PN, možná již premotorické fáze onemocnění. Jelikož má CgA široké zastoupení nejen v oblasti mozkového kmene, ale i v mozkové kůře (Yasuhara et al. 1994), mohli bychom předpokládat další snižování CgA v likvoru s progresí onemocnění. Toto by pak bylo konzistentní se studií O'Connora et al. (O'Connor et al. 1993), který popisuje výrazné snížení CgA v likvoru u pacientů s pokročilou PN ve srovnání s kontrolní skupinou. Pokud by se toto potvrdilo, CgA by se mohl stát nejen markerem nemoci samotné, ale i markerem progresu. Nicméně toto je zatím jen teoretická úvaha a bude třeba dalších studií ke zhodnocení potenciálu CgA jako biomarkeru PN. Navíc byla studie provedena pouze u pacientů s PN, nemůžeme se tedy vyjádřit k potenciálu CgA v diferenciální diagnostice jiných parkinsonských syndromů.

Abnormní kontrola sympatických autonomních funkcí je přítomna již v časných fázích PN (Barbic et al. 2007). Podíl centrální a periferní patologie však dosud zůstává nejasný. Cílem naší studie bylo zjistit, zda existuje korelace mezi změnou krevního tlaku (TK) po vertikalizaci (tedy odpověď na ortostatický stres) a hladinou CgA (jako možným korelátem ztráty adrenergických neuronů v mozkovém kmeni v časných fázích PN). Hodnocení změn krevního tlaku po vertikalizaci bylo provedeno za použití Head-up Tilt Table Testu (HUT), jelikož HUT je ideálním nástrojem k hodnocení sympatického ramene baroreflexu (O'Leary et al. 2003). Byla zjištěna signifikantní korelace mezi CgA v likvoru a změnou diastolického krevního tlaku po vertikalizaci. Nižší hodnoty CgA korelovaly s poklesem, vyšší hodnoty CgA korelovaly s nárůstem diastolického krevního tlaku. Toto by mohlo být vysvětleno nutností zachování určitého počtu katecholaminergních neuronů v mozkovém kmeni k zajištění stabilního krevního tlaku po vertikalizaci. Se ztrátou kmenových neuronů dochází k poklesu CgA v likvoru, což může korelovat s nedostatečným vzestupem diastolického krevního tlaku po vertikalizaci v časných fázích PN. Později, když další ztráta neuronů již nedokáže dostatečně reagovat na ortostatický stres, diastolický krevní tlak klesá. Tyto výsledky by pak mohly napomoci k objasnění etiologie OH u PN. Výsledky podporují hypotézu o podílu centrální patologie na abnormní vazomotorické sympatické aktivitě v časných fázích PN.

Změna krevního tlaku po vertikalizaci splňovala u 6 pacientů kritéria ortostatické hypotenze s poklesem systolického krevního tlaku o alespoň 20 mmHg a/nebo poklesem diastolického krevního tlaku o 10 mmHg (Freeman et al. 2011). Pouze jeden pacient (pacient č. 1) pociťoval subjektivní obtíže vyplývající z ortostatické intolerance. Tento počet pacientů (30 %) trpících OH v časně fázi onemocnění je konzistentní s jinými publikovanými studiemi

(Goldstein 2006). U pacientů s OH byla jasná tendence k nižším hodnotám CgA v likvoru než u pacientů bez OH. Toto je další nález podporující roli centrální patologie v rozvoji OH u PN.

V předkládané studii nebyla zjištěna asociace mezi hladinou CgA v likvoru a změnou systolického krevního tlaku po vertikalizaci. Toto si vysvětlujeme možnou kombinovanou patologií – centrální i periferní, jelikož sympatická denervace srdce je charakteristická pro časnou fázi onemocnění (Orimo et al. 2005, Orimo et al. 2007). Tato výrazná patologie periferních autonomních nervů zásobujících srdce nejspíše nedovoluje posuzovat změnu kardiálních funkcí při ztrátě centrálních katecholaminergních neuronů pomocí HUT jako testovací metody. Stejně bychom pak mohli zdůvodnit, proč nebyla zjištěna ani korelace mezi CgA v likvoru a změnou tepové frekvence po vertikalizaci.

Do budoucna bude třeba doplnit podobnou studii i u pacientů s multisystémovou atrofií, jelikož jde o onemocnění s převahou preganglionárního postižení s výraznou kmenovou patologií (Jellinger 2014) a postižení RVLM je považováno za hlavní příčinu rozvoje OH u této nemoci (Cersosimo a Benarroch 2013).

Výsledky předkládané práce by mohly napomoci k objasnění patogeneze ortostatické hypotenze u pacientů s PN. Zjištění snížené hladiny CgA v likvoru by mohlo mít i praktický dopad. Mohla by upozornit lékaře na zvýšené riziko OH u pacientů, což by vedlo ke včasnému rozpoznání OH a zahájení léčby, a tím k redukci pádů a zlepšení kvality života pacientů.

5 Diskuze

Klasická definice popisuje Parkinsonovu nemoc (PN) jako onemocnění nervové soustavy charakterizované ztrátou dopaminergních neuronů v substantia nigra pars compacta a současně přítomností neuronálních cytoplasmatických inkluzí, tzv. Lewyho tělísek (Recasens a Dehay 2014). Klinickým korelátem je rozvoj extrapyramidového hypokineticko-rigidního (parkinsonského) syndromu. Hlavní klinické příznaky PN (třes, rigidity a bradykinezi) popsal James Parkinson již r. 1817 ve své práci „An Essay on the Shaking Palsy“. Postupně byla kritéria ke stanovení diagnózy PN doplňována a upřesňována. Dnes využíváme ke stanovení diagnózy Parkinsonovy nemoci UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria (Gibb a Lees 1988). Tato diagnostická kritéria jsou založena na čistě klinickém popisu příznaků a odpovědovosti na podání L-DOPA.

Typickým patologickým nálezem u PN jsou tzv. Lewyho tělíska (lokalizovaná do oblasti neuronálních perikaryí) a Lewyho neurity (inkluzie v oblasti neuronálních axonů). Dnes je obecně přijímán názor, že Lewyho patologie nevzniká všude v mozku současně, ale že patologické změny začínají v oblasti mozkového kmene a postupně se šíří vzestupně, až zasáhnou struktury mozkového kortexu. Tento koncept navrhl Braak se spolupracovníky na základě provedených neuropatologických studií (Braak et al. 2004). Navíc se ukazuje, že u PN dochází k postižení nejen mozku, ale i míchy a struktur periferního nervového systému. Lewyho patologie byla nalezena ve všech úsecích míchy, v autonomním a enterickém nervovém systému i orgánech jimi zásobovaných.

Dle Braakovy teorie se typické motorické příznaky PN (odpovídající klasickému popisu PN) objeví, jakmile neurodegenerativní proces, charakterizovaný tvorbou α -synuklein-immunopositivních Lewyho neuritů a Lewyho tělísek, zasáhne struktury substantia nigra v mezencefalu. Jak je z neuropatologických studií patrné, změny při PN jsou difúznější, postihující více nervových struktur – a to jak centrálního, tak periferního i enterického nervového systému. Vzhledem k těmto skutečnostem navrhují někteří autoři novou definici PN, která by reflektovala toto difúzní postižení nervového systému a z něj plynoucí příznaky. Stern se spolupracovníky navrhl 3-fázovou koncepci progresu onemocnění (Stern et al. 2012), kdy rozlišuje preklinickou fázi, premotorickou fázi a motorickou fázi onemocnění. Podrobněji byly tyto popsány v předchozím textu.

Koncepce difúzního postižení nervového systému u PN nám pomáhá vysvětlit přítomnost nejen klasických motorických příznaků PN, ale i širokého spektra dalších doprovodných symptomů, které obecně nazýváme „non-motorické“. Tyto se mohou objevit

prakticky kdykoliv v průběhu onemocnění, dokonce již v jeho tzv. premotorické fázi, tedy před objevením se klasických motorických příznaků. Jako typické příznaky premotorického stadia PN jsou popisovány zácpa, porucha čichu, porucha chování v REM spánku a deprese. Může se objevit i apatie, zvýšená únava, úzkost či syndrom neklidných nohou (Chaudhuri et al. 2006). Další non-motorické příznaky se pak manifestují později s dalším průběhem onemocnění. Non-motorické příznaky PN jsou závažným problémem, který výrazně přispívá k disabilitě pacientů a zhoršuje tak kvalitu jejich života.

Autonomní nervový systém (ANS) je u PN postižen časně, dokonce již v premotorické fázi onemocnění, a tak jsou v poslední době poruchy autonomních funkcí u PN intenzivně studovány, jako možné markery záchytu nemoci ještě před objevením se typických motorických příznaků. V časných fázích jde především o zácpu, potíže s močením, sexuální dysfunkce a o nedávno zjištěnou sníženou kardiální chronotropní odpověď v průběhu cvičení (Palma a Kaufmann 2014). Další autonomní poruchy se pak objevují s progresí onemocnění. V předkládané práci byly postupně probrány příznaky gastrointestinální, urogenitální, kardiovaskulární, porucha termoregulace a pupilomotoriky, a to jak z hlediska klinického, tak i z hlediska předpokládané patogeneze, diagnostiky a možného terapeutického ovlivnění.

Vzhledem k výskytu autonomních poruch již v časných fázích PN a jejich výraznému dopadu na kvalitu života je třeba po nich začít zavčas cíleně pátrat. Ke zjištění přítomnosti jednotlivých symptomů se v klinické praxi pro svou jednoduchost osvědčuje užívání dotazníků. V českém prostředí ale dosud vhodný dotazník zaměřený na tuto oblast příznaků chyběl. Jedním z cílů mého studia bylo vybrat a přeložit vhodný dotazník k hodnocení přítomnosti autonomních dysfunkcí u pacientů s PN, který by byl časově nenáročný, a bylo jej tak možno použít i v běžné klinické praxi. V souladu s doporučeními Movement Disorder Society jsme se rozhodli pro dotazník SCOPA-AUT (Autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's Disease). Dotazník byl nejprve přeložen do českého jazyka v souladu s doporučeními Wilda et al. (Wild et al. 2005). Poté byla dotazníkovou formou hodnocena srozumitelnost české verze (tzv. „cognitive debriefing“) v cílové skupině, tedy u pacientů trpících PN. V této fázi se do testování zapojila všechna tři extrapyramidová centra v České republice (Centrum pro diagnostiku a léčbu neurodegenerativních onemocnění FN Olomouc, Centrum pro abnormální pohyby a parkinsonismus Brno, Centrum extrapyramidových onemocnění při 1. LF UK a VFN Praha). Předložený dotazník vyplnilo 135 pacientů, přičemž 90,3 % pacientů hodnotilo srozumitelnost dotazníku v rozmezí 80-100 %, v rozmezí 90-100 % to bylo 82,2 % pacientů z celkového počtu zúčastněných a 50,3 % ohodnotilo

srozumitelnost údajem 100 %. Věříme tedy, že se nám podařilo vnést do českého prostředí rychlý a srozumitelný nástroj k časnějšímu záchytu autonomních dysfunkcí u pacientů s PN.

Vlastní výzkumná část práce je zaměřena na chromogranin A (CgA) a jeho možné využití v diagnostice u pacientů s PN. V CNS je CgA široce distribuován, proto je mu v posledních letech věnována zvýšená pozornost jako peptidu s možným podílem v patogenezi některých neurologických a psychiatrických onemocnění, včetně PN. V první fázi studie jsme se zaměřili na stanovení hladiny CgA v mozkomíšním moku u pacientů v časných fázích PN. Zahrnuti byli pouze pacienti v časných fázích onemocnění, bez závažnějších komorbidit, dosud neléčení dopaminergními preparáty. Ve srovnání s kontrolní skupinou byly u PN zaznamenány snížené hodnoty CgA v likvoru. Příčina tohoto nálezu zatím není zcela objasněna. V naší pilotní studii diskutujeme možnost, že snížená hladina CgA odráží patologii tzv. „large dense-core“ vezikul, danou probíhajícím neurodegenerativním procesem.

Asi nejdůležitějším příznakem kardiovaskulární dysfunkce u PN je ortostatická hypotenze (OH). U pacientů se dále můžeme setkat i s noční hypertenzí, postprandiální hypotenzí a výraznějším kolísáním krevního tlaku i bez vazby na spánek, vertikalizaci nebo na jídlo. OH u PN je dána probíhajícím neurodegenerativním procesem a na jejím rozvoji se podílí tři hlavní determinanty: sympatická denervace srdce, extrakardiální noradrenergí denervace a snížení baroreflexní odpovědi (Jain a Goldstein 2012). Přesné místo nebo místa centrální léze zodpovědná za rozvoj OH nejsou dosud zcela jasná. Jelikož je CgA skladovaný a uvolňovaný z vezikul společně s katecholaminy a u pacientů s PN dochází k úbytku katecholaminergních neuronů již v časných fázích onemocnění, zaměřili jsme se v další fázi studie na testování hypotézy, že hladina CgA v likvoru odráží v časných fázích PN úbytek katecholaminergních neuronů především v mozkovém kmeni, což by mohlo být spojeno s narušením kardiovaskulárních regulačních funkcí. Do studie byli opět zahrnuti pouze pacienti v časných fázích onemocnění, bez závažnějších komorbidit, dosud neléčení dopaminergními preparáty. Žádný z pacientů nebyl léčen pro arteriální hypertenzi. Nejprve byla porovnána hladina CgA v likvoru u pacientů s PN a u kontrolní skupiny. Šlo o stejný postup jako u pilotní studie, byl však rozšířen soubor vyšetřovaných pacientů i kontrol. Dále byl CgA v likvoru u PN porovnán se změnou krevního tlaku po vertikalizaci na nakloněné rovině. Hlavní zjištění této části studie byla: 1) Hladina CgA v likvoru u pacientů v časných fázích PN je snížena ve srovnání s kontrolní skupinou. 2) Hladina CgA v likvoru koreluje se změnou diastolického krevního tlaku po vertikalizaci na nakloněné rovině. Nižší hladina CgA

koreluje se snížením a vyšší hladina koreluje se zvýšením diastolického krevního tlaku po 5 minutách vertikalizace na nakloněné rovině. 3) Pacienti s OH mají signifikantně nižší hladinu CgA v likvoru ve srovnání s pacienty bez OH.

V této studii tak byly na větším počtu pacientů potvrzeny výsledky naší pilotní práce. Domníváme se, že CgA by se v budoucnu mohl stát jedním z biomarkerů PN. Nicméně k tomuto bude třeba ještě dalšího výzkumu. Bude také třeba doplnění obdobných vyšetření i u pacientů s atypickými parkinsonskými syndromy ke zjištění, zda by CgA mohl být nápomocný v diferenciální diagnostice těchto onemocnění.

Dalším významným zjištěním naší studie bylo, že CgA v likvoru koreluje se změnou diastolického krevního tlaku po vertikalizaci pacienta a že pacienti, kteří splňují diagnostická kritéria OH, mají tendenci mít nižší hladinu CgA v likvoru ve srovnání s pacienty, kteří OH netrpí. Výsledky předkládané práce by mohly napomoci k objasnění patogeneze ortostatické dysregulace u pacientů s PN. Zjištění snížené hladiny CgA v likvoru u pacientů s PN by mohlo mít i praktický dopad. Mohlo by upozornit lékaře na zvýšené riziko OH u pacientů, což by vedlo ke včasnému rozpoznání OH a zahájení léčby, a tím k redukci pádů a zlepšení kvality života pacientů.

6 Závěr

Non-motorické příznaky PN (včetně autonomních poruch) jsou závažným problémem, který výrazně přispívá k disabilitě pacientů. Bohužel se ale stále ještě mnoho lékařů při pravidelných kontrolách zaměřuje pouze na motorické příznaky PN, a ty non-motorické zůstávají nerozpoznány. Autonomní nervový systém je u PN postižen časně, dokonce již v premotorické fázi onemocnění. V časných fázích jde především o zácpu, potíže s močením, sexuální dysfunkce a o nedávno zjištěnou sníženou kardiální chronotropní odpověď v průběhu cvičení (Palma a Kaufmann 2014). Další autonomní poruchy se pak objevují s progresí onemocnění.

K hodnocení přítomnosti a tíže autonomní dysfunkce byly vyvinuty různé laboratorní testovací metody, tyto však často nejsou v klinické praxi běžně dostupné. Existuje i celá řada dotazníků zabývajících se touto problematikou, většina z nich však není dostupná v české verzi. Nejspíše i proto zůstávají příznaky autonomní dysfunkce u pacientů s PN velmi často nezjištěny, a tak i nedostatečně léčeny, což může mít závažný dopad na kvalitu života pacientů. A to i přesto, že některé symptomy již terapeuticky ovlivnitelné jsou. Jedním z cílů naší práce bylo vybrat a přeložit vhodný dotazník, který by postihl nejčastější autonomní poruchy u PN, byl časově nenáročný, a bylo jej tak možno použít i v běžné klinické praxi. V souladu s doporučeními Movement Disorder Society jsme se rozhodli pro dotazník SCOPA-AUT (Autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's Disease). Po přeložení dotazníku byla na cílové skupině, tedy u pacientů s PN, testována i jeho. Většina pacientů hodnotila srozumitelnost kladně. Domníváme se tedy, že se nám podařilo vnést do českého prostředí jednoduchý nástroj ke včasnému zachytu autonomních poruch u pacientů s PN.

Další část našeho výzkumu se zabývala chromograninem A (CgA). Tento peptid je skladovaný a vylučovaný společně s katecholaminy. Nejprve byly hodnoceny absolutní hodnoty CgA v likvoru u pacientů v časných fázích onemocnění a porovnány s hladinou CgA u kontrolní skupiny. Byla zjištěna snížená hladina CgA v likvoru u pacientů s PN. Vzhledem k úbytku katecholaminergních neuronů již v časných fázích PN jsme se pak v další fázi studie zaměřili na testování hypotézy, že snížená hladina CgA v likvoru odráží v časných fázích PN úbytek katecholaminergních neuronů, což by mohlo být spojeno s narušením kardiovaskulárních regulačních funkcí. Bylo zjištěno, že CgA v likvoru koreluje se změnou diastolického krevního tlaku po vertikalizaci pacienta a že pacienti, kteří splňují diagnostická kritéria OH, mají tendenci k nižším hladinám CgA v likvoru ve srovnání s pacienty, kteří OH

netrpí. Tyto výsledky by mohly napomoci k objasnění patogeneze ortostatické hypotenze u pacientů s PN.

7 Souhrn

7.1 Souhrn český

Autonomní nervový systém je u Parkinsonovy nemoci (PN) postižen časně, dokonce již v premotorické fázi onemocnění. V časných fázích jde především o zácpu, potíže s močením a sexuální dysfunkce (Palma a Kaufmann 2014). Další autonomní poruchy se pak objevují s progresí onemocnění. Autonomní dysfunkce u PN (včetně dalších non-motorických příznaků) jsou závažným problémem, který výrazně přispívá k disabilitě pacientů a zhoršuje tak kvalitu jejich života. Je proto důležité na tyto příznaky myslet, zavčas rozpoznat jejich přítomnost a adekvátně zasáhnout terapeuticky. Bohužel se ale stále ještě mnoho neurologů při pravidelných kontrolách zaměřuje pouze na motorické příznaky PN, a ty non-motorické zůstávají nerozpoznány. Cílem naší práce bylo na tuto problematiku nejen upozornit, ale i vnést do českého prostředí jednoduchý nástroj ke včasnému zachytu autonomních poruch u PN, a dále se pokusit pomocí vlastního výzkumu přispět k včasné diagnostice jak vlastní PN, tak zvláště ortostatické hypotenze u tohoto onemocnění. Pouze včasná diagnóza totiž vede ke včasnému zahájení léčby a tím zkvalitnění života pacientů.

Ve snaze zkvalitnit záchyt autonomních poruch u pacientů s PN v České republice jsme se rozhodli provést český překlad Autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA-AUT). Jedná se o jednoduchý, časově nenáročný dotazník, který postihuje všechny hlavní oblasti autonomních poruch u pacientů s PN. Nejprve byl dotazník přeložen v souladu s doporučením Wilda et al. (Wild et al. 2005). Poté byla dotazníkovou formou hodnocena srozumitelnost české verze (tzv. „cognitive debriefing“) v cílové skupině, tedy u pacientů trpících Parkinsonovou nemocí. Předložený dotazník vyplnilo 135 pacientů. Jednalo se o pacienty ze všech 3 extrapyramidových center v České republice, přičemž 90,3 % dotázaných hodnotilo srozumitelnost dotazníku v rozmezí 80-100 %, v rozmezí 90-100 % to

bylo 82,2 % pacientů z celkového počtu zúčastněných a 50,3 % ohodnotilo srozumitelnost údajem 100 %.

V další části práce jsme se zaměřili na chromogranin A (CgA) a jeho využití v diagnostice PN. Vzhledem k jeho výskytu v katecholaminergních neuronech jsme vyslovili hypotézu, že by změna jeho hladiny v likvoru mohla odrážet patologii katecholaminergních neuronů, což by mohlo být spojeno s narušením kardiovaskulárních regulačních funkcí. Nejprve byly hodnoceny absolutní hodnoty CgA v likvoru u pacientů v časných fázích onemocnění a porovnány s hladinou CgA u kontrolní skupiny. V naší pilotní studii bylo vyšetřeno 10 pacientů v časných fázích PN a 10 věkem i pohlavím odpovídajících kontrol. V souboru pacientů s Parkinsonovou nemocí byla zjištěna signifikantně nižší hladina CgA v likvoru ve srovnání s kontrolním souborem (medián 74,8 vs. 143,9, $p = 0,005$). Zjištění abnormní hladiny CgA již v časných fázích PN nás motivovalo k rozšíření souboru pacientů a korelaci hladiny CgA se změnou krevního tlaku po vertikalizaci na nakloněné rovině, tedy na nástroji soužícím mimo jiné k posuzování ortostatické hypotenze (OH). Za tímto účelem bylo vyšetřeno 20 DOPA-naivních pacientů v časných fázích PN a 20 kontrol. Statistická analýza prokázala pozitivní korelaci mezi hladinou CgA v likvoru a změnou diastolického krevního tlaku (hodnota Pearsonova korelačního koeficientu $r = 0,717$; hladina signifikance $P = 0,0004$). Hladina CgA v likvoru byla signifikantně nižší u pacientů s OH ve srovnání s pacienty s PN, kteří netrpěli OH (medián 52 vs. 121,6 $\mu\text{g/l}$; $P = 0,002$). CgA v likvoru byl také nižší u pacientů s PN ve srovnání s kontrolní skupinou (medián 86,0 vs. 141,0 μg , $P = 0,001$).

Na základě provedených studií se domníváme se, že CgA má potenciál stát se jedním z biomarkerů PN. Jelikož však byly obě studie provedeny pouze s pacienty trpícími PN, bude třeba dalších studií k vyslovení se k přínosu CgA v diferenciální diagnostice dalších parkinsonských syndromů. Předložené studie by mohly dále napomoci k objasnění mechanismu rozvoje ortostatické hypotenze u PN. Zjištění, že pacienti trpící OH vykazují nižší hladinu chromograninu A v likvoru než pacienti bez OH, by mohlo mít i praktický dopad. Mohlo by upozornit lékaře na zvýšené riziko OH u jejich pacientů, což by vedlo ke včasnému rozpoznání OH a zahájení léčby, a tím k redukci pádů a zlepšení kvality života pacientů.

7.2 Summary

The autonomic nervous system in Parkinson's disease (PD) is affected early in the course of the disease, even in the premotor phase. The most common autonomic symptoms in the early stage of PD are constipation and urinary and sexual dysfunction (Palma and Kaufmann 2014). Other autonomic symptoms occur later with the progression of the disease. Autonomic dysfunction in PD (and other non-motor symptoms) is a serious problem contributing to the disability of patients and decreasing quality of life. Therefore, it is important to search for these symptoms from the early stage of the disease to start adequate treatment. Unfortunately, there are still a number of physicians who concentrate only on motor symptoms, and non-motor symptoms remain unrecognised. The aim of our work was 1) to call attention to this fact; 2) to translate a reliable, simple and fast autonomic questionnaire, which could be useful in daily practise; 3) to contribute to the understanding of the pathogenesis of orthostatic hypotension in PD and to help in the early diagnosis of this condition.

In an attempt to help with the early diagnosis of autonomic dysfunction in Czech PD patients, we translated the Autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA-AUT). This questionnaire is easy to perform, not time consuming, and evaluates the main areas of autonomic dysfunction in PD. After translation we tested the comprehensibility (cognitive debriefing) of the Czech version by administering the questionnaire to PD patients recruited from all three Parkinson centres in the Czech Republic. A total of 135 patients filled out the questionnaire. Comprehensibility was tested using the visual analogue scale. A total of 90.3 % of the patients scored 80-100 %, 82.2 % in the 90-100 % range; 50.3 % of the patients had a comprehensibility score of 100 %.

In the second part of our work, we focused on chomogranin A (CgA). CgA is a peptide stored and co-released from the vesicles together with catecholamines. We hypothesised that in PD, the loss of catecholaminergic cells may be associated with decreased CSF CgA levels and is clinically associated with decreased sympathoexcitatory responses resulting in symptoms of orthostatic intolerance. The aim of the first part of the study was to establish the level of CgA in a cohort of treatment-naïve patients with early stage PD. Ten patients and ten gender- and age-matched controls were examined for CgA levels in the CSF. The mean CSF CgA level in PD patients was 74.8 (41.9–123.8) ug/l; in the control group it

was 143.9 (116–181.3) ug/l. A statistical analysis showed a difference at the significance level $P \leq 0.05$.

The aims of the second part of the study were 1) to broaden the spectrum of results of our pilot study and 2) to test the abovementioned hypothesis by correlating CSF CgA with blood pressure changes during the upright position on a tilt table. Twenty patients in the early stage of PD and 20 age- and gender-matched controls were examined. A correlation analysis showed a significantly positive correlation between CSF CgA level and diastolic blood pressure change (Pearson correlation 0.717; Sig (2-tailed) 0.0004). There were significantly lower levels of CSF CgA in patients with OH compared to patients without OH (median 52 vs. 121.6; $P = 0.002$). Lumbar CSF CgA levels were significantly lower in the patients with PD than in the controls (median 86.0 vs. 141.0, $P = 0.001$).

Based on the results of our studies we believe that CgA may become a potential biomarker of PD. However, our study was only performed on patients with PD and further studies will be needed to determine whether CSF CgA would be beneficial as a biomarker even in the differential diagnosis of atypical parkinsonian syndromes. Our studies may help to clarify the mechanism of orthostatic dysregulation in PD. A decreased CSF CgA level may be useful in predicting OH in the early stage of PD. This would be helpful to physicians in recognizing early symptoms of orthostatic intolerance and for starting adequate treatment leading to an improvement in the quality of life of patients suffering from PD.

8 Seznam použité literatury

Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010; 75: 1062-9.

Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol*. 2010; 20: 633-9.

Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24: 2175-86.

Abbott RD, Ross GW, Petrovitch H, Tanner CM, Davis DG, Masaki KH et al. Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies. *Mov Disord*. 2007; 22: 1581-6.

Abe Y, Kachi T, Kato T, Arahata Y, Yamada T, Washimi Y et al. Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: correlation to impaired cortical visual processing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74: 419-22.

Alves G, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson disease? *Neurology*. 2004; 63: 1908-11.

Awerbuch GI, Sandyk R. Autonomic functions in the early stages of Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 1994; 74: 9-16.

Banks P, Helle K (1965) The release of protein from the stimulated adrenal medulla. *Biochem J*. 1965; 97: 40C–41C.

Barbic F, Perego F, Canesi M, Gianni M, Biagiotti S, Costantino G et al. Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension. *Hypertension*. 2007; 49: 120-6.

Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24: 1641-9.

Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White Iii CL et al. Arizona Parkinson's Disease Consortium. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol.* 2010; 119: 689-702.

Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain.* 2001; 124: 2131-46.

Berrios GE, Campbell C, Politynska BE. Autonomic failure, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Br J Psychiatry.* 1995; 166: 789-92.

Betarbet R, Sherer TB, Greenamyre JT. Ubiquitin-proteasome system and Parkinson's diseases. *Exp Neurol.* 2005; 191: S17-27.

Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci.* 2000; 3: 1301-6.

Blennow K, Davidsson P, Wallin A, Ekman R. Chromogranin A in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for synaptic degeneration in Alzheimer's disease? *Dementia.* 1995; 6: 306-11.

Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson Disease. *J Neural Transm.* 2009; 116: 1493-501.

Bouhaddi M, Vuillier F, Fortrat JO, Cappelle S, Henriët MT, Rumbach L et al. Impaired cardiovascular autonomic control in newly and long-term-treated patients with Parkinson's disease: involvement of L-dopa therapy. *Auton Neurosci.* 2004; 116: 30-8.

Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2000; 247: II3-10.

Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett.* 2006; 396: 67-72.

Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003; 24: 197-211.

Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004; 318: 121-34.

Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm.* 2003; 110: 517-36.

Braak H, Sastre M, Bohl JR, de Vos RA, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol.* 2007; 113: 421-9.

Bronner G. Sexual problems in Parkinson's disease: the multidimensional nature of the problem and of the intervention. *J Neurol Sci.* 2011; 310: 139-43.

Bronner G, Vodusek DB. Management of sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011; 4: 375-83.

Büttner T, Kuhn W, Müller T, Patzold T, Heidbrink K, Przuntek H. Distorted color discrimination in 'de novo' parkinsonian patients. *Neurology.* 1995; 45: 386-7.

Campos RR, Carillo BA, Oliveira-Sales EB, Silva AM, Silva NF, Futuro Neto HA, Bergamaschi CT. Role of the caudal pressor area in the regulation of sympathetic vasomotor tone. *Braz J Med Biol Res.* 2008; 41: 557-62.

Cassani E, Privitera G, Pezzoli G, Pusani C, Madio C, Iorio L et al. Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2011; 57: 117-21.

Celikel E, Ozel-Kizil ET, Akbostanci MC, Cevik A. Assessment of sexual dysfunction in patients with Parkinson's disease: a case-control study. *Eur J Neurol.* 2008; 15: 1168-72.

Cersosimo MG, Benarroch EE. Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders. *Handb Clin Neurol.* 2013; 117: 45-57.

Cersosimo MG, Benarroch EE. Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord.* 2008; 23: 1065-75.

Cersosimo MG, Benarroch EE. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2012; 46: 559-64.

Cersosimo MG, Raina GB, Calandra CR, Pellene A, Gutiérrez C, Micheli FE et al. Dry mouth: an overlooked autonomic symptom of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2011; 1: 169-73.

Cersosimo MG, Tumilasci OR, Raina GB, Benarroch EE, Cardoso EM, Micheli F et al. Hyposialorrhea as an early manifestation of Parkinson disease. *Auton Neurosci.* 2009; 150: 150-1.

Ciampi de Andrade D, Lefaucheur JP, Galhardoni R, Ferreira KS, Brandão Paiva AR, Bor-Seng-Shu E et al. Subthalamic deep brain stimulation modulates small fiber-dependent sensory thresholds in Parkinson's disease. *Pain.* 2012; 153: 1107-13.

Cilia R, Siri C, Marotta G, Isaias IU, De Gaspari D, Canesi M et al. Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2008; 65: 1604-11.

Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology.* 2010; 75: 494-9.

Cubo E, Bernard B, Leurgans S, Raman R. Cognitive and motor function in patients with Parkinson's disease with and without depression. *Clin Neuropharmacol.* 2000; 23: 331-4.

Cubo E, Gracies JM, Benabou R, Olanow CW, Raman R, Leurgans S et al. Early morning off-medication dyskinesias, dystonia, and choreic subtypes. *Arch Neurol.* 2001; 58: 1379-82.

Černý M, Kotulek M, Chrobok V. FEES – flexibilní endoskopické vyšetření polykání. *Endoskopie.* 2011; 20: 70-75.

Dabby R, Djaldetti R, Shahmurov M, Treves TA, Gabai B, Melamed E et al. Skin biopsy for assessment of autonomic denervation in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2006; 113: 1169-76.

de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 62: 10-5.

Del Tredici K, Braak H. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012; 27: 597-607.

Del Tredici K, Hawkes CH, Ghebremedhin E, Braak H. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2010; 119: 703-13.

den Hartog Jager WA, Bethlem J. The distribution of Lewy bodies in the central and autonomic nervous systems in idiopathic paralysis agitans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960; 23: 283-90.

Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2(8).

Diederich NJ, Fénelon G, Stebbins G, Goetz CG. Hallucinations in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2009; 5: 331-42.

Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ et al. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord.* 2010; 25: 838-45.

Doi H, Sakakibara R, Sato M, Masaka T, Kishi M, Tateno A et al. Plasma levodopa peak delay and impaired gastric emptying in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2012; 319: 86-8.

Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis.* 2012; 46: 527-52.

Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Delliaux M, Krystkowiak P, Destée A et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007; 22: 778-84.

Eder U, Leitner B, Kirchmair R, Pohl P, Jobst KA, Smith AD et al. Levels and proteolytic processing of chromogranin A and B and secretogranin II in cerebrospinal fluid in neurological diseases. *J Neural Transm.* 1998; 105: 39-51.

Edwards LL, Quigley EM, Harned RK, Hofman R, Pfeiffer RF. Defecatory function in Parkinson's disease: response to apomorphine. *Ann Neurol.* 1993; 33: 490-3.

Evans AH, Lawrence AD, Cresswell SA, Katzenschlager R, Lees AJ. Compulsive use of dopaminergic drug therapy in Parkinson's disease: reward and anti-reward. *Mov Disord.* 2010; 25: 867-76.

Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, Cubo E, Hinson V, Kompoliti K et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation--critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24: 635-46.

Factor SA, Steenland NK, Higgins DS, Molho ES, Kay DM, Montimurro J et al. Disease-related and genetic correlates of psychotic symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011; 26: 2190-5.

Farnikova K, Krobot A, Kanovsky P. Musculoskeletal problems as an initial manifestation of Parkinson's disease: a retrospective study. *J Neurol Sci.* 2012; 319: 102-4.

Fénelon G, Soulas T, Cleret de Langavant L, Trinkler I, Bachoud-Lévi AC. Feeling of presence in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011; 82: 1219-24.

Ferrer I, Perez E, Dalfó E, Barrachina M. Abnormal levels of prohibitin and ATP synthase in the substantia nigra and frontal cortex in Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2007; 415:205-9.

Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25: S98-103.

Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011; 21: 69-72.

Fujishiro H, Frigerio R, Burnett M, Klos KJ, Josephs KA, DelleDonne A et al. Cardiac sympathetic denervation correlates with clinical and pathologic stages of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008; 23: 1085-92.

Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Kanemaru K, Sawabe M et al. Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2007; 66: 354-62.

Gaede AH, Lung MS, Pilowsky PM. Catestatin attenuates the effects of intrathecal nicotine and isoproterenol. *Brain Res.* 2009; 1305: 86-95.

Gai WP, Geffen LB, Denoroy L, Blessing WW. Loss of C1 and C3 epinephrine-synthesizing neurons in the medulla oblongata in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1993; 33: 357-67.

Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Bravo M. Parkinson's disease and sleep. *Sleep Med Rev.* 2003; 7: 115-29.

Gelpi E, Navarro-Otano J, Tolosa E, Gaig C, Compta Y, Rey MJ et al. Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Mov Disord.* 2014; 29: 1010-8.

Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, Ory-Magne F, Slaoui T, Rascol O et al. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78: 1140-2.

Ghebremedhin E, Del Tredici K, Langston JW, Braak H. Diminished tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the cardiac conduction system and myocardium in Parkinson's disease: an anatomical study. *Acta Neuropathol.* 2009; 118: 777-84.

Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988; 51: 745-52.

Giladi N, Treves TA, Paleacu D, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B et al. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2000; 107: 59-71.

Giza E, Fotiou D, Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Karlovasitou A. Pupil light reflex in Parkinson's disease: evaluation with pupillometry. *Int J Neurosci.* 2011; 121: 37-43.

Goldstein DS, Kopin IJ, Sharabi Y. Catecholamine autotoxicity. Implications for pharmacology and therapeutics of Parkinson disease and related disorders. *Pharmacol Ther.* 2014; 144: 268-82.

Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol.* 2003; 2: 669-76.

Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. *Clin Auton Res.* 2006; 16: 46-54.

Gratzke C, Angulo J, Chitale K, Dai YT, Kim NN, Paick JS et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010; 7: 445-75.

Grimbergen YA, Langston JW, Roos RA, Bloem BR. Postural instability in Parkinson's disease: the adrenergic hypothesis and the locus coeruleus. *Expert Rev Neurother.* 2009; 9: 279-90.

Grover S, Somaiya M, Kumar S, Avasthi A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *J Neurosci Rural Pract.* 2015; 6: 65-76.

Guyenet PG, Schreihof AM, Stornetta RL. Regulation of sympathetic tone and arterial pressure by the rostral ventrolateral medulla after depletion of C1 cells in rats. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 940: 259-69.

Ha AD, Brown CH, York MK, Jankovic J. The prevalence of symptomatic orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011; 17: 625-8.

Ha AD, Jankovic J. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012; 27: 485-91.

Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990; 31: 2473-5.

Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurol.* 2009; 8: 382-97.

Hori N, Takamori M, Hirayama M, Watanabe H, Nakamura T, Yamashita F et al. Pupillary supersensitivity and visual disturbance in Parkinson's disease. *Clin Auton Res.* 2008; 18: 20-7.

Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology.* 1992; 42: 1142-1146.

Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1993; 50: 140-8.

Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH; National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 235-45.

Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S et al. Sialorrhea in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord.* 2007; 22: 2306-13.

Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord.* 2010; 25: 704-9.

Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 464-74.

Chou KL, Evatt M, Hinson V, Kompoliti K. Sialorrhea in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord.* 2007; 22: 2306-13.

Iacovelli E, Gilio F, Meco G, Fattapposta F, Vanacore N, Brusa L et al. Bladder symptoms assessed with overactive bladder questionnaire in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25: 1203-9.

Inzelberg R, Kipervasser S, Korczyn AD. Auditory hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 64: 533-5.

Isaacson SH, Skettini J. Neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease: evaluation, management, and emerging role of droxidopa. *Vasc Health Risk Manag.* 2014; 10: 169-76.

Jain S, Goldstein DS. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiol Dis.* 2012; 46: 572-80.

Jain S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011; 17: 77-83.

Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 67: 646-50.

- Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord.* 2005; 20: S11-6.
- Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79: 368-76.
- Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord.* 2006; 21: 1343-9.
- Jellinger KA. Neuropathology of multiple system atrophy: New thoughts about pathogenesis. *Mov Disord.* 2014; 29: 1720-41.
- Jost WH. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2003; 250: 128-30.
- Jost WH. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease. *J Neurol Sci.* 2010; 289: 69-73.
- Kalf JG, de Swart BJ, Bloem BR, Munneke M. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18: 311-5.
- Kato A, Kammen-Jolly K, Fischer-Colbie R, Humpel C, Schrott-Fischer A, Marksteiner J. Co-distribution patterns of chromogranin B-like immunoreactivity with chromogranin A and secretoneurin within the human brainstem. *Brain Res.* 2000; 852: 444-52.
- Kato S, Oda M, Hayashi H, Shimizu T, Hayashi M, Kawata A et al. Decrease of medullary catecholaminergic neurons in multiple system atrophy and Parkinson's disease and their preservation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 1995; 132: 216-21.
- Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 1200-13.
- Kim T, Loh YP. Chromogranin A: a surprising link between granule biogenesis and hypertension. *J Clin Invest.* 2005; 115: 1711-3.
- Kotková P, Weiss P. Sexuální dysfunkce u Parkinsonovy nemoci. *Neurol. pro praxi* 2010; 11: 121–125.

Krishnan PR, Bhatia M, Behari M. Restless legs syndrome in Parkinson's disease: a case-controlled study. *Mov Disord.* 2003; 18: 181-5.

Landén M, Grenfeldt B, Davidsson P, Stridsberg M, Regland B, Gottfries CG et al. Reduction of chromogranin A and B but not C in the cerebrospinal fluid in subjects with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1999; 9: 311-5.

Lang AE. A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials. *Mov Disord.* 2011; 26: 775-83.

Langston JW, Forno LS. The hypothalamus in Parkinson disease. *Ann Neurol.* 1978; 3: 129-33.

Lee HJ, Khoshaghideh F, Patel S, Lee SJ. Clearance of alpha-synuclein oligomeric intermediates via the lysosomal degradation pathway. *J Neurosci.* 2004; 24: 1888-96.

Leentjens AF, Moonen AJ, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH et al. Modeling depression in Parkinson disease: disease-specific and nonspecific risk factors. *Neurology.* 2013; 81: 1036-43.

Lin HC, Prather C, Fisher RS, Meyer JH, Summers RW, Pimentel M et al. AMS Task Force Committee on Gastrointestinal Transit. Measurement of gastrointestinal transit. *Dig Dis Sci.* 2005; 50: 989-1004.

Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature.* 2006; 443: 787-95.

Lipp A, Sandroni P, Ahlskog JE, Fealey RD, Kimpinski K, Iodice V et al. Prospective differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease, with and without autonomic failure. *Arch Neurol.* 2009; 66: 742-50.

Loh YP, Cheng Y, Mahata SK, Corti A, Tota B. Chromogranin A and derived peptides in health and disease. *J Mol Neurosci.* 2012; 48: 347-56.

Lou JS, Kearns G, Oken B, Sexton G, Nutt J. Exacerbated physical fatigue and mental fatigue in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001; 16: 190-6.

Low PA, Tomalia VA, Park KJ. Autonomic function tests: some clinical applications. *J Clin Neurol*. 2013; 9: 1-8.

Luciano GL, Brennan MJ, Rothberg MB. Postprandial hypotension. *Am J Med*. 2010; 123: 281.e1-6.

Lugardon K, Raffner R, Goumon Y, Corti A, Delmas A, Bulet P et al. Antibacterial and antifungal activities of vasostatin-1, the N-terminal fragment of chromogranin A. *J Biol Chem*. 2000; 275: 10745-53.

Lwin A, Orvisky E, Goker-Alpan O, LaMarca ME, Sidransky E. Glucocerebrosidase mutations in subjects with parkinsonism. *Mol Genet Metab*. 2004; 81: 70-3.

Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res* 2005; 15: 76-82.

Malek N, Swallow D, Grosset KA, Anichtchik O, Spillantini M, Grosset DG. Alpha-synuclein in peripheral tissues and body fluids as a biomarker for Parkinson's disease - a systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2014; 130: 59-72.

Maria B, Sophia S, Michalis M, Charalampos L, Andreas P, John ME et al. Sleep breathing disorders in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Respir Med*. 2003; 97: 1151-7.

Marrinan S, Emmanuel AV, Burn DJ. Delayed gastric emptying in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014; 29: 23-32.

Martinez-Martin P. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord*. 2010; 25: 704-9.

Mathers SE, Kempster PA, Law PJ, Frankel JP, Bartram CI, Lees AJ et al. Anal sphincter dysfunction in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1989; 46: 1061-4.

Matsumoto H, Sengoku R, Saito Y, Kakuta Y, Murayama S, Imafuku I. Sudden death in Parkinson's disease: A retrospective autopsy study. *J Neurol Sci*. 2014; 343: 149-52.

Melis MR, Argiolas A. Central control of penile erection: a re-visitation of the role of oxytocin and its interaction with dopamine and glutamic acid in male rats. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011; 35: 939-55.

Melo A, Monteiro L. Swallowing improvement after levodopa treatment in idiopathic Parkinson's disease: lack of evidence. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19: 279-81.

Menšíková K, Kaňovský P, Kaiserová M, Nestrašil I, Bareš M. Proměnlivá tvář parkinsonské neurodegenerace. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/109: 26-34.

Menšíková K, Nestrašil I, Praško JP. Behaviorální komplikace dopaminergní terapie v pokročilé fázi Parkinsonovy nemoci. *Neurologie pro praxi* 2013; 14: 92-95.

Minguez-Castellanos A, Chamorro CE, Escamilla-Sevilla F, Ortega-Moreno A, Rebollo AC, Gomez-Rio M et al. Do alpha-synuclein aggregates in autonomic plexuses predate Lewy body disorders?: a cohort study. *Neurology.* 2007; 68: 2012-8.

Mogi M, Harada M, Kondo T, Mizuno Y, Narabayashi H, Riederer P et al. bcl-2 protein is increased in the brain from parkinsonian patients. *Neurosci Lett.* 1996; 215: 137-9.

Mogi M, Harada M, Kondo T, Mizuno Y, Narabayashi H, Riederer P et al. The soluble form of Fas molecule is elevated in parkinsonian brain tissues. *Neurosci Lett.* 1996; 220: 195-8.

Mogi M, Harada M, Kondo T, Riederer P, Inagaki H, Minami M et al. Interleukin-1 beta, interleukin-6, epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha are elevated in the brain from parkinsonian patients. *Neurosci Lett.* 1994; 180: 147-50.

Mochizuki H, Goto K, Mori H, Mizuno Y. Histochemical detection of apoptosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 1996; 137: 120-3.

Mostile G, Jankovic J. Treatment of dysautonomia associated with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15: S224-32.

Mu L, Sobotka S, Chen J, Su H, Sanders I, Adler CH et al. Alpha-synuclein pathology and axonal degeneration of the peripheral motor nerves innervating pharyngeal muscles in Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2013; 72: 119-29.

Müller J, Wenning GK, Verny M, McKee A, Chaudhuri KR, Jellinger K et al. Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Arch Neurol.* 2001; 58: 259-64.

Müller T, Erdmann C, Bremen D, Schmidt WE, Muhlack S, Voitalla D et al. Impact of gastric emptying on levodopa pharmacokinetics in Parkinson disease patients. *Clin Neuropharmacol.* 2006; 29: 61-7.

Nègre-Pagès L, Grandjean H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Fourrier A, Lépine JP et al. Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: the French cross-sectionnal DoPaMiP study. *Mov Disord.* 2010; 25: 157-66.

Nishimura M, Tomimoto H, Suenaga T, Nakamura S, Namba Y, Ikeda K et al. Synaptophysin and chromogranin A immunoreactivities of Lewy bodies in Parkinson's disease brains. *Brain Res.* 1994; 634: 339-44.

Nóbrega AC, Rodrigues B, Torres AC, Scarpel RD, Neves CA, Melo A. Is drooling secondary to a swallowing disorder in patients with Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord.* 2008; 14: 243-5.

O'Connor DT, Cervenka JH, Stone RA, Parmer RJ, Franco-Bourland RE, Madrazo I et al. Chromogranin A immunoreactivity in human cerebrospinal fluid: properties, relationship to noradrenergic neuronal activity, and variation in neurologic disease. *Neuroscience.* 1993; 56: 999-1007.

O'Connor DT, Kailasam MT, Thal LJ. Cerebrospinal fluid chromogranin A is unchanged in Alzheimer dementia. *Neurobiol Aging.* 1993; 14: 267-9.

Olanow CW, Brundin P. Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? *Mov Disord.* 2013; 28: 31-40.

O'Leary DD, Kimmerly DS, Cechetto AD, Shoemaker JK. Differential effect of head-up tilt on cardiovagal and sympathetic baroreflex sensitivity in humans. *Exp Physiol.* 2003; 88: 769-74.

Opavský J. *Autonomní nervový systém a diabetická autonomní neuropatie.* Praha: Galén 2002.

Orimo S, Amino T, Itoh Y, Takahashi A, Kojo T, Uchihara T et al. Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuropathol.* 2005; 109: 583-8.

Orimo S, Takahashi A, Uchihara T, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K et al. Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease. *Brain Pathol.* 2007; 17: 24-30.

O'Sullivan JD, Hughes AJ. Apomorphine-induced penile erections in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998; 13: 536-9.

Palit S, Lunniss PJ, Scott SM. The physiology of human defecation. *Dig Dis Sci.* 2012; 57: 1445-64.

Palma JA, Kaufmann H. Autonomic disorders predicting Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014; 20: S94-8.

Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2009; 256: 293-8.

Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002; 14: 223-36.

Patel N, Jankovic J, Hallett M. Sensory aspects of movement disorders. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 100-12.

Pavy-Le Traon A, Amarengo G, Duerr S, Kaufmann H, Lahrmann H, Shaftman SR et al. The Movement Disorders task force review of dysautonomia rating scales in Parkinson's disease with regard to symptoms of orthostatic hypotension. *Mov Disord.* 2011; 26: 1985-92.

Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011; 17: 10-5.

Pilowsky PM, Goodchild AK. Baroreceptor reflex pathways and neurotransmitters: 10 years on. *J Hypertens.* 2002; 20: 1675-88.

Pohanka M, Kanovský P, Bares M, Pulkrábek J, Rektor I. The long-lasting improvement of sexual dysfunction in patients with advanced, fluctuating Parkinson's disease induced by pergolide: evidence from the results of an open, prospective, one-year trial. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005; 11: 509-12.

Prediger RD, Matheus FC, Schwarzbald ML, Lima MM, Vital MA. Anxiety in Parkinson's disease: a critical review of experimental and clinical studies. *Neuropharmacology.* 2012; 62: 115-24.

Pretl M, Syndrom neklidných končetin v neurologické praxi. *Neurologie pro praxi* 2003/2.

Proulx M, de Courval FP, Wiseman MA, Panisset M. Salivary production in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20: 204-7.

Pursiainen V, Lyytinen J, Pekkonen E. Effect of duodenal levodopa infusion on blood pressure and sweating. *Acta Neurol Scand.* 2012; 126: e20-4.

Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord.* 2007; 22: 1061-8.

Recasens A, Dehay B. Alpha-synuclein spreading in Parkinson's disease. *Front Neuroanat.* 2014; 8: 159.

Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain.* 2005; 128: 1314-22.

Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Gläscher J, Büchel C. Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci* 2005; 8: 147-8.

Rinne UK. Problems associated with long-term levodopa treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1983; 95: 19-26.

Rojo A, Aguilar M, Garolera MT, Cubo E, Navas I, Quintana S. Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 10: 23-8.

Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N 3rd. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res.* 2002; 14: 226-44.

Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, Tateno F, Uchiyama T, Yamamoto T et al. Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2011; 2011: 924605.

Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T, Asahina M, Yamaguchi K, Yamaguchi T et al. Colonic transit time and rectoanal videomanometry in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74: 268-72.

- Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Sakuma M, Kashiwado M, Yoshiyama M et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci.* 2001; 92: 76-85.
- Sakakibara R, Tateno F, Nagao T, Yamamoto T, Uchiyama T, Yamanishi T et al. Bladder function of patients with Parkinson's disease. *Int J Urol.* 2014; 21: 638-46.
- Sakakibara R, Uchiyama T, Yamamoto T, Tateno F, Yamanishi T, Kishi M et al. Sphincter EMG for Diagnosing Multiple System Atrophy and Related Disorders. INTECH Open Access Publisher, 2012.
- Sharma S, Singh S, Sharma V, Singh VP, Deshmukh R. Neurobiology of l-DOPA induced dyskinesia and the novel therapeutic strategies. *Biomed Pharmacother.* 2015; 70: 283-93.
- Sheridan MR, Flowers KA. Movement variability and bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain.* 1990; 113: 1149-61.
- Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2002; 8: 193-7.
- Schapira AH. Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 97-109.
- Schestatsky P, Valls-Solé J, Ehlers JA, Rieder CR, Gomes I. Hyperhidrosis in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006; 21: 1744-8.
- Schrott-Fischer A, Bitsche M, Humpel C, Walcher C, Maier H, Jellinger K et al. Chromogranin peptides in amyotrophic lateral sclerosis. *Regul Pept.* 2009; 152: 13-21.
- Sian J, Dexter DT, Lees AJ, Daniel S, Agid Y, Javoy-Agid F et al. Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia. *Ann Neurol.* 1994; 36: 348-55.
- Sommer S, Aral-Becher B, Jost W. Nondipping in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2011; 2011: 897586.
- Stern MB, Lang A, Poewe W. Toward a redefinition of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012; 27: 54-60.

- Stoop MP, Dekker LJ, Titulaer MK, Burgers PC, Sillevs Smitt PA, Luijckx TM et al. Multiple sclerosis-related proteins identified in cerebrospinal fluid by advanced mass spectrometry. *Proteomics*. 2008; 8: 1576-85.
- Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, Marx FP, Kautzmann S, Berg D et al. Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2005; 14: 2099-111.
- Sulzer D, Surmeier DJ. Neuronal vulnerability, pathogenesis, and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013; 28: 715-24.
- Sung HY, Choi MG, Kim YI, Lee KS, Kim JS. Anorectal manometric dysfunctions in newly diagnosed, early-stage Parkinson's disease. *J Clin Neurol*. 2012; 8: 184-9.
- Sung HY, Kim JS, Lee KS, Kim YI, Song IU, Chung SW et al. The prevalence and patterns of pharyngoesophageal dysmotility in patients with early stage Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010; 25: 2361-8.
- Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, Bloem BR, Lees A, Quinn N. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003; 18: 1459-63.
- Takahashi N, Ishihara R, Saito S, Maemo N, Aoyama N, Ji X et al. Association between chromogranin A gene polymorphism and schizophrenia in the Japanese population. *Schizophr Res*. 2006; 83: 179-83.
- Tanaka Y, Kato T, Nishida H, Yamada M, Koumura A, Sakurai T et al. Is there a delayed gastric emptying of patients with early-stage, untreated Parkinson's disease? An analysis using the ¹³C-acetate breath test. *J Neurol*. 2011; 258: 421-6.
- Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Laake K, Cummings JL. Risk factors for depression in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1997; 54: 625-30.
- Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998; 13: 895-9.

Tateno F, Sakakibara R, Yokoi Y, Kishi M, Ogawa E, Uchiyama T et al. Levodopa ameliorated anorectal constipation in de novo Parkinson's disease: The QL-GAT study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011; 17: 662-6.

Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1134-49.

Tipton KF, Singer TP. Advances in our understanding of the mechanisms of the neurotoxicity of MPTP and related compounds. *J Neurochem.* 1993; 61: 1191-206.

Tsukamoto T, Kitano Y, Kuno S. Blood pressure fluctuation and hypertension in patients with Parkinson's disease. *Brain Behav.* 2013; 3: 710-4.

Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Qian S, Rodnitzky RL, Dawson JD. Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology.* 2005; 65: 1907-13.

Ulrich G, Ciesielski-Treska J, Taupenot L, Bader MF. Chromogranin A-activated microglial cells induce neuronal apoptosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 971: 560-2.

Uversky VN. Neuropathology, biochemistry, and biophysics of alpha-synuclein aggregation. *J Neurochem.* 2007; 103: 17-37.

van Dijk KD, Teunissen CE, Drukarch B, Jimenez CR, Groenewegen HJ, Berendse HW et al. Diagnostic cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson's disease: a pathogenetically based approach. *Neurobiol Dis.* 2010; 39: 229-41.

Van Hooren MR, Baijens LW, Voskuilen S, Oosterloo M, Kremer B. Treatment effects for dysphagia in Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014; 20: 800-807.

van Mierlo TJ, Chung C, Foncke EM, Berendse HW, van den Heuvel OA. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to decreased hippocampus and amygdala volume. *Mov Disord.* 2015; 30: 245-52.

Vaugoyeau M, Viel S, Assaiante C, Amblard B, Azulay JP. Impaired vertical postural control and proprioceptive integration deficits in Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2007; 146: 852-63.

Videnovic A, Golombek D. Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2013; 243: 45-56.

Vingerhoets FJ, Schulzer M, Calne DB, Snow BJ. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol*. 1997; 41: 58-64.

Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord* 2004; 19: 1306-12.

Vitale C, Marcelli V, Furia T, Santangelo G, Cozzolino A, Longo K et al. Vestibular impairment and adaptive postural imbalance in parkinsonian patients with lateral trunk flexion. *Mov Disord*. 2011; 26: 1458-63.

Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S, Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta Neuropathol*. 1988; 76: 217-221.

Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M et al. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013; 28: 1064-71.

Waseem S, Moshiree B, Draganov PV. Gastroparesis: current diagnostic challenges and management considerations. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 25-37.

Weiler R, Lassmann H, Fischer P, Jellinger K, Winkler H. A high ratio of chromogranin A to synaptin/synaptophysin is a common feature of brains in Alzheimer and Pick disease. *FEBS Lett*. 1990; 263: 337-9.

Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord*. 2011; 26: 1022-31.

Weintraub D, David AS, Evans AH, Grant JE, Stacy M. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30: 121-7.

Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* 2010; 67: 589-95.

Weintraub D, Sohr M, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V et al. Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Ann Neurol.* 2010; 68: 963-8.

Wenning GK, Ebersbach G, Verny M, Chaudhuri KR, Jellinger K, McKee A et al. Progression of falls in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Mov Disord.* 1999; 14: 947-50.

Wichowicz HM, Sławek J, Derejko M, Cubala WJ. Factors associated with depression in Parkinson's disease: a cross-sectional study in a Polish population. *Eur Psychiatry.* 2006; 21: 516-20.

Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A et al.; ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health* 2005; 8: 94 - 104.

Wildsmith KR, Schauer SP, Smith AM, Arnott D, Zhu Y, Haznedar J et al. Identification of longitudinally dynamic biomarkers in Alzheimer's disease cerebrospinal fluid by targeted proteomics. *Mol Neurodegener.* 2014; 9: 22.

Willis M, Leitner I, Jellinger KA, Marksteiner J. Chromogranin peptides in brain diseases. *J Neural Transm.* 2011; 118: 727-35.

Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord.* 2006; 21: 737-45.

Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology.* 2002; 59: 408-13.

Yasuhara O, Kawamata T, Aimi Y, McGeer EG, McGeer PL. Expression of chromogranin A in lesions in the central nervous system from patients with neurological diseases. *Neurosci Lett.* 1994; 170: 13-6.

Yeo L, Singh R, Gundeti M, Barua JM, Masood J. Urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Int Urol Nephrol.* 2012; 44: 415-24.

Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, Chaudhuri KR, Morgan JC, Gronseth GS et al. Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2010; 74: 924-31.

9 Publikace

9.1 Práce související s disertační prací

9.1.1 Práce uveřejněné v recenzovaných vědeckých časopisech s IF

Kaiserová M, Vranová HP, Stejskal D, Menšíková K, Kaňovský P. Cerebrospinal fluid levels of chromogranin A in the treatment-naïve early stage Parkinson's disease: a pilot study. *J Neural Transm.* 2013 Nov;120(11):1559-63. **IF₂₀₁₃ 2,871** (viz příloha)

Kaiserová M, Opavský J, Maertín J.J., Gaul D.J., Bareš M, Baláž M, Roth J, Kaňovský P. Česká verze Autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA-AUT) – dotazníku k hodnocení přítomnosti a závažnosti příznaků autonomních dysfunkcí u pacientů s Parkinsonovou nemocí. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(1): 96-99. **IF_{2013/2014} 0.159** (viz příloha)

Kaiserova M, Prikrylova Vranova H, Galuszka J, Stejskal S, Mensikova K, Zapletalova J, Mares J, Kanovsky P. Orthostatic hypotension is associated with decreased cerebrospinal fluid levels of chromogranin A in early stage of Parkinson's disease. *Clin Auton Res.* Přijato do tisku. **IF₂₀₁₃ 1,864** (viz příloha)

9.1.2 Přehledné práce uveřejněné v ostatních recenzovaných časopisech

Kaiserová M. Autonomní dysfunkce u Parkinsonovy nemoci. *Postgraduální medicína*, 2015; 17(1): 34-40. (viz příloha)

9.1.3 Publikovaná abstrakta

Kaiserová M, Menšíková K, Stejskal D, Kanovský P. Hladina chromograninu A v likvoru u pacientů v časných fázích Parkinsonovy nemoci. *Neurologia pre prax – Supplement 1* | 2012; č13(S1).

Kaiserová M, Příkrylová Vranová H, Stejskal D, Menšíková K, Kaňovský P. Hladina CgA v likvoru u pacientů v časných fázích PN. *Cesk Slov Ne urol N* 2012; 75/ 108 (Suppl).

Kaiserova M, Příkrylova Vranova H, Stejskal D, Menšíkova K, Kaňovsky P. Vztah hladiny chromograninu A v likvoru a autonomní dysfunkce u pacientů s Parkinsonovou nemocí. *Cesk Slov Ne urol N* 2013; 76/ 109 (Suppl 2).

Kaiserová M, Příkrylová Vranová H, Stejskal D, Galuszka J, Menšíková K, Mareš J, Kaňovsky P. Snížená hladina chromograninu A v likvoru jako prediktor časnějšího rozvoje ortostatické hypotenze u pacientů v časných fázích Parkinsonovy nemoci. *Cesk Slov Ne urol N* 2014; 77/ 110 (Suppl).

Kaiserova M, Příkrylova Vranova H, Stejskal D, Mensikova K, Kanovsky P. Decreased levels of CSF chromogranin A may indicate severity of vascular sympathetic dysregulation in early stage PD. *Movement Disorders* 2014;29 Suppl 1 :1535.

Kaiserova M, Příkrylova Vranova H, Galuszka J, Stejskal D, Mensikova K, Zapletalova J, Mareš J, Kanovsky P. Decreased Cerebrospinal Fluid Levels of Chromogranin A in Early Stages of Parkinson's Disease may Predict Earlier Development of Orthostatic Hypotension. *Neurology* April 6, 2015 vol. 84 no. 14 Supplement P1.266.

9.1.4 Seznam přednášek/posterů přednesených na veřejných odborných fórech

Kaiserová M, Menšíková K, Stejskal D, Kanovský P. Hladina chromograninu A v likvoru u pacientů v časných fázích Parkinsonovy nemoci. XXVII. zjazd slovenských a českých mladých neurologů, Martin, 2012.

Kaiserová M, Příkrylová Vranová H, Stejskal D, Menšíková K, Kaňovský P. Hladina CgA v likvoru u pacientů v časných fázích PN. 26. slovenský a český neurologický zjazd, Martin, 2012.

Kaiserova M, Příkrylova Vranova H, Stejskal D, Menšíkova K, Kaňovsky P. Vztah hladiny chromograninu A v likvoru a autonomní dysfunkce u pacientů s Parkinsonovou nemocí. 27. česky a slovensky neurologicky sjezd a Dunajske symposium 2013, Praha, 2013.

Kaiserová M, Příkrylová Vranová H, Stejskal D, Galuszka J, Menšíková K, Mareš J, Kaňovsky P. Snížená hladina chromograninu A v likvoru jako prediktor časnějšího rozvoje ortostatické hypotenze u pacientů v časných fázích Parkinsonovy nemoci. 28. český a slovenský neurologický sjezd, Ostrava, 2014.

Kaiserova M, Příkrylova Vranova H, Stejskal D, Mensikova K, Kanovsky P. Decreased levels of CSF chromogranin A may indicate severity of vascular sympathetic dysregulation in early stage PD. 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, Švédsko, 2014.

Kaiserova M, Příkrylova Vranova H, Galuszka J, Stejskal D, Mensikova K, Zapletalova J, Mares J, Kanovsky P. Decreased Cerebrospinal Fluid Levels of Chromogranin A in Early Stages of Parkinson's Disease may Predict Earlier Development of Orthostatic Hypotension. 67th Annual Meeting of American Academy of Neurology, Washington, USA, 2015.

9.2 Ostatní publikace

9.2.1 Práce uveřejněné v recenzovaných vědeckých časopisech s IF

Kaiserová M, Čecháková E, Mařák R, Šmídová M, Farníková K, Kaňovský P. Unilaterální hypoplazie bazálních ganglií u pacientky s epilepsií – kazuistika. Cesk Slov Neurol N 2010; 73/106(4): 430-433. **IF₂₀₁₀ 0,393**

Batla A, Stamelou M, Mensikova K, **Kaiserova M**, Tuckova L, Kanovsky P, Quinn N, Bhatia KP. Markedly asymmetric presentation in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 Oct;19(10):901-5. **IF₂₀₁₃ 4,126**

Mensikova K, Kanovsky P, **Kaiserova M**, Mikulicova L, Vastik M, Hlustik P, Jugas P, Ovecká J, Janout V. Prevalence of neurodegenerative parkinsonism in an isolated population in south-eastern Moravia, Czech Republic. *Eur J Epidemiol.* 2013 Oct;28(10):833-6. **IF₂₀₁₃ 5,147**

Musova Z, **Kaiserova M**, Kriegova E, Fillerova R, Vasovcak P, Santava A, Mensikova K, Zumrova A, Krepelova A, Sedlacek Z, Kanovsky P. A novel frameshift mutation in the AFG3L2 gene in a patient with spinocerebellar ataxia. *Cerebellum.* 2014 Jun;13(3):331-7. **IF_{2013/2014} 2,864**

Vranová HP, Hényková E, **Kaiserová M**, Menšíková K, Vašík M, Mareš J, Hlušík P, Zapletalová J, Strnad M, Stejskal D, Kaňovský P. Tau protein, beta-amyloid₁₋₄₂ and clusterin CSF levels in the differential diagnosis of Parkinsonian syndrome with dementia. *J Neurol Sci.* 2014 Aug 15;343(1-2):120-4. **IF_{2013/2014} 2,262**

Mensikova K, **Kaiserova M**, Vastik M, Kurcova S, Kanovsky P. Treatment of camptocormia with continuous subcutaneous infusions of apomorphine: 1-year prospective pilot study. *J Neural Transm.* 2014 Aug 19. **IF_{2013/2014} 2,871**

Mensikova K, Godava M, Kanovsky P, Otruba P, **Kaiserova M**, Vastik M, Mikulicova L, Bartonikova T, Vrtel R, Vodicka R, Kurcova S, Jugas P, Ovecká J, Sachova L, Dvorsky F. Familial, autosomal-dominant neurodegenerative parkinsonism with cognitive deterioration spanning five generations in a genetically isolated population of south-eastern Moravia, Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015 Apr 15. **IF_{2013/2014} 1,661**

9.2.2 Přehledné práce uveřejněné v časopisech s IF

Menšíková K, Kaňovský P, **Kaiserová M**, Nestražil I, Bareš M. Proměnlivá tvář parkinsonské neurodegenerace. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/109(1): 26-34. **IF_{2013/2014} 0,159**

9.2.3 Práce uveřejněné v ostatních recenzovaných časopisech

Kaiserová M, Nevrlý M, Coufalová R, Kaňovský P. Léčba pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci intraduodenálními infuzemi levodopy. *Neurol. praxi*, 2015; 16(1): 51-53.

9.2.4 Publikovaná abstrakta

Kaiserová M, Farníková K, Mušová Z, Zumrová A, Kaňovský P. Atypická klinická manifestace spinocerebelární ataxie typu 28. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/ 107 (Suppl).

Farníková K, **Kaiserová M**, Mikulicová L, Jugas P, Ovečka J, Kaňovský P. Prevalence neurodegenerativního parkinsonizmu v izolované populaci jihovýchodní Moravy. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/ 107 (Suppl).

M. Kaiserova, K. Mensikova, L. Tuckova, P. Kanovsky, M. Vastik. Inspiratory stridor as an initial symptom of multiple system atrophy. *J Neurol* (2012) 259 (Suppl 1):S1–S236

Menšíková K, **Kaiserová M**, Mikulicová L, Bartoníková T, Vašítek M, Jugas P, Ovečka J, Šachová L, Dvorský F, Krša J, Janout V, Kaňovský P. Prevalence neurodegenerativního parkinsonizmu v izolované populaci jihovýchodní Moravy – regionalní epidemiologická studie. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/ 108 (Suppl).

Přikrylová Vranová H, Hényková E, **Kaiserová M**, Menšíková K, Vašítek M, Mareš J, Hlušítek P, Zapletalová J, Strnad S, Stejskal D, Kanovsky P. Tau Protein, beta-Amyloid 1-42 and Clusterin CSF Levels in Differential Diagnosis of Parkinsonian Syndrome with Dementia. *Neurology*, 80(Meeting Abstracts 1), P04-156.

Přikrylová Vranová H, Hényková E, **Kaiserová M**, Menšíková K, Vašítek M, Mareš J, Hlušítek P, Zapletalová J, Strnad S, Stejskal D, Kanovsky P. Clusterin CSF Levels in Differential Diagnosis of Neurodegenerative Disorders. *Neurology* April 8, 2014 vol. 82 no. 10 Supplement S27.007.

Mensikova K, Kanovsky P, **Kaiserova M**, Mikulicova L, Vastik M, Jugas P, Ovecka J, Sachova L, Dvorsky F, Krša J, Janout V. An Epidemiological Study of Neurodegenerative

Parkinsonism Prevalence in the Population of "Upper Land" in the South-Eastern Moravia, Czech Republic. Neurology, 80(Meeting Abstracts 1), P03-062.

9.2.5 Seznam přednášek/posterů přednesených na veřejných odborných fórech

Kaiserová M, Farníková K, Mušová Z, Zumrová A, Kaňovský P. Atypická klinická manifestace spinocerebelární ataxie typu 28. 25. český a slovenský neurologický sjezd, Brno, 2011.

Kaiserová M, Nevrlý M, Otruba P. Atypický průběh Guillain-Barrého syndromu. VIII. Symposium praktické neurologie, Brno, 2011.

Kaiserová M, Mušová Z, Vasovčák P, Šantavá A, Menšíková K, Zumrová A, Sedláček Z, Kaňovský P. Very late onset ataxia in the patient with spinocerebellar ataxia type 28 – a case report. International symposium of chorea, ataxia and other dyskinesias. Olomouc, 2012.

Kaiserova M, Mensikova K, Tuckova L, Kanovsky P, Vastik M. Inspiratory stridor as an initial symptom of multiple system atrophy. Twenty-second Meeting of the European Neurological Society 9–12 June, Prague, Czech Republic, 2012.

Kaiserová M, Kaňovský P. Neurodegenerativní onemocnění. XIII. kongres praktických lékařů a sester v Olomouci. Olomouc, 2015.

10 Přílohy

Autonomní dysfunkce u Parkinsonovy nemoci

MUDr. Michaela Kaiserová

Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Olomouc, Neurologická klinika, Centrum pro diagnostiku a léčbu neurodegenerativních onemocnění

Souhrn

Poruchy autonomních nervových funkcí patří mezi časté non-motorické příznaky pacientů s Parkinsonovou nemocí. Jsou popisovány až u 80 % pacientů a pro svůj výrazný negativní dopad na aktivitu denního života představují závažný problém. Mezi hlavní autonomní dysfunkce u Parkinsonovy nemoci patří gastrointestinální, urogenitální a kardiovaskulární poruchy, porucha termoregulace a porucha pupilomotoriky. V následujícím textu budou jednotlivé oblasti probírány z hlediska fyziologie, patofyziologie a možnosti léčebného ovlivnění.

Klíčová slova

autonomní dysfunkce • Parkinsonova nemoc

Summary

Kaiserová, M. *Dysfunctions of the autonomous nervous system in Parkinson's disease*

Disorders of autonomous nervous functions are among the frequent non-motoric symptoms of patients with Parkinson's disease (PD). They are described in over 80% of the patients and they are a significant problem due to their severe negative impact of daily life activities. Among main autonomous disorders in PD are gastrointestinal, urogenital and cardiovascular disorders, body temperature regulation disorders and pupilomotor function disorders. In the following text, these specific areas will be explored in terms of physiology, pathophysiology and therapeutic possibilities.

Key words

autonomous dysfunctions • Parkinson's disease

Parkinsonova nemoc (PN) je chronické progresivní onemocnění, charakterizované klasickou tetádou příznaků: bradykineze, rigidita, klidový třes a posturální instabilita (která se projevuje spíše v pozdějších fázích onemocnění). Tyto příznaky se objeví, jakmile neurodegenerativní proces charakterizovaný tvorbou α -synukleinu-imunopositivních Lewyho neuritů a Lewyho tělísek zasáhne struktury substantia nigra v mezencefalu. Novější poznatky však ukazují, že změny při PN jsou difúznější, postihující více nervových struktur – a to jak centrálního, tak periferního i enterického nervového systému. Dle Braakova neuropatologického modelu lze u pacientů s PN rozlišit 6 stupňů

poškození mozku, přičemž změny mají ascendentní charakter. V premotorické fázi (tedy období před rozvinutím klasických motorických příznaků PN zmiňovaných výše) se patologie v CNS nachází v prodloužené míše, pontinním segmentu a olfaktorickém bulbu. Při progresi onemocnění jsou pak zasahány struktury mezencefala (včetně substantia nigra), charakterizované rozvojem motorických příznaků PN, a změny pak dále postupují ascendentně až do neokortexu.⁽¹⁾ Z výše uvedeného je tedy zřejmé, že PN není onemocnění postihující pouze motorické funkce, jak bychom mohli usuzovat z klasické definice, ale je doprovázeno i dalšími příznaky, souhrnně označovanými jako non-motorické. Mezi tyto řadíme příznaky neuropsychiatrické, kognitivní dysfunkce, poruchu spánku, poruchy autonomních a senzorických funkcí.⁽²⁾

Postižení autonomního nervového systému u Parkinsonovy nemoci

Autonomní nervový systém (ANS) je u PN poškozen časně, dokonce již v premotorické fázi onemocnění. Z tohoto důvodu jsou v poslední době poruchy autonomních funkcí u PN intenzivně studovány jako možné markery záchytu nemoci ještě před rozvinutím typických motorických příznaků. V časných fázích jde především o zácpu, potíže s močením, sexuální dysfunkce a o nedávno zjištěnou sníženou kardiální chronotropní odpověď v průběhu cvičení.⁽³⁾ Další autonomní poruchy se pak přidávají s progresí onemocnění.

Postiženy mohou být jak centrální, tak periferní nervové struktury zapojené do autonomních funkcí. V centrálním nervovém systému byla Lewyho patologie pozorována v hypotalamu, v dorzálním motorickém jádru vagu i v centrech sympatického nervového systému (jádra v prodloužené míše i intermediolaterální a intermediomediatální jádra v míše).⁽⁴⁾ Na periférii jsou Lewyho tělíčka a Lewyho neurity sice přítomny v různých částech autonomního nervového systému (na rozdíl od periferních motorických a senzitivních neuronů, kde Lewyho tělíčka zjištěna nebyla), jasný zánik neuronů byl však prokázán pouze u noradrenergických neuronů tvořících stéžce a křídla a dopaminergních neuronů emrického nervového systému, což se nejspíše z klinického hlediska podílí na rozvoji ortostatické hypotenze, poruše pocení a zácpě.⁽⁵⁾

GASTROINTESTINÁLNÍ PŘÍZNAKY

Gastrointestinální dysfunkce u PN zahrnuje sníženou tvorbu slin, dysfagii, poruchu vyprazdňování žaludku, zácpu a poruchu defekace.⁽⁶⁾ Pro správnou motilitu horní části gastro-

intestinálního traktu (jícnu a žaludku) je nezbytná zachovaná funkce domácího motorického jádra vagu a jeho spojení s myenterickým plexem. Na motilitě a sekreci v oblasti tenkého a tlustého střeva se podílí především vlastní reflexní okruhy enterického nervového systému (ENS) a impulzy vedené cestou n. vagus a sympatickými vlákny zde pak mají spíše jen modulační vliv.⁷¹ U pacientů s PN jsou již v časných fázích onemocnění nacházeny inkluze abnormálního α -synukleinu v ENS i domácími motorickými jádry vagu,⁶⁸ vysvětlující přítomnost gastrointestinálních obtíží již v časných fázích nemoci, často dokonce již v premotorické fázi onemocnění.

Porucha tvorby slin

U pacientů s PN je tradičně popisováno zvýšené slinění až vytékání slin z úst. Toto však nejspíše není způsobeno zvýšenou tvorbou slin, naopak, tvorba slin u pacientů s PN je snížena⁷² a patří mezi časně příznaky PN⁷³ doprovázené subjektivním pocitem sucha v ústech.⁷⁴ Popisovaná sialorea je sekundárně způsobena poruchou polykání, způsobující nadměrné hromadění slin v ústech.⁷⁵ Sialorea se zhoršuje v off stavu a parciálně se upravuje po podání L-DOPA.⁷¹

Patofyziologie: Glandula submandibularis, jako hlavní zdroj slin, je inervována parasympatikem (postgangliové neurony z ganglion submandibulare) i sympatikem (postgangliové neurony z ganglion cervicale superius). Lewyho patologie byla zjištěna jak v ganglion submandibulare av ganglion cervicale superius, tak v samotné glandula submandibularis.^{76, 77}

Terapie: Byl popsán příznivý efekt aplikace botulotoxinu do slinných žláz (glandula submandibularis a glandula parotis), dále lze použít anticholinergika nebo klonidin.⁷⁸

Polykání

Dysfagie je častý, obvykle nedostatečně diagnostikovaný příznak postihující až 4 z 5 pacientů s PN.⁷⁹ Subjektivní příznaky zhoršeného polykání se, na rozdíl od atypických parkinsonských syndromů, objevují spíše později v průběhu nemoci, korelují s tíží motorického deficitu⁸⁰ a mohou být natolik závažné, že způsobí aspirační pneumonii či astyxií vedoucí až k úmrtí pacienta.⁸¹ Nicméně objektivní manometrické testy v poslední době ukázaly, že většina pacientů s PN už v časných fázích onemocnění vykazuje dysfunkci faryngeální i ezofageální motility, která předchází klinicky vyjádřené dysfagii.⁸²

Patofyziologie: Polykání je komplexní stereotypní proces, zahrnující orální, faryngální a ezofageální fázi. V orální fázi polykání dochází ke zpracování potravy pomocí jazyka a zubů a jejímu smíchání se slinami. Jakmile je botus posunut k patrovým obloukům, začíná reflexní, vůlí neovlivnitelná, těžce polykání, spouštěná aktivitou neuronů v prodloužené míše. Tyto neurony jsou lokalizovány do dvou hlavních oblastí: neurony nucleus tractus solitarii (NTS) jsou zodpovědné za spuštění vlastního motorického vzorce polykacího aktu, kdežto neurony ve ventrolaterální retikulární formaci prodloužené míchy nejspíše fungují jako neurony koordinující činnost neuronů NTS. Důležitou roli hrají i neurony nucleus ambiguus, inervující příčně pruhované svaly faryngu, laryngu a horního jícnu. Ve faryngální fázi dochází k přitlačení měkkého patra na zadní stěnu hltanu, elevaci hltanu a stahem hltanových svalů je botus přesunut kolem epiglotis dále do jícnu, kde pak pokračuje jícnová fáze polykání. Jícnová peristaltika je zajištěna jednak aktivací neuronů domácího motorického jádra vagu (pod vlivem NTS), jednak lokální aktivitou myenterického plexu. Polykací centra v prodloužené míše dále podléhají vlivu

mozkové kůry i některých subkortikálních struktur, včetně bazálních ganglií.⁸³

Ačkoliv některé studie u pacientů s PN poukazují na zlepšení polykání při terapii L-DOPA, její jednoznačný efekt doposud prokázán nebyl.⁸⁴ Dysfagie u PN tedy není dána pouze poruchou funkce bazálních ganglií, ale musí být podmíněna i postižením jiných neurochemických systémů ovlivňujících centrální generátor polykacího aktu.⁸⁵ U pacientů s PN mohou být postiženy všechny fáze polykání. Dosud se předpokládalo, že porucha orofaryngeální fáze je dána dysfunkcí generátoru polykacího aktu v prodloužené míše.⁸⁷ Nejspíše ale půjde o kombinaci s periferním postižením, jelikož Lewyho neurity byly nedávno nalezeny ve vláknech nervus vagus inervujících svalovinu laryngu.⁸⁸ U poruchy ezofageální fáze polykání je předpokládána jak patologie vagové inervace, tak postižení vlastního myenterického plexu.⁸⁷

Terapie: Zatím sice není jasný konsenzus o efektu léčby L-DOPA, nicméně se ukazuje, že někteří pacienti z této léčby mohou profitovat, současně je na místě zahájení terapie vedené zkušeným logopedem. Z rehabilitačních procedur se používá nácvik polykání, nácvik kompenzačních manévru, změna konzistence jídla a jiné. Nově jsou zkoušeny také videem asistovaný nácvik polykání v kombinaci s logopedickým tréninkem nebo cvičení zaměřené na posílení extraorálního svalstva.⁸⁹

Porucha vyprazdňování žaludku

Opožděné vyprazdňování žaludku u pacientů s PN způsobuje nauzeu, pocit rychlého nasycení, nadýmání či abdominální distenzi. Při dynamické abdominální scintigrafii bylo zjištěno, že porucha vyprazdňování žaludku je přítomna již u pacientů v časných fázích onemocnění.⁹⁰

Patofyziologie: Příčina je zřejmě multifaktoriální, předpokládá se hlavní podíl patologie nucleus dorsalis n. X a cholinergních neuronů myenterického plexu, které jsou postiženy již od časných fází onemocnění.⁹¹⁻⁹³ Vyprazdňování žaludku může být dále zhoršováno podvíváním levodopy.⁹⁴ Opožděné vyprazdňování žaludku způsobuje narušení distribuce levodopy do míst, odkud dochází k jejímu vstřebání, tedy do proximální části tenkého střeva,⁹⁵ a může se tak podílet na kolísání hybnosti u PN, včetně tzv. „delayed on“.⁹⁶ Porucha žaludeční motility je tak jedním z důvodů (mimo kompetitivní působení L-DOPA s aminokyselinami ze stravy), proč nepodávat levodopu současně s jídlem.

Terapie: K ovlivnění vyprazdňování žaludku používáme především domperidon. Efekt byl prokázán i u makrolidových antibiotik, tyto ale nelze použít v dlouhodobé terapii. Dále je třeba revidovat ostatní medikaci pacienta a pokud možno vyřadit léky, které mohou prodloužit vyprazdňování žaludku (opiáty, anticholinergika...). Z nefarmakologických metod je doporučováno snížit množství jídla na porci a podávat více porcí denně. Tedy jíst „méně a často“.⁹⁷ U pacientů s motorickými flukvacemi lze s výhodou užívat levodopu v solubilní formě, jelikož průchod tekutin žaludkem není u pacientů s PN výrazněji narušen,⁹⁸ a tak může být kolísání hybnosti zmírněno.

Zácpa

Zácpa (definovaná jako stolice s frekvencí méně než 3krát týdně) je patrně nejčastěji vyjádřeným příznakem gastrointestinální dysfunkce u PN. Různé studie odhadují frekvenci zácpy na 20-89 %, ⁹⁹ přičemž tato často předchází rannou motorickými příznaky onemocnění i o několik let¹⁰⁰ a těle koreluje se stupněm postižení podle Hoehn & Yahr škály.¹⁰⁰

Patofyziologie: Za příčinu zácpy u PN se považuje porucha motility střeva charakterizovaná zpomalením pohybu tráveniny střevem (prodloužení tzv. colonic transit time). Zpomalená motilita tlustého střeva je dána poruchou peristaltiky, která je závislá na správné funkci ENS. Inkluze α -synukleinu byly nalezeny v myenterickém plexu u pacientů s PN, a to dokonce již v časných fázích onemocnění – dle Braakova stagingu již ve stupni I.^(24, 25) Podíl na poruše motility má nejspíše i postižení dotrážního motorického jádra vazu, jelikož impulzy z tohoto jádra facilitují neurony myenterického plexu k vyvolání peristaltického reflexu.⁽²⁷⁾

Terapie: U lehkých forem zácpy se doporučuje zvýšený příjem vlákniny, preparátů psyllia a zvýšený příjem tekutin. Pravidelné užívání probiotik může vést k úpravě konzistence stolice, zmírnění pocitů nadmutí, bolesti břicha a pocitů nedostatečného vyprázdnění po defekaci.⁽²⁶⁾ Z medikamentózní terapie se využívají prokinetika, především periferní antagonisté dopaminu, kteří neprocházejí hematoencefalickou bariérou, jako domperidon. lze využít i laktulózu jako osmotické laxativum.⁽²⁷⁾

Poruchy defekace

Fyziologie: Anorektnum a svaly pánevního dna jsou inervovány parasymptikem, sympatikem i somatickými motorickými nervy. Parasymptatická vlákna vycházejí z S₂-S₅ segmentu míchy, s připojením v myenterických gangliích. V křídle jsou m. levator ani, m. puborectalis a zevní anální svěrač v tonické kontrakci a pomáhají udržet váhu pánevních orgánů. Ze svalů pánevního dna má v souvislosti s defekací význam především m. puborectalis, který svou tonickou aktivitou udržuje anorektní úhel asi na 90 stupních. Anální kanál je za normálních okolností uzavřen tonickou aktivitou zevního a vnitřního análního sfinkteru, menší podíl na uzavření kanálu má i hemoroidální plexus. Zevní anální svěrač a m. puborectalis jsou inervovány z Onufova motorického jádra v sakrální míše. Vlastní defekace je pak umožněna reflexní relaxací análního kanálu, svalů pánevního dna a současným zvýšením intrarektního tlaku, což je umožněno reciproční inhibiční aktivitou mezi sakrálním parasymptikem a neurony Onufova jádra. Vlastní proces pak je dále ovlivňován supraspinálními centry.^(8, 28)

Patofyziologie: U pacientů s PN jsou poruchy defekace způsobeny nekoordinovanou funkcí na defekaci se podílejících svalů. Porucha relaxace m. puborectalis a m. sphincter ani externus může způsobit funkční obstrukci při pasáži stolice. Je popsána paradoxní kontrakce vláknitě ovládaného sfinkteru a m. puborectalis, vedoucí k poruše evakuace stolice, přičemž tato porucha je považována za projev fokální dysonie asociované s extrapyramidovým onemocněním.^(29, 30) Byl popsán efekt apomorfínu na snížení paradoxní kontrakce análního sfinkteru, kdy se předpokládá jeho působení na centrální úrovni (domperidon jako periferní antagonist dopaminergních receptorů výstředky neovlivnil).⁽³⁰⁾ Na narušené defekaci se tak nejspíše podílí postižení sakrálního parasymptiku (byla zde nalezena Lewyho tělíska)⁽³¹⁾ i suprasakrální patologie. Ukázalo se, že Onufovo jádro u pacientů s PN postiženo není.⁽³²⁾ Funkční obstrukce má za následek nutnost vyvinout nadměrného úsilí při evakuaci stolice, pocit nedostatečného vyprázdnění a u některých pacientů i vyvolání bolesti při defekaci.⁽³⁰⁾ Navíc schopnost zvýšit intraabdominální tlak k překonání funkční obstrukce je u pacientů s PN snížena.⁽³³⁾ Předpokládá se, i s ohledem na rostoucí výskyt Lewyho patologie v gastrointestinálním traktu,⁽³⁴⁾ že u pacientů s PN je

porucha anorektní funkce až podstatným fenoménem. Novější manometrické studie ale ukazují, že postižení se vyskytuje již u nově diagnostikovaných, dosud neléčených pacientů.⁽³⁵⁾ **Terapie:** Levodopa významně neovlivňuje tzv. colonic transit time, může však signifikantně zlepšit poruchy defekace zmírněním paradoxní kontrakce m. sphincter ani externus během defekace, zlepšuje kontrakci rektu a vede ke sníženému residuu po defekaci.⁽³⁶⁾ Pokud je zácpa způsobena dysonií (paradoxní kontrakcí zevního svěrače při defekaci), lze aplikovat i botulotoxin do příčně pruhovaných svalů pánevního dna, který přechodně oslabí zevní svěrač ani, a tak usnadní vyprázdnění stolice.⁽³⁷⁾

UROGENITÁLNÍ DYSFUNKCE

Mikce

Poruše s mikcí jsou poměrně častým fenoménem u pacientů s PN, vyskytují se dle různých údajů od 38 % do 71 % nemocných.⁽³⁸⁾

Fyziologie: Supraspinální kontrola mikce je zajištěna míšním centrem umístěným v dorzolaterálním pontu. Mediální neurony projekují do sakrálních parasymptických jader (nucleus intermediolateralis S₂-S₅) a inervují detrusor. Laterální neurony projekují do Onufova jádra sakrální míchy a vysílají kontinuální excitatorní impulzy zajišťující cestou n. pudendus kontrakci zevního sfinkteru uretry. Informace o náplni močového měchýře je vedena do sakrální míchy cestou nn. pelvici. Aktivací míšního pontinního centra dojde k relaxaci uretrálního sfinkteru (inhibiční motoneuronů Onufova jádra) a kontrakci detrusoru (excitatorním působením míšního centra na sakrální parasymptické neurony). Mimo vlastní pontinní míšní centrum mají nejspíše na mikci vliv i další struktury mozkového kmene, bazální ganglia i mozková kůra.⁽³⁹⁾

Patofyziologie: Míšní poruše můžeme rozdělit do dvou hlavních skupin: poruše se shromažďováním a poruše s vlastním vylučováním moči. U pacientů s PN převládají poruše se shromažďováním moči. Nejčastěji si pacienti stěžují na nykturii, může být přítomno i častější nucení na močení ve dne a urgenční mikce vedoucí až k inkontinenci (zejména u hůře mobilních pacientů). Méně často popisují pacienti i příznaky vyplývající z močové retence, jako jsou obtížné spouštění mikce, oslabený proud moči (muži), tlačení při močení – straining (ženy). Urodynamické testování prokázalo sníženou kapacitu močového měchýře spolu s hyperaktivitou detrusoru jako příčinu poruchy skladování moči u PN. U některých pacientů bylo zjištěno současně oslabení síly detrusoru během mikce. Existuje korelace mezi hyperreflexií i oslabením detrusoru s tíží onemocnění. Dále byla zjištěna i mírná uretrální obstrukce, kdy je zvýšený klídkový uretrální tlak spojován s medikací levodopou.⁽⁴⁰⁾ I přes poruše s evakuací moči u některých pacientů však není výrazné postmikční residuum (na rozdíl od pacientů s MSA). Dysynergie detrusoru a zevního sfinkteru se vyskytují u PN spíše zřídka.⁽⁴¹⁾

Terapie: Anticholinergika jsou obecně považována za lék první volby hyperaktivního močového měchýře. Nicméně u pacientů s PN je třeba zvýšené opatrnosti pro jejich možná nežádoucí účinky (suchost v ústech, zhoršení zácpy, zhoršení kognitivních funkcí, při vyšších dávkách se může objevit postmikční residuum). U některých pacientů byl popsán nárůst kapacity močového měchýře při terapii levodopou, je tedy možno zkusit ovlivnit míšní poruše i touto cestou. Jako léčbu druhé volby lze k ovlivnění hyperaktivního měchýře použít serotonergní přípravky (duloxetin, milnacipran), jelikož byl zjištěn úbytek

neuronů v nucleus raphe u pacientů s PN. K ovlivnění tryptofanu je možno získat desmopresin. Také zavedení hluboké mozkové stimulace vedlo k inhibici mikčního reflexu a zvýšení kapacity močového měchýře.¹⁸⁶

Sexuální dysfunkce

Až 79 % mužů a 75 % žen s PN popisují poruchy sexuální funkce. U mužů jde o erektilní dysfunkci, podle dosažením orgasmu a ejakulace, u žen se jedná o snížení libida a podle dosažení orgasmu.¹⁸⁷

Fyziologie a patofyziologie: Mužská erekce je zahájena po centrálním zpracování taktilních, zrakových, čichových a imaginativních podnětů. Následují signály k zúčastněným periferním tkáním, přičemž konečná odpověď je dána koordinovanou mírní aktivitou vysílající impulsy autonomními nervy k penisu a somatickými nervy k příčně pruhovaným svalům pánevního dna.¹⁸⁸ Erekce je vaskulárně podmíněná, daná dilatací kavernózní arterie s následnou kompresí kavernózních žil o tunica albuginea. Ejakulace je pak dána kontrakcí vas deferens a křížku močového měchýře (k prevenci retrográdní ejakulace). Existují tři typy erekce: psychogenní (po audiovizuální stimulaci), reflexní (po somatosenzorické stimulaci) a noční penilní tumescence asociovaná s REM spánkem. Reflexní erekce vyžaduje intaktní sakrální míchu, především nucleus intermediolateralis. Na rozdíl od MSA zůstává nucleus intermediolateralis u PN ušetřen. U pacientů se suprasakrálním míšním postižením může být reflexní erekce zachována, psychogenní erekce je ale vážně postižena.¹⁸⁸ Za hlavní regulátor libida a erekce je považován hypothalamus, především mediální area preoptica a paraventrikulární jádro. Obě tyto oblasti získávají projekce dopaminergních neuronů substantia nigra. Patologické studie prokázaly přítomnost Lewyho patologie ve všech jádrech hypothalamu.¹⁸⁹ Na zřetelích modelech byla prokázána významná role D1/D2 receptorů hypothalamu na erekci.¹⁹⁰ Podobným mechanismem by pak mohla být vysvětlena apomorfínem (agonistní D1/D2 receptorů) indukovaná erekce u pacientů s PN.¹⁹¹

Terapie: V léčbě erektilní dysfunkce se ukázal účinný sildenafil (u pacientů s PN v dávce 50–100 mg asi hodinu před pohlavním stykem). V zahraničí se užívá i apomorfín sublingválně v dávce asi 2–4 mg, s erekcí dostavující se do 10–25 minut. V ČR t. č. není k dispozici vhodná léková forma pro tuto formu podání. Objevují se práce, že ke zmírnění sexuální dysfunkce dochází i při terapii levodopou. Toto ale zatím zůstává předmětem studia, jednoznačný postoj k této léčbě ve vztahu k sexuální dysfunkci zatím zaujat nebyl.^{188, 192}

PORUCHA TERMOREGULACE

Až dvě třetiny pacientů s PN popisují podle s termoregulací, a to jak ve smyslu sníženého, tak především zvýšeného pocení. Porucha termoregulace je v korelaci s tíží jiných autonomních příznaků a ve zvýšené intenzitě se objevuje v off stavu, nebo naopak ve fázi těžkých dyskinezí.¹⁹³

Fyziologie: Hlavní centrální strukturou zodpovědnou za termoregulaci je hypothalamus. Odtud jsou vysílány signály cestou sympatických nervových drah do nucleus intermediolateralis míchy, nemyelinizovanými C-vláknky do paraventrikulárních ganglií, a dále spolu s periferními nervy až k potním žlázám.

Patofyziologie: U pacientů s PN byla, mimo postižení mozku, nalezena Lewyho patologie i v nucleus intermediolateralis míchy¹⁹⁴ a snížení kožní autonomní inervace krevních cév, potních žláz a muscoli arrectores pilorum.¹⁹⁵

Distribuce anhidrotických oblastí u PN (měřená termoregulačním potním testem) je převážně diskrétní na akrech horních a dolních končetin (na rozdíl od multistyptómové atrofie, kde je anhidróza více difúzní) a s progresí onemocnění se tento vzorec výrazněji nemění. Tyto nálezy podporují spíše teorii postganglionárního postižení u PN.¹⁹⁶ Výsledky měření sympatické kožní odpovědi (při snímání odpovědi z dlaní horních končetin) vykazují také abnormní odpovědi a byla vyslovena hypotéza, že nadměrné pocení, které se vyskytuje hlavně v oblasti obličeje, hlavy a trupu, je kompenzaatorní při sníženém pocení na končetinách.¹⁹⁶

Terapie: Dosud chybí kontrolované studie hodnotící léčbu zvýšeného pocení a intolerance tepla.¹⁹⁷ K utlumení nadměrného pocení lze s opatrností nasadit anticholinergika, zkouší se také aplikace boruloxinu do oblastí zvýšeného pocení.¹⁹⁸ Ačkoliv objektivní potní testy neprokázaly změnu potivosti u pacientů na terapii kontinuálními infuzemi levodopy, pacienti často subjektivně zmírnění pocení popisují. Toto je vysvětlováno zmírněním motorických i non-motorických fluktuací, jelikož off stavy jsou charakterizovány zvýšenou potivostí.¹⁹⁷

PUPILOMOTORIKA

Pacienti s PN si často stěžují na poruchu vizu, diplopii či zrakové halucinace, aniž by základní oční vyšetření prokázalo patologii. Příčina těchto příznaků je komplexní. U některých lze za příčinu považovat poruchu pupilomotoriky, především u poruchy vizu u charakteru rozmazaného vidění, poruchy zaostrování, fotofobie.

Fyziologie: Sympatická dráha začíná v hypothalamu, sestupuje do ciliospinálního centra v míše (v úrovni C₈–Th₁), kde se přepojuje na preganglionární neurony. Tyto dále pokračují do ganglion cervicale superius a odtud do ciliárního tělesa a do m. dilatator pupillae. Sympatická dráha je dále ovlivňována vlny z kortikálních i subkortikálních oblastí (frontální kůra, limbický systém, hipokampus, amygdala, talamus). M. constrictor pupillae a m. ciliaris jsou inervovány parasympatickým, dráha vychází z nucleus Edinger-Westphali, pokračuje cestou n. oculomotorius a přepojuje se v ganglion ciliare, odtud vychází již vlastní vlákna inervující sval.¹⁹⁹ V nucleus Edinger-Westphali dochází k integraci ascendentních retikulárních a descendentních kortikálních drah.

Patofyziologie: Lewyho patologie byla zjištěna v centrálních oblastech zapojujících se do výše zmíněných sympatických i parasympatických drah. Farmakologické testy prokázaly také postganglionární postižení sympatickou i parasympatickou. U pacientů s PN jsou tedy postiženy jak centrální, tak periferní struktury uplatňující se v pupilomotorice.^{199, 200}

KARDIOVASKULÁRNÍ DYSFUNKCE

Ortostatická hypotenze

Nejvýraznějším projevem kardiovaskulární dysfunkce u pacientů s PN je ortostatická hypotenze (OH). Tato je definována jako pokles systolického krevního tlaku o 20 mmHg a/nebo 10 mmHg diastolického tlaku během tří minut po vertikalizaci. Je přítomna u 20–50 % pacientů s PN jako důsledek progresivního neurodegenerativního procesu.²⁰¹ Vyskytuje se nezávisle na terapii L-DOPA, nicméně L-DOPA může přimáknout dále zhoršovat.²⁰² Pokles krevního tlaku po vertikalizaci může zůstat klinicky asymptomatický, pokud systolický krevní tlak nepoklesne natolik, že kompenzační cerebrovaskulární autoregulace nedokáže udržet dostatečnou perfúzi mozku. Symptomatická OH se objeví, až pokud dojde k cerebrální hypoperfúzi. Toto se pak

projeví pocitem závratí, celkovou slabostí, rozostřeným viděním nebo až synkopou.¹⁶⁰ U pacientů s PN se vyskytuje jak asymptomatická, tak symptomatická OH, přičemž symptomatická OH je přítomna spíše v pokročilejších fázích onemocnění.¹⁶¹

Pazofoziologie: Ihned po postavení dochází vlivem gravitace k redistribuci krve a jejímu hromadění v dolních končetinách a v žilách splachnické oblasti. Tímto dojde k poklesu venózního krevního návratu k srdci, což má za následek snížení srdečního výdeje. Ve snaze zabránit poklesu krevního tlaku dojde ke snížení působení vagu na srdeční sval a současně zvýšení aktivity sympatického nervového systému se zvýšením vaskulárního tonu, srdeční frekvence a srdeční kontraktility, což vede ke stabilizaci krevního tlaku. Ortostatická hypotenze tedy může být způsobena nadměrným poklesem srdečního výdeje nebo nedostatečnou vazokonstriční aktivitou.¹⁶² Na rozvoji OH u pacientů s PN se podílí tři hlavní mechanismy: 1. Zrůta sympatických noradrenergických vláken z asocujících srdce. Sympatická denervace srdce byla prokázána scintigraficky (snížením vychytáváním meta-iodobenzylguanidinu - MIBG) i histopatologicky a vyskytuje se již v časných fázích onemocnění.^{163, 164} 2. Extrakardiální noradrenergická denervace. Tato je méně vyjádřená než zrůta sympatických vláken inervujících srdce. 3. Snížení baroreflexní odpovědi. Těžké narušení funkce parasympatické i sympatické komponenty baroreflexu je pro pacienty s PN typická ortostatickou hypotenzí charakteristická.

Postižením výše zmíněných systémů nedochází pouze k rozvoji ortostatické hypotenze, ale i postprandiální hypotenze, noční hypertenze, kolísavého krevního tlaku, nevykonnosti a ke snížené toleranci fyzické zátěže - viz dále.¹⁶⁵

Terapie: Ortostatickou hypotenzí můžeme ovlivnit postupy farmakologickými i nefarmakologickými. Z nefarmakologických postupů se doporučuje vyhnout se náhlé vertikalizaci aValsalvově manévru, používat kompresivní punčochy a kompresivní abdominální pásy, spát s elevovanou horní polovinou těla alespoň o 30 stupňů, vypít denně 2-2,5 l vody a pokud lze, udržovat příjem 8 g soli denně. Dále se doporučuje vyhnout jídlu s vyšším obsahem sacharidů, omezit konzumaci alkoholu, vyhnout se vysokým teplotám a náročnějšímu cvičení, kdy by mohlo dojít ke zvýšenému pocení, a tak dalšímu poklesu krevního tlaku.

Z farmakologických postupů jsou využívány dvě skupiny léků: 1. léky zvyšující objem krevní plazmy, tzv. plazmaexpandy, především fludrokortizon a desmopresin; 2. vazotaktivní léky, které vazokonstrikci snižují vaskulární objem, především midodrin, droxidopa, indometacin nebo subkutánně podávaný oktreotid (teno inhibuje splachnickou vazodilataci, a brání tak postprandiální hypotenzii). Farmakologickou léčbu ortostatické hypotenze je však třeba vést velmi opatrně, jelikož zvýšení krevního tlaku může vést k srdečnímu sethávání a periferním edémům, u vazokonstriktorů naopak hrozí noční hypertenze.¹⁶⁶

Noční hypertenze

Podle recentní studie až u 88 % pacientů s PN nedochází v noci k poklesu krevního tlaku, u 63 % pacientů je popisován naopak vzestup krevního tlaku (nad 125/80 mmHg). Vyskytuje se jak u pacientů s OH, tak i u pacientů bez OH, a to nezávisle na koexistující arteriální hypertenzi a terapií antihypertenziv.¹⁶⁷ **Terapie:** U pacientů s PN je doporučováno 24hodinové ambulantní monitorování krevního tlaku a při noční hypertenzi zvážit antihypertenzní terapii k prevenci orgánového poškození. Opakem je však třeba u současně koexistující ortostatické

hypotenze, kde může dojít k prohloubení hypotenze po vertikalizaci, a tak predisponovat k rozvoji synkop a cerebrální ischemizace.¹⁶⁸

Postprandiální hypotenze

Postprandiální hypotenze je definována jako pokles systolického krevního tlaku o 20 mmHg nebo pokles systolického tlaku pod 90 mmHg z původní hodnoty 100 mmHg během dvou hodin po jídle. Postprandiální pokles krevního tlaku závisí i na charakteru jídla, výraznější pokles tlaku je popisován u jídla bohatého na sacharidy a u teplé stravy (50 °C). Může se vyskytnout po koerémkování jídle, nejčastěji však po snídaní nebo obědě.¹⁶⁹

Terapie: Z nefarmakologických metod lze doporučit pití vody před jídlem (vypít 350-480 ml může zmírnit pokles tlaku až o 20 mmHg u pacientů s autonomním selháním), snížení množství sacharidů v jídle, jíst častěji menší porce či zůstat po jídle sedět nebo ležet. Po jídle lze doporučit i chůzi, efekt na tlak trvá ale jen po dobu chůze, pak je třeba opět zaujmout polohu vsedě nebo vleže. Z farmakologických postupů jsou zkoušeny kofein (60-200 mg před jídlem), inhibitory alfa-glukosidázy nebo oktreotid (analog somatostatinu); tyto postupy ale mohou být spojeny s výskytem nežádoucích účinků, jako jsou palpitace, bolesti břicha, flatulence, průjem.¹⁶⁹ Dále bychom se měli vyhnout diuretikům, která mohou hypotenzí prohlubovat.

Kolísání krevního tlaku

U pacientů s PN bylo zjištěno výrazné kolísání krevního tlaku, a to až o 100 mmHg systolického tlaku, ačkoliv průměrný krevní tlak nemusí být významně odlišný od kontrolní skupiny jedinců. Pacienti s PN neefektivně dosahují hodnot až nad 200 mmHg systoly, což může být významným rizikovým faktorem rozvoje cévní mozkové příhody, kardiovaskulárních onemocnění či hypertonického poškození jiných orgánů.¹⁷⁰

Možnosti detekce autonomních dysfunkcí u PN

K hodnocení přítomnosti a tíže autonomní dysfunkce lze využít dotazníků či laboratorních testů. Jejich využití v běžné klinické praxi je ale limitováno, jelikož většina dotazníků není dostupná v české verzi a velká část laboratorních testů vyžaduje speciální vybavení. I proto zůstávají autonomní poruchy u pacientů s PN často nedagnostikovány, a tak i neléčeny, což může mít závažný dopad na kvalitu života pacienta.

DOTAZNÍKY

Movement Disorder Society (MDS) poskytovala dostupné dotazníky zaměřené na různé typy autonomních poruch u pacientů s PN a jejich využitelnost v klinické praxi.^{171, 172} U vědky z nich ale zatím chybí jejich český překlad, a jsou tedy v našich podmínkách jen obtížně aplikovatelné. Dotazníky mohou být zaměřeny na konkrétní symptom, mohou být ale i globální, postihující autonomní příznaky obecně, někdy i spolu s dalšími non-motorickými příznaky. Z globálních škál byly hodnoceny jako doporučené SCOPA-AUT dotazník (Autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's Disease) a NMSQuest (Non-motor symptoms questionnaire). V české verzi je dostupný SCOPA-AUT dotazník.¹⁷³ Jeho vyplnění trvá asi 10 minut a může tak sloužit k rychlému screeningovému testování a včasnému záchytu autonomních poruch.

LABORATORNÍ TESTY

Testy sudomotorických funkcí

Nejčastěji jsou užívané 2 testy: QSART (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test) posuzuje funkční integritu postsynaptických sympatických sudomotorických axonů. Termoregulační potní test - TST (Thermoregulatory Sweat Test) testuje integritu termoregulačních sympatických drah z hypotalamu až k potní žláze, a vykazuje tedy patologii při narušení kterékoliv části této dráhy.

Testy kardiovaskulárních funkcí

Z kardiovaskulárních testů se využívá variabilita srdeční frekvence (VSF) k hodnocení kardiovagálních funkcí a spektrální analýza variability srdeční frekvence (SAVVF), která posuzuje nejen aktivitu parasympariku, ale i bilanci aktivit vagu a sympariku. Z dalších testů uvádíme Head-Up Tilt Test (HUT), kterým hodnotíme změnu krevního tlaku a tepové frekvence jako reakci na vertikalizaci. Používáme ho k diagnostice OH. K hodnocení adrenergických funkcí lze využít i stanovení noradrenalinu v krevní plazmě v klidu vleže a pak po vertikalizaci. Patologické hodnoty testu jsou zjišťovány u postgangliového postižení sympariku. Speciálním vyšetřením je kvantitativní hodnocení vychytávání radiofarmaka MIBG (Iodine 123 meta-iodobenzylguanidine), pomocí kterého lze posuzovat stav postgangliónních sympatických zakončení v srdci. Poslední dvě uvedené metody se uplatňují především v diferenciální diagnostice parkinsonských syndromů.^{44,45}

Prohlášení: autorka v souvislosti s tématem práce v posledních 12 měsících nespolečně pracovala s žádnou farmaceutickou firmou.

Literatura

1. BRAAK H, GHEBREMEDHIN E, RÖB U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*, 2004, 318, p. 121-134.
2. PARK A, STACY M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol*, 2009, 256, Suppl. 1, p. 293-298.
3. DALMA JA, KAUFMANN H. Autonomic disorders predicting Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2004, 20, Suppl. 1, S94-S98.
4. JAIN S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17, p. 77-83.
5. SULZER D, SURMEIER DJ. Neuronal vulnerability, pathogenesis, and Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2013, 28, p. 719-724.
6. CERSOSIMO MG, BENARROCH EE. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2012, 46, p. 1159-1164.
7. CERSOSIMO MG, BENARROCH EE. Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord*, 2008, 23, p. 1065-1075.
8. CERSOSIMO MG, BENARROCH EE. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2012, 46, p. 559-564.
9. PROULX M, COURVAL FP, WISEMAN MA, et al. Salivary production in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2005, 20, p. 104-107.
10. CERSOSIMO MG, TUMILASCI OR, RAJNA GB, et al. Hyposalivemia as an early manifestation of Parkinson disease. *Auton Neurosci*, 2009, 150, p. 150-151.
11. CERSOSIMO MG, RAJNA GB, CALANDRA CR, et al. Dry mouth: an overlooked autonomic symptom of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*, 2011, p. 103-112.
12. NÓBREGA AC, RODRIGUES B, TORRES AC, et al. Is drooling secondary to a swallowing disorder in patients with Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord*, 2008, 14, p. 243-245.
13. DEL TREDICI K, HAWKES CH, GHEBREMEDHIN E, et al. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 2010, 119, p. 703-715.
14. CHOU KL, EVATT M, HINSON V, et al. Salivome in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord*, 2007, 22, p. 2306-2313.
15. KALF JG, DE SWART BJ, BLOEM BR, et al. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18, p. 311-315.
16. MÜLLER J, WENNING GK, VERNY M, et al. Progression of dysarthria and

- dysphagia in postmortem confirmed parkinsonian disorders. *Arch Neurol*, 2001, 58, p. 259-264.
17. MATSUMOTO H, SENGOKU R, SAITO Y, et al. Sudden death in Parkinson's disease: A retrospective autopsy study. *J Neurol Sci*, 2014, 343, p. 149-152.
18. SUNG HY, KIM JS, LEE KS, et al. The prevalence and patterns of pharyngo-esophageal dysmotility in patients with early stage Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2010, 25, p. 2361-2368.
19. ČERNÝ M, KOTULEK M, CHROBOK V. FEES - flexibilní endoskopické vyšetření polykání. *Endoskopie*, 2011, 20, s. 70-75.
20. MELO A, MONTEIRO L. Swallowing improvement after levodopa treatment in idiopathic Parkinson's disease: lack of evidence. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19, p. 279-281.
21. MU L, SOBOTKA S, CHEN J, et al. Alpha-synuclein pathology and axonal degeneration of the peripheral motor nerves innervating pharyngeal muscles in Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2013, 72, p. 119-129.
22. VAN HOOREN MR, SAUJENS LW, VOSKUILEN S, et al. Treatment effects for dysphagia in Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20, p. 800-807.
23. TANAKA Y, KATO T, NISHIDA H, et al. Is there a delayed gastric emptying of patients with early-stage, untreated Parkinson's disease? An analysis using the 13C-acetate breath test. *J Neurol*, 2011, 258, p. 421-426.
24. MARRIMAN S, EMMANUEL AV, BURK DJ. Delayed gastric emptying in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2014, 29, p. 23-32.
25. MÜLLER T, ERDMANN C, BREMEN D, et al. Impact of gastric emptying on levodopa pharmacokinetics in Parkinson disease patients. *Clin Neuropharmacol*, 2006, 29, p. 61-67.
26. DOI H, SAKAKIBARA R, SATO M, et al. Plasma levodopa peak delay and impaired gastric emptying in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2012, 319, p. 86-89.
27. JOST WH. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2010, 15, p. 69-73.
28. PFEFFER RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17, p. 10-15.
29. ABBOT RD, ROSS GW, PETROVITCH H, et al. Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies. *Mov Disord*, 2007, 22, p. 1581-1586.
30. SAKAKIBARA R, SHINOTOH H, UCHIYAMA T, et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci*, 2001, 17, S27-31, p. 76-85.
31. GELPI E, NAVARRO-OTANO J, TOLOSA E, et al. Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Mov Disord*, 2014, 29, p. 1010-1018.
32. MALEK N, SWALLOW D, GROSSET KA, et al. Alpha-synuclein in peripheral tissues and body fluids as a biomarker for Parkinson's disease - a systematic review. *Acta Neurol Scand*, 2014, 130, p. 19-72.
33. CASSANI E, PRIVITERA G, PEZZOLI G, et al. Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2011, 57, p. 117-121.
34. PALIT S, LUNNISS PJ, SCOTT SM. The physiology of human defecation. *Gig Die Sci*, 2012, 57, p. 1445-1464.
35. MATHERS SE, KEMPSTER PA, LAW PJ, et al. Anal sphincter dysfunction in Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 1988, 45, p. 1061-1064.
36. EDWARDS LL, GUNGLEY EM, HARNED RK, et al. Defecatory function in Parkinson's disease: response to apomorphine. *Ann Neurol*, 1991, 31, p. 490-493.
37. BEACH TG, ADLER CH, SUE LL, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein neuropathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol*, 2010, 119, p. 689-702.
38. SAKAKIBARA R, ODAKA T, UCHIYAMA T, et al. Colonic transit time and rectal anal videomanometry in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74, p. 268-272.
39. SUNG HY, CHOI MG, KIM YI, et al. Anorectal manometric dysfunctions in newly diagnosed early-stage Parkinson's disease. *J Clin Neurol*, 2012, 8, p. 184-189.
40. TATENO F, SAKAKIBARA R, YOKOI Y, et al. Levodopa ameliorated anorectal constipation in de novo Parkinson's disease: The G1-GAT study. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17, p. 662-666.
41. SAKAKIBARA R, TATENO F, NAGAO T, et al. Bladder function of patients with Parkinson's disease. *Int J Urol*, 2014, 21, p. 639-646.
42. WINGE K, FOWLER CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord*, 2006, 21, p. 737-745.
43. SAKAKIBARA R, HATTORI T, UCHIYAMA T, et al. Videourethrodynamics and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 72, p. 600-606.
44. SAKAKIBARA R, KISHI M, OGAWA E, et al. Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2011, 2011, p. 904603.
45. GRATZKE C, AMIGUO J, CHITALEY K, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2010, 7(1 Pt 2), p. 445-475.
46. LANGSTON JW, FORNHO LS. The hypothalamus in Parkinson disease. *Ann Neurol*, 1978, 3, p. 129-133.
47. MELIS MR, ARGOLAS A. Central control of penile erection: a re-evaluation of



focus

the role of oxytocin and its interaction with dopamine and glutamic acid in male rats. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, 35, p. 939–955.

48. O'SULLIVAN, J.D., HUGHES, A.J. Apomorphine-induced penile erections in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 1998, 13, p. 536–539.

49. BRONNER, G., VODUSEK, D.G. Management of sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*, 2011, 4, p. 375–383.

50. SWINN, L., SCHRAG, A., VISWANATHAN, R., et al. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2003, 18, p. 1458–1463.

51. BRAAK, H., SASTRE, M., BOHL, J.R., et al. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I: Involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol*, 2007, 113, p. 429–439.

52. DABBY, R., DJALDETTI, R., SHAHMIROV, M., et al. Skin biopsy for assessment of autonomic denervation in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 2006, 113, p. 1869–1876.

53. LIPP, A., SANDRONI, P., AHLSSKOG, J.E., et al. Prospective differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease with and without autonomic failure. *Arch Neurol*, 2009, 66, p. 743–750.

54. SCHESTATSKY, P., VALLS SOLÉ, J., EHLERS, J.A., et al. Hypertidrosis in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2006, 21, p. 1744–1748.

55. ZESIEWICZ, T.A., SULLIVAN, K.L., ARNULF, I., et al. Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2010, 74, p. 934–937.

56. HOSTILE, G., JANKOVIC, J. Treatment of dysautonomia associated with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, Suppl. 1, S224–S232.

57. PURSIAINEN, V., LYYTINEN, J., PEKKONEN, E. Effect of duodenal levodopa infusion on blood pressure and sweating. *Acta Neurol Scand*, 2002, 106, e20–e24.

58. JAIN, S., SIEGLE, G.J., GU, C., et al. Autonomic insufficiency in pupillary and cardiovascular systems in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010, 15, p. 109–122.

59. HOBI, N., TAKAHORI, M., HIRAYAMA, M., et al. Pupillary supersensitivity and visual disturbance in Parkinson's disease. *Clin Auton Res*, 2008, 18, p. 20–27.

60. GOLDSTEIN, D.S. Dysautonomia in Parkinson's disease: neuroanatomical abnormalities. *Lancet Neurol*, 2003, 2, p. 669–676.

61. BOUHADDI, M., VUILLIER, F., FORTRAT, J.G., et al. Impaired cardiovascular autonomic control in newly and long-term treated patients with Parkinson's disease: involvement of L-DOPA therapy. *Auton Neurosci*, 2004, 105, p. 30–38.

62. ISAACSON, S.H., SKETTINI, J. Neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease: evaluation, management, and emerging role of droxidopa. *Vasc Health Risk Manag*, 2014, 10, p. 169–176.

63. HA, A.D., BROWN, C.H., YORK, M.K., et al. The prevalence of symptomatic orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17, p. 629–638.

64. FREEMAN, R., WIELING, W., AXELROD, F.B., et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*, 2011, 21, p. 69–72.

65. FULSHERO, H., FRIGERIO, R., BURNETT, M., et al. Cardiac sympathetic denervation correlates with clinical and pathologic stages of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2008, 23, p. 1089–1093.

66. ORINO, S., AMINO, T., ITOH, Y., et al. Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuropathol*, 2005, 109, p. 583–588.

67. JAIN, S., GOLDSTEIN, D.S. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiol Dis*, 2012, 46, p. 573–600.

68. SOMMER, S., ARAL-BECKER, B., JOST, W. Nodding in Parkinson's disease. *Parkinsonism Dis*, doi:10.4069/2015/097506. [pub 2015 Sep 18].

69. LUCIANO, G.L., BRENNAN, M.J., ROTHERBERG, M.B. Postprandial hypotension. *Am J Med*, 2010, 123, 281e1–6.

70. TSUKAMOTO, T., KITANO, Y., KUNO, S. Blood pressure fluctuation and hypertension in patients with Parkinson's disease. *Brain Behav*, 2013, 3, p. 710–714.

71. EYATT, M.L., CHAUDHURI, K.R., CHOU, K.L., et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: ataxia, dysphagia, and constipation – ataxia and noncommensurate by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2009, 24, p. 635–646.

72. BAYY-LE TRAO, A., AMARENCO, G., DUERR, S., et al. The Movement Disorders task force review of dysautonomia rating scales in Parkinson's disease with regard to symptoms of orthostatic hypotension. *Mov Disord*, 2010, 25, p. 1989–1993.

73. KAISEROVÁ, M., OPAVSKÝ, J., MAERTIN, J.J., et al. Česká verze Autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA-AUT) – dotazník k hodnocení příznaků a závažnosti příznaků autonomních dysfunkcí u pacientů s Parkinsonovou nemocí. *Česká Slov Neurol N*, 2014, 77/110, s. 96–98.

74. OPAVSKÝ, J. Autonomní nervový systém a diabetická autonomní neuropatie. *Praha: Galen*, 2007.

75. LOW, P.A., TOMALIA, V.A., PARK, K.J. Autonomic function tests: some clinical applications. *J Clin Neuro*, 2003, 8, p. 1–8.

e-mail: michal@katerova@gmail.cz

Česká verze Autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA-AUT) – dotazníku k hodnocení přítomnosti a závažnosti příznaků autonomních dysfunkcí u pacientů s Parkinsonovou nemocí

Czech Version of the Autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA-AUT) – Questionnaire to Assess the Presence and Severity of Autonomic Dysfunction in Patients with Parkinson's Disease

Souhrn

Poruchy autonomních nervových funkcí patří mezi časté non-motorické příznaky u pacientů trpících Parkinsonovou nemocí. Vzhledem k jejich výskytu již v časných fázích onemocnění a jejich výraznému dopadu na kvalitu života je třeba po nich začít včas cíleně pátrat. Ke zjištění přítomnosti jednotlivých symptomů se v klinické praxi osvědčuje užívání dotazníků. V českém prostředí ale zatím vhodný dotazník zaměřený na tuto oblast příznaků chybí. Cílem naší práce bylo vybrat (v souladu s doporučeními Movement Disorder Society) a přeložit vhodný dotazník hodnotící přítomnost autonomních dysfunkcí u pacientů s Parkinsonovou nemocí, který by bylo možno použít i v běžné klinické praxi.

Abstract

Autonomic nervous system dysfunctions are common non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease. It is important to search for these symptoms as they may be present even at early stages of the disease and may have a significant impact on the quality of life. Nevertheless, there is no valid and reliable questionnaire in Czech language to identify these symptoms. The aim of our research was to translate (according to the Movement Disorder Society recommendations) a questionnaire to assess the presence of autonomic dysfunction in the patients with Parkinson's disease.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

M. Kaiserová¹, J. Opavský², J. J. Maertín³, D. J. Gaul⁴, M. Bareš⁵, M. Balázš⁵, J. Roth⁶, P. Kaňovský¹

¹ Centrum pro diagnostiku a léčbu neurodegenerativních onemocnění, Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

² Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury UP v Olomouci

³ Katedra společenských věd v kineziologii, Fakulta tělesné kultury UP v Olomouci

⁴ Translation & Interpreting, Olomouc

⁵ I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

⁶ Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze



MUDr. Michaela Kaiserová
Neurologická klinika
LF UP a FN
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail:
michaela.kaiserova@email.cz

Přijato k recenzi: 27. 9. 2012

Přijato do tisku: 4. 10. 2013

Klíčová slova

Parkinsonova nemoc – autonomní dysfunkce – dotazník

Key words

Parkinson's disease – autonomic dysfunction – questionnaire

Úvod

Již James Parkinson si u svých pacientů všiml, že klasické motorické příznaky Parkinsonovy nemoci (PN) jsou doprovázeny také některými dalšími příznaky, které jsou dnes souhrnně nazývány non-motorické [1]. Mezi ty patří především poruchy spánku, neuropsychiatrické, autonomní a senzorické poruchy [2]. Vyskytují se až u 88 % pacientů s PN [3]. Často jsou přítomny již v časných fázích onemocnění a některé dokonce rozvoji vlastních motorických příznaků předcházejí [4–7].

Poruchy autonomních nervových funkcí patří mezi časté non-motorické příznaky. Jsou popisovány až u 80 % pacientů s PN [8,9] a představují závažný problém pro svůj výrazný negativní dopad na aktivity denního života [10,11]. Řadí se mezi ně především příznaky gastrointestinální, kardiovaskulární, urogenitální, pupilomotorické a termoregulační [12,13]. K hodnocení přítomnosti a tíže autonomních dysfunkcí byly vyvinuty různé laboratorní testovací metody, ty však často nejsou v klinické praxi běžně dostupné. Existuje i celá řada dotazníků zabývajících se touto problematikou [14,15], zatím ale žádný z nich není dostupný v české verzi. Nejspíše i proto zůstávají příznaky autonomní dysfunkce u pacientů s PN velmi často nezjištěny, a tak i nedostatečně léčeny. A to i přesto, že některé symptomy již terapeuticky ovlivnitelné jsou [16].

Movement Disorder Society (MDS) hodnotila dostupné dotazníky zaměřené na různé typy autonomních poruch u pacientů s PN a jejich využitelnost v klinické praxi [14,15]. Zatím však není k dispozici jejich český překlad, a jsou tedy v našich podmínkách jen obtížně aplikovatelné. Jedním z těchto dotazníků je i SCOPA-AUT (Autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's Disease). Ten je ve své původní anglické verzi považován za spolehlivý, validovaný, snadno vyplnitelný dotazník k hodnocení frekvence a tíže autonomních dysfunkcí u pacientů s PN [15]. Odhadovaná doba potřebná k jeho vyplnění je asi 10 min.

SCOPA-AUT dotazník obsahuje 23 položek, z nichž tři se týkají symptomů ortostatických, sedm gastrointestinálních, šest otázek je zaměřeno na mikční obtíže, čtyři na termoregulaci, jedna na poruchy pupilomotoriky a dvě otázky se týkají sexuálních funkcí. Prvních 21 otázek je společných pro obě pohlaví, poslední

dvě jsou pro muže označeny čísly 22 až 23a, zatímco pro ženy čísly 24 a 25. Pacient u jednotlivých odpovědí volí z možností „nikdy-občas-pravidelně-často“. Mimo posuzování přítomnosti příznaku je tedy do jisté míry hodnocena i závažnost symptomu.

Soubor a metodika

Při překladu dotazníku jsme postupovali v souladu s doporučeními Wilda et al [17]. Po získání oficiálního písemného svolení od majitele práv – autorů anglické verze [12] – byl proveden překlad originální verze SCOPA-AUT dotazníku nezávisle na sobě dvěma českými autory. Společný překlad byl poté zpětně přeložen do anglického jazyka dalšími dvěma autory, rodilými mluvčími. Eventuální nesoulad mezi takto získanými verzemi a originálním dotazníkem byl pak zohledněn a dotazník byl upraven do své finální české podoby (příloha 1). Potom byla dotazníkovou formou hodnocena srozumitelnost české verze (tzv. cognitive debriefing) v cílové skupině, tedy u pacientů trpících Parkinsonovou nemocí. V této fázi se do testování zapojila všechna tři extrapyramidová centra v České republice (Centrum pro diagnostiku a léčbu neurodegenerativních onemocnění FN Olomouc, Centrum pro abnormální pohyby a parkinsonismus Brno, Centrum extrapyramidových onemocnění při 1. LF UK a VFN v Praze). K samotnému dotazníku byl připojen doprovodný dopis, ve kterém byli pacienti instruováni ohledně správného vyplnění dotazníku a zhodnocení srozumitelnosti překladu, včetně zakreslení výsledku na vizuální analogovou škálu. Tato škála byla v rozmezí 0–100 %, kdy 0 % znamenalo, že text je zcela nesrozumitelný, a 100 %, že text je velmi dobře srozumitelný a že s jeho vyplněním neměl pacient žádné potíže. Takto byl dotazník předložen pacientům ze tří výše uvedených extrapyramidových center v České republice. Šlo o pacienty s PN v různých fázích onemocnění, avšak bez přítomnosti závažnějšího kognitivního deficitu. U pacientů, kteří z jakýchkoliv důvodů nemohli dotazník vyplnit vlastní rukou nebo u pacientů s mírným kognitivním deficitem, mohli pomoci při vyplňování pečovatelé.

Výsledky

Celkový počet pacientů, kteří anonymně vyplnili zmiňovaný dotazník, byl 135.

Všichni pacienti vyznačili pouze údaj na vizuální analogové škále a dále již neuvedli zásadnější připomínky, jež by měly vést k další úpravě překladu. 90,3 % pacientů hodnotilo srozumitelnost dotazníku v rozmezí 80–100 %, v rozmezí 90–100 % to bylo 82,2 % pacientů z celkového počtu zúčastněných. 50,3 % ohodnotilo srozumitelnost údajem 100 %.

Diskuze

Již mnohé studie prokázaly, že příznaky autonomních dysfunkcí různého rozsahu jsou u pacientů s PN poměrně časté. Můžeme se s nimi setkat již v časných fázích onemocnění a s progresí nemoci se jejich výskyt ještě dále zvyšuje [12]. Vzhledem k jejich výraznému dopadu na kvalitu života pacientů [10,11] je třeba po těchto příznacích členě pátrat už od počátečních fází onemocnění a včas zahájit jejich léčbu.

Dotazníky patří pro svou neinvazivitu, časovou nenáročnost a možnost postihnout širší spektrum příznaků k ideálním nástrojům pro hodnocení autonomních poruch. V anglickém jazyce je jich v dnešní době dostupná celá řada. Některé se zaměřují výhradně jen na určitou oblast, jiné se snaží postihnout oblast autonomních poruch globálně. Bohužel dosud není žádný z nich k dispozici i v českém jazyce. Naším cílem bylo vybrat a přeložit dotazník, který by postihl všechny hlavní oblasti autonomních dysfunkcí, jež se u pacientů s PN vyskytují, byl srozumitelný, snadno aplikovatelný, časově nenáročný, a mohl tak být použit k rychlému skriningovému vyšetření i v běžné neurologické praxi. V souladu s doporučeními MDS [14,15] jsme zvolili dotazník SCOPA-AUT, který je spolehlivý, časově nenáročný, validovaný, s širokým záběrem v oblasti autonomních dysfunkcí, speciálně vytvořený pro pacienty s Parkinsonovou nemocí. Mimo přítomnosti příznaku hodnotí do jisté míry i jeho závažnost volbou možností „nikdy-občas-pravidelně-často“.

Překlad dotazníku jsme provedli standardizovanou metodou dvojitého zpětného překladu s porovnáním. Domníváme se, že vznikla dobře srozumitelná a pro pacienty „friendly“ varianta dotazníku, jak nakonec reflektuje i anonymní hodnocení provedené ve všech třech českých extrapyramidových centrech, kdy převážná většina pacientů hod-

Příloha 1. Dotazník SCOPA-AUT.

S použitím tohoto dotazníku bychom rádi zjistili, do jaké míry jste měli v minulém měsíci poruchy některých tělesných funkcí, jako např. obtíže s močením nebo nadměrné pocení. Odpověď vyjádřete křížkem v políčku, které nejlépe vystihuje váš stav. Pokud budete chtít změnit odpověď, začerněte nesprávně a křížek zakreslete do správného políčka. Pokud jste v minulém měsíci užili nějaké léky v souvislosti s obtížemi, které jsou zmiňovány v dotazníku, udávejte, jaký byl Váš stav při užívání těchto léků. Tyto léky pak uveďte na poslední straně.

1. Měl/měla jste v minulém měsíci potíže s polykáním nebo jste se při jídle zakuckal/zakuckala?

Nikdy Občas Pravidelně Často

2. Kapaly Vám v minulém měsíci sliny z úst?

Nikdy Občas Pravidelně Často

3. Uvádzlo Vám někdy v minulém měsíci jídlo v krku?

Nikdy Občas Pravidelně Často

4. Měl/měla jste někdy v minulém měsíci pocit, že jste během jídla velmi rychle plný/plná?

Nikdy Občas Pravidelně Často

5. Měl/měla jste v minulém měsíci problém se zácpou? (Tj. stolice dvakrát nebo ještě méně často za týden.)

Nikdy Občas Pravidelně Často

6. Musel/musela jste v minulém měsíci silně tlačit na stolici?

Nikdy Občas Pravidelně Často

7. Měl/měla jste v minulém měsíci samovolný odchod stolice?

Nikdy Občas Pravidelně Často

Otázky 8 až 13 se týkají močení. Pokud používáte cévku (katétru), udělejte křížek v políčku „cévkování“.

8. Měl/měla jste v minulém měsíci potíže s udržením moči?

Nikdy Občas Pravidelně Často Cévkování

9. Měl/měla jste minulý měsíc samovolný únik moči (pomocil/pomočila jste se)?

Nikdy Občas Pravidelně Často Cévkování

10. Měl/měla jste v minulém měsíci po vymočení pocit, že se Váš močový měchýř úplně nevyprázdnil?

Nikdy Občas Pravidelně Často Cévkování

11. Byl v minulém měsíci proud moči při močení slabý?

Nikdy Občas Pravidelně Často Cévkování

12. Musel/musela jste v minulém měsíci močit znovu během 2 hod po předchozím vymočení?

Nikdy Občas Pravidelně Často Cévkování

13. Musel/musela jste v minulém měsíci močit v noci? (Probouzí Vás nucením na močení?)

Nikdy Občas Pravidelně Často Cévkování

14. Měl/měla jste v minulém měsíci po postavení pocit točení hlavy (závratě), nebo jste neviděl/neviděla ostře, nebo jste nebyl/nebyla schopna jasněho uvažování?

Nikdy Občas Pravidelně Často

15. Měl/měla jste v minulém měsíci po nějaké době stání pocit točení hlavy (závratě)?

Nikdy Občas Pravidelně Často

16. Omdlel/omdlela jste v posledních šesti měsících?

Nikdy Občas Pravidelně Často

17. Potil/potila jste se někdy v minulém měsíci nadměrně v průběhu dne?

Nikdy Občas Pravidelně Často

18. Potil/potila jste se někdy v minulém měsíci nadměrně v noci?

Nikdy Občas Pravidelně Často

19. Byly Vaše oči někdy v minulém měsíci přecitlivělé na jasné světlo?

Nikdy Občas Pravidelně Často

20. Jak často jste měl/měla v minulém měsíci potíže se snížením chladu?

Nikdy Občas Pravidelně Často

21. Jak často jste měl/měla v minulém měsíci potíže se snížením horka?

Nikdy Občas Pravidelně Často

Následující otázky se týkají pohlavního života. Ačkoliv je to intimní oblast, chceme Vás požádat o odpovědi i na tyto otázky. U otázek na pohlavní aktivitu se uvažují všechny formy pohlavního kontaktu s partnerem (partnerkou) nebo masturbace. K odpovědím zde byla přidána možnost navíc („nelze zvolit žádnou z možností“), pro případ, že jste v minulém měsíci neměli žádné pohlavní aktivity. Otázky 22 a 23 jsou určeny pro muže, otázky 24 a 25 pro ženy.

Následující tři otázky jsou určeny pouze pro muže

22. Měl jste v minulém měsíci poruchy potence? (Tj. chybění nebo neschopnost udržení erekce.)

Nikdy Občas Pravidelně Často Nelze zvolit žádnou z možností

23. Jak často jste nebyl schopen v minulém měsíci ejakulovat?

Nikdy Občas Pravidelně Často Nelze zvolit žádnou z možností

23a) Užil jste v minulém měsíci lék/léky na potíže s erekcí? (Pokud ano, jaký lék?)

Ne Ano

Pokračujte otázkou číslo 26

Následující dvě otázky jsou určeny pouze pro ženy

24. Byla v minulém měsíci Vaše pochva příliš suchá při pohlavní aktivitě?

Nikdy Občas Pravidelně Často Nelze zvolit žádnou z možností

25. Měla jste v minulém měsíci potíže s dosažením orgasmu?

Nikdy Občas Pravidelně Často Nelze zvolit žádnou z možností

Následující otázky jsou pro všechny vyšetřované

Niže uvedené otázky se týkají užívání léků – jak léků na lékařský předpis, tak i léků volně prodejných. Pokud lék užíváte, uveďte jeho název.

26. Užíval (užívala) jste v minulém měsíci léky na:

a) zácpu?

Ne Ano

b) potíže s močením?

Ne Ano

c) krevní tlak?

Ne Ano

d) jiné příznaky?

Ne Ano (kromě příznaků vztahujících se k Parkinsonově nemoci)

notila srozumitelnost dotazníku v rozmezí 90–100 % a více než polovina údajem 100 %. Absence výraznější variability hodnocení by mohla být způsobena základním kritériem, kterým byla diagnóza Parkinsonovy nemoci bez přítomnosti závažnějšího kognitivního deficitu. Je pochopitelně otázka, zda bude dotazník v budoucnu použitelný i pro pacienty trpící kognitivním deficitem nebo demencí. Ale to je problém společný pro všechny subjektivní škály používané při hodnocení příznaků nejen Parkinsonovy nemoci, jakož i jiných neurodegenerativních onemocnění. Možná je vhodné zde poznamenat, že ve většině případů instrukce k vyplnění takovýchto dotazníků umožňují využití pomoci člena rodiny nebo pečovatele.

Věříme, že česká verze SCOPA-AUT dotazníku se pro svou časovou nenáročnost a poměrně široký záchyt příznaků stane vítaným pomocníkem v každodenní neurologické praxi a napomůže tak k časnějšímu záchytu a léčbě autonomních dysfunkcí u pacientů s PN.

Literatura

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely and Jones 1817.
2. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5(3): 235–245.
3. Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16(3): 507–510.
4. Gaig C, Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? *Mov Disord* 2009; 24 (Suppl 2): S656–S664.
5. Simuni T, Sethi K. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008; 64 (Suppl 2): S65–S80.
6. Farnikova K, Krobot A, Kanovsky P. Musculoskeletal problems as an initial manifestation of Parkinson's disease: a retrospective study. *J Neurol Sci* 2012; 319(1–2): 102–104.
7. Müller B, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Skeie GO, Tysnes OB; Parkwest Study Group. Autonomic and sensory symptoms and signs in incident, untreated Parkinson's disease: frequent but mild. *Mov Disord* 2011; 26(1): 65–72.
8. Jost WH. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2003; 250 (Suppl 1): I28–I30.
9. Awerbuch GI, Sandyk R. Autonomic functions in the early stages of Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 1994; 74(1–4): 9–16.
10. Berríos GE, Campbell C, Politynska BE. Autonomic failure, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Br J Psychiatry* 1995; 166(6): 789–792.
11. Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res* 2005; 15(2): 76–82.
12. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord* 2004; 19(11): 1306–1312.
13. Takahashi A. Autonomic nervous system disorders in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1991; 31 (Suppl 1): 41–47.
14. Evtatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, Cubo E, Hinson V, Kompoti K et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation – critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24(5): 635–646.
15. Pavy-Le Traon A, Amarenco G, Duerr S, Kaufmann H, Lahrmann H, Shaftman SR et al. The Movement Disorders task force review of dysautonomia rating scales in Parkinson's disease with regard to symptoms of orthostatic hypotension. *Mov Disord* 2011; 26(11): 1985–1992.
16. Task force of Movement Disorder Society. Drugs to treat autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17 (Suppl 4): S103–S111.
17. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A et al; ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health* 2005; 8(2): 94–104.

Cerebrospinal fluid levels of chromogranin A in the treatment-naïve early stage Parkinson's disease: a pilot study

Michaela Kaiserová · Hana Příkladová Vranová ·
David Stejskal · Kateřina Menšíková ·
Petr Kaňovský

Received: 3 October 2012 / Accepted: 29 March 2013 / Published online: 16 April 2013
© Springer-Verlag Wien 2013

Abstract Chromogranin A (CgA) levels in cerebrospinal fluid (CSF) have been reported to be significantly reduced in the later stages of Parkinson's disease (PD). There are only limited data regarding its levels in the early stages, so its significance as a potential biomarker in the diagnosis of PD cannot be established. The aim of our study was to establish the level of CgA in a cohort of treatment-naïve patients with early stage PD. Ten patients (4 males, 6 females) and 10 gender- and age-matched controls were examined for CgA levels in the CSF. Control subjects were patients with low-back pain or tension-type headache. The mean CSF CgA level in PD patients was 74.8 (41.9–123.8) µg/l; in the control group it was 143.9 (116–181.3) µg/l. Statistical analysis showed a difference at the significance level $P \leq 0.05$. Our pilot study shows that CSF CgA levels are reduced in the early stages of PD. CgA could therefore be a potential biomarker helpful in the diagnosis of PD.

Keywords Chromogranin A · Cerebrospinal fluid · Early stage · Parkinson's disease

Introduction

Chromogranin A (CgA), a member of the chromogranin–secretogranin family, was first isolated from bovine adrenal medulla in 1965 (Banks and Helle 1965). CgA was characterized as an acidic soluble protein, stored, and co-released from vesicles together with catecholamine hormones. Since then this protein has been found in the human body throughout both the periphery (endocrine and neuroendocrine secretory cells and peripheral nervous system) and the central nervous system (Taupenot et al. 2003). In recent years, CgA has been extensively studied and is now used, e.g., as a biomarker of neuroendocrine tumors (Conlon 2010; Taupenot et al. 2003; O'Connor et al. 2000). CgA probably plays a role in patients with essential hypertension, cardiovascular disease, and metabolic syndromes (Loh et al. 2012; Kim and Loh 2005; Mahapatra et al. 2005; Takiyuddin et al. 1995). In some neurological diseases [e.g., Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Pick's disease] CgA is considered to be a peptide that plays a role in the pathogenesis of these conditions and is therefore studied as their potential biomarker (Bartolomucci et al. 2010; Miller et al. 1996). Still, there have been only few small studies reporting the levels of cerebrospinal fluid (CSF) CgA in patients with Parkinson's disease (PD). The aim of the presented study was to establish the levels of CSF CgA in newly diagnosed treatment-naïve patients with PD to discover whether this protein can be helpful in the diagnosis of PD even in the early stages of the disease.

Methods

The study protocol including CSF examination was approved by the Ethics Committee of Palacky University in

M. Kaiserová (✉) · H. P. Vranová · K. Menšíková ·
P. Kaňovský
Department of Neurology, Faculty of Medicine and Dentistry,
Palacky University and University Hospital, IP. Pavlova 6,
77520 Olomouc, Czech Republic
e-mail: michaela.kaiserova@email.cz

D. Stejskal
Department of Biochemistry, Faculty of Medicine and Dentistry,
Palacky University and University Hospital, Olomouc, Czech
Republic

Olomouc. All patients gave their informed consent prior to the invasive procedures.

Laboratory analysis and CSF sampling technique

The CSF samples were obtained by lumbar puncture performed under the usual sterile conditions, with the subjects seated and the needle inserted between lumbar vertebrae L4/L5. During each puncture, a total of 10 ml of CSF was collected in a sterile test tube. Subsequently, the CSF was morphologically assessed and centrifuged (10 min at 1,100g and 4 °C). Each sample was frozen to -15 °C and the concentration of CgA was measured with the Biorobot DSX analyzer (Dynex, USA) in all subjects in the series within 10 weeks of freezing. The duration of storage was the same for PD patients and for control subjects.

Chromogranin A

We evaluated a sandwich ELISA for the quantitative determination CgA in human plasma and CSF (Biovendor, Brno, Czech Republic). To validate the reliability of the assay, we tested the precision and the accuracy of the assay. To analyze the spiking recovery, human plasma and CSF samples from three subjects were spiked with increasing amounts of recombinant protein and assayed. The mean recovery was 99.8 %. Moreover, we tested human plasma and CSF samples from another three subjects for dilution linearity. The mean recovery was 101 %. The intra-assay coefficient of variation (CV) was <6 % and inter-assay CV was always <12 %.

We used a recombinant CgA provided by Biovendor as the standard.

Statistical analysis

SPSS statistical software, version 15 (SPSS Inc., Chicago, USA) was used to analyze the data. Fisher's exact test was used to examine differences in categorical parameters (gender). Due to the small sample size, differences in quantitative parameters (age, blood pressure, CgA, CSF total protein, CSF white blood cells, CSF red blood cells, serum creatinine) were analyzed by the Mann-Whitney *U* test. Tests were performed at a significance level of 0.05.

Results

Subjects

Ten patients (6 male, 4 female, mean age 54.5 years, SD = 8.8) in the early stages of PD were examined during a short hospital stay. The diagnosis of PD was established

on the basis of the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria (UK-PDBB, Gibb and Lees 1988). The mean disease duration was 2.3 years (SD 2.0) (calculated from the time when the first motor symptoms occurred). All subjects were dopa-naïve and none had received treatment with any other anti-Parkinsonian drugs. One patient had been treated for arterial hypertension, three patients were on thyroxine substitution for hypothyroidism, and the remaining six patients had no comorbidity. The Hoehn and Yahr score of all patients was 1 (Table 1). Three patients had tremor-dominant type of PD, the others were patients with predominant rigidity and akinesia. None of the patients had postural instability or cognitive impairment.

Controls

The control group consisted of ten age- and gender-matched patients who underwent CSF examination due to low-back pain or tension-type headache. Two subjects had a history of arterial hypertension treated with antihypertensive drugs (Table 2).

Group comparisons

Lumbar CSF CgA levels were significantly lower in the patients with PD than in the controls (74.8 µg/l vs. 143.9; $P = 0.005$). Between the two groups, there were no statistically significant differences in age (54.5 vs. 58.5 years; $P = 0.289$), gender (3M/7F vs. 3M/7F; $P = 1.000$) or resting blood pressure (BP) (mean systolic BP 125.0 vs. 123.0, $P = 0.752$; mean diastolic BP 80 vs. 80, $P = 0.611$) (Table 3).

There were no statistically significant differences in CSF total protein (0.375 vs. 0.375 g/l; $P = 0.596$), CSF white blood cells (1.15 vs. 2.15 · 10⁶/l; $P = 0.068$), CSF red blood cells (0.0 vs. 0.0 · 10⁶/l; $P = 0.889$), or serum creatinine (79.0 vs. 69.0; $P = 0.226$).

Correlations

Spearman's correlation did not show a significant association between CSF CgA level and disease duration (correlation coefficient $r = 0.006$).

Discussion

Chromogranin A is spread throughout the human body in both the central nervous system and the periphery. CSF CgA is thought to originate from the central nervous system, rather than from the periphery (Blennow et al. 1995; O'Connor et al. 1993). Based on this assumption, CgA has been studied in several neurological and psychiatric

Table 1 Parkinson's disease patients

Patient	Gender	Age	Disease duration (years)	Hoehn and Yahr	CSF CgA ($\mu\text{g/l}$)	Plasma CgA ($\mu\text{g/l}$)	Serum creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	Resting blood pressure (mm Hg)	CSF total protein (g/l)	CSF red blood cells ($0.10^6/\text{l}$)	CSF white blood cells ($0.10^6/\text{l}$)	Comorbidities
1	F	48	1	1	39.99	43.99	66	140/85	0.6	23.0	0.6	0
2	F	65	4	1	66.94	<20	89	135/80	0.41	0	2.0	Hypothyroidism
3	M	56	3	1	38.97	<20	64	120/90	0.41	0	2.0	0
4	F	44	1	1	42.6	30	70	130/90	0.24	0	0.3	0
5	F	60	5	1	82.72	<20	64	110/80	0.26	0.3	0.3	0
6	F	54	1	1	121.24	<20	92	130/80	0.34	0	1.3	0
7	M	41	1	1	167.01	<20	87	110/70	0.43	11.3	1.0	0
8	F	43	0.5	1	89.29	<20	72	115/70	0.21	0	0.6	Hypothyroidism
9	M	65	0.5	1	61.57	<20	86	130/80	0.46	0	3.3	Arterial hypertension
10	F	55	4	1	131.56	<20	86	120/70	0.24	0	2.0	Hypothyroidism

diseases, both in CSF and in brain tissue (Willis et al. 2011; Yasuhara et al. 1994). CgA immunoreactivity in the central nervous system of healthy subjects has a widespread distribution (Weiler et al. 1990; Yasuhara et al. 1994) consistent with the distribution previously described in animal models (Somogyi et al. 1984). In patients with Alzheimer's disease and Pick's disease, CgA was found in increased amount in dystrophic neurites in senile plaques and in Pick bodies using post-mortem immunohistochemistry (Weiler et al. 1990). Confocal microscopy of motor neurons revealed that superoxide dismutase 1 (SOD 1)—immunopositive intracellular aggregates in patients with ALS also contained CgA (SOD 1 mutations cause motor neuron degeneration). The co-occurrence of these proteins may suggest their functional interaction (Willis et al. 2011; Schrott-Fischer et al. 2009). CgA immunoreactivity is also present in Lewy bodies in the brains of patients with PD (Yasuhara et al. 1994). It is not clear whether these elevated CgA levels in diseased neurons are a consequence of an increased synthesis or decreased secretion.

Our pilot study shows that the CSF CgA level is decreased in relatively young patients in the early stage PD (the reason for this relatively young age was the aim to have otherwise healthy patients with PD to avoid influence of concomitant diseases or drug intake on both the CSF and plasma CgA levels). Similar results were published by O'Connor et al. (1993) who examined CSF CgA levels in late-stage PD patients. Although it was published 19 years ago, there is still no clear explanation for these results.

Under normal conditions, synaptic and secretory vesicles containing CgA are formed in the neuronal perikarya and transported to the axon terminals. The presence of CgA in Lewy bodies may support the hypothesis that the formation of Lewy bodies is related to a chronic disturbance of anterograde axoplasmic transport (Nishimura et al. 1994). This functional impairment of still preserved neurons may then cause a reduced amount of dense-core vesicles in the synapse, which can result in decreased CSF levels of CgA. Decreased CSF CgA level could thus be a consequence of the ongoing neurodegenerative process.

Furthermore, volumetric studies have shown that there is already significant brain atrophy (subcortical and multifocal cortical) in the early stages of PD (Tinaz et al. 2011). This loss of neurons could result in a reduced amount of synapses containing dense-core vesicles contributing to the decreased levels of CSF CgA.

The ongoing neurodegenerative process and brain atrophy, which becomes more pronounced with the progression of PD, may suggest that CgA may also become a potential marker of disease progression. No correlation between the CSF CgA levels and disease progression in our study is probably caused by the error of small numbers while comparing patients in similar stage of the disease.

Table 2 Controls

Control	Gender	Age	CSF CgA ($\mu\text{g/l}$)	Plasma CgA ($\mu\text{g/l}$)	Serum creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	Resting blood pressure (mm Hg)	CSF total protein (g/l)	CSF red blood cells ($0.10^6/\text{l}$)	CSF white blood cells ($0.10^7/\text{l}$)	Concomitant medication
1	F	45	199.95	<20	76	110/80	0.25	0	2.6	0
2	F	68	172.56	<20	68	110/60	0.37	5	7.4	Pregabalin
3	F	62	189.08	<20	53	140/80	0.24	0	0.6	Betahistine
4	M	44	178.75	<20	81	120/60	0.26	0	2.0	Akorvastatin
5	F	70	112.31	24.1	66	130/70	0.46	0	2.3	Levodihydroxine losartan
6	F	45	130.22	<20	53	125/80	0.49	1.0	1.6	0
7	F	56	140.12	<20	70	120/80	0.32	0	1	Losartan gabapentin
8	M	45	110.28	<20	78	120/90	0.49	1	5.6	0
9	F	69	147.58	49.7	56	140/90	0.38	0	2.3	0
10	M	61	117.24	<20	100	140/80	0.45	0	1.6	0

Table 3 Summary statistics

Parameter	Parkinson's disease	Controls	<i>P</i>
<i>N</i>	10	10	
Gender (M/F)	3/7	3/7	1.000
Age (years)	54.5 (43.8–61.3)	58.5 (45.0–68.3)	0.289
Disease duration (years)	2.3 (0.9–4.3)	–	
Hoehn and Yahr	1.0	–	
CSF CgA ($\mu\text{g/l}$)	74.8 (41.9–123.8)	143.9 (116.0–181.3)	0.005
Resting systolic BP (mmHg)	125 (114–131)	123 (113–140)	0.752
Resting diastolic BP (mmHg)	80 (70–86)	80 (63–88)	0.611
CSF total protein (g/l)	0.375 (0.24–0.44)	0.375 (0.26–0.47)	0.596
CSF white blood cells ($0.10^6/\text{l}$)	1.15 (0.5–2.0)	2.15 (1.5–3.4)	0.068
CSF red blood cells ($0.10^7/\text{l}$)	0.0 (0.0–3.1)	0.0 (0.0–1.0)	0.889
Serum creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	79.0 (66–88)	69.0 (55–79)	0.226

Quantitative parameters were expressed as median (25th percentile, 75th percentile)
N number of patients, *M/F* male/female, *BP* blood pressure

Our results seem to be in contradiction with the results of Eder et al. (1998). His study group reported an increased CSF CgA/secretogranin II ratio compared to control subjects (their patients were recruited from two different centers). But considering the absolute CSF CgA levels, a significant increase was found only in patients from one study site. The other study site showed CgA levels comparable to the control group (or even lower). It also should be taken into account that Eder et al. studied a small number of patients in different clinical stages of the disease (Hoehn-Yahr I–V) and that the samples were analyzed at two different laboratories. In contrast, we tried to study as homogeneous group of patients as possible: Our patients were all newly diagnosed, treatment naïve; the Hoehn-Yahr score of all patients was I and most of them had no other comorbidity. Nevertheless, more studies on larger numbers of patients

will be needed to confirm our results. Larger numbers of patients will also be needed to provide ROC curves.

O'Connor et al. (1993) previously showed that CgA levels in plasma are in correlation with renal functions and BP. In our study, this correlation has not been calculated. One reason was the fact that we deliberately tried to include patients with normal renal functions and patients without severe arterial hypertension. There were only three patients suffering from arterial hypertension (1 with PD and 2 from the control group), which is a low number to get statistically significant results. The second, and probably more fundamental, reason was that the lower limit of quantification (LLOQ) for serum CgA in our laboratory is 20 $\mu\text{g/l}$. Most patients had serum CgA levels below the quantification limit (BQL), which made it impossible to perform any statistical analysis.

In this study, we investigated only patients with PD. Further studies focused on other neurodegenerative diseases (MSA, PSP, AD) will be needed to determine whether CSF CgA may also become a biomarker in differential diagnosis of these disorders.

Conclusion

Although the levels of CSF CgA in PD patients have not attracted a lot of interest so far, this protein may have a great potential in clarifying the pathogenesis of various neurodegenerative diseases and may also become a biomarker of these conditions. Our study shows that CSF CgA level is lower in patients with newly diagnosed PD. This could reflect the pathology of the large dense-core vesicles, which is present already in the early stage of the disease due to the impaired axonal transport as a result of the ongoing neurodegenerative process. We hypothesize that, especially in the later stages of PD, slowly progressive brain atrophy also contributes to decreased CSF CgA levels. If so, CgA may also be a useful biomarker of the disease progression. But as mentioned above, there are only few studies dealing with this matter, and further studies including larger numbers of patients will be needed.

Acknowledgments This study was supported by the grant projects IGA MZ CR NT-12221, IGA UP LF_2012_005 and IGA UP LF_2013_024.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

- Banks P, Helle K (1965) The release of protein from the stimulated adrenal medulla. *Biochem J* 97(3):40C–41C
- Bartolomucci A, Pasinetti GM, Salton SR (2010) Granins as disease-biomarkers: translational potential for psychiatric and neurological disorders. *Neuroscience* 170(1):289–297
- Blennow K, Davidsson P, Wallin A, Ekman R (1995) Chromogranin A in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for synaptic degeneration in Alzheimer's disease? *Dementia* 6(6):306–311
- Conlon JM (2010) Granin-derived peptides as diagnostic and prognostic markers for endocrine tumors. *Regul Pept* 165(1): 5–11
- Eder U, Leitner B, Kirchmair R, Pohl P, Johst KA, Smith AD, Mally J, Benzer A, Riederer P, Reichmann H, Saria A, Winkler H (1998) Levels and proteolytic processing of chromogranin A and B and secretogranin II in cerebrospinal fluid in neurological diseases. *J Neural Transm* 105(1):39–51
- Gibb WR, Lees AJ (1988) The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51(6):745–752
- Kim T, Loh YP (2005) Chromogranin A: a surprising link between granule biogenesis and hypertension. *J Clin Invest* 115(7): 1711–1713
- Loh YP, Cheng Y, Mahata SK, Corti A, Tota B (2012) Chromogranin A and derived peptides in health and disease. *J Mol Neurosci* 3
- Mahapatra NR, O'Connor DT, Vaingankar SM, Hikim AP, Mahata M, Ray S, Saito E, Wu H, Gu Y, Dalton N, Kennedy BP, Ziegler MG, Ross J, Mahata SK (2005) Hypertension from targeted ablation of chromogranin A can be rescued by the human ortholog. *J Clin Invest* 115(7):1942–1952
- Miller C, Kirchmair R, Troger J, Saria A, Fleischhacker WW, Fischer-Colbrie R, Benzer A, Winkler H (1996) CSF of neuroleptic-naïve first-episode schizophrenic patients: levels of biogenic amines, substance P, and peptides derived from chromogranin A (GE-25) and secretogranin II (secretoneurin). *Biol Psychiatry* 39(11):911–918
- Nishimura M, Tomimoto H, Suenaga T, Nakamura S, Namba Y, Ikeda K, Akiguchi I, Kimura J (1994) Synaptophysin and chromogranin A immunoreactivities of Lewy bodies in Parkinson's disease brains. *Brain Res* 634(2):339–344
- O'Connor DT, Cervenka JH, Stone RA, Parmer RJ, Franco-Bourland RE, Madrazo I, Langlais PJ (1993) Chromogranin A immunoreactivity in human cerebrospinal fluid: properties, relationship to noradrenergic neuronal activity, and variation in neurologic disease. *Neuroscience* 56(4):999–1007
- O'Connor DT, Mahata SK, Taupenot L, Mahata M, Livsey Taylor CV, Kailasam MT, Ziegler MG, Parmer RJ (2000) Chromogranin A in human disease. *Adv Exp Med Biol* 482:377–388
- Schrott-Fischer A, Bitsche M, Humpel C, Walcher C, Maier H, Jellinger KA, Rabl W, Glueckert R, Marksteiner J (2009) Chromogranin peptides in amyotrophic lateral sclerosis. *Regul Pept* 152(1–3):13–21
- Somogyi P, Hodgson AJ, DePotter RW, Fischer-Colbrie R, Schober M, Winkler H, Chubb IW (1984) Chromogranin immunoreactivity in the central nervous system. Immunohistochemical characterization, distribution and relationship to catecholamine and enkephalin pathways. *Brain Res* 320(2–3):193–230
- Takiyuddin MA, Parmer RJ, Kailasam MT, Cervenka JH, Kennedy B, Ziegler MG, Lin MC, Li J, Grim CE, Wright FA et al (1995) Chromogranin A in human hypertension. Influence of heredity. *Hypertension* 26(1):213–220
- Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT (2003) The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med* 348(12):1134–1149
- Tinaz S, Courtney MG, Stern CE (2011) Focal cortical and subcortical atrophy in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 26(3):436–441
- Weiler R, Lassmann H, Fischer P, Jellinger KA, Winkler H (1990) A high ratio of chromogranin A to synaptin/synaptophysin is a common feature of brains in Alzheimer and Pick disease. *FEBS Lett* 263(2):337–339
- Willis M, Leitner J, Jellinger KA, Marksteiner J (2011) Chromogranin peptides in brain diseases. *J Neural Transm* 118(5):727–735
- Yasuhara O, Kawamata T, Aimi Y, McGeer EG, McGeer PL (1994) Expression of chromogranin A in lesions in the central nervous system from patients with neurological diseases. *Neurosci Lett* 170(1):13–16

Orthostatic hypotension is associated with decreased cerebrospinal fluid levels of chromogranin A in early stage of Parkinson's disease

Michaela Kaiserova¹, Hana Prikrylova Vranova¹, Jan Galuszka², David Stejskal³, Katerina Mensikova¹, Jana Zapletalova⁴, Jan Mares¹, Petr Kanovsky¹

¹ Department of Neurology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital, Olomouc, Czech Republic

² Department of Internal Medicine I - Cardiology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital, Olomouc, Czech Republic

³ Department of Laboratory Medicine and Department of Medicine, Central Moravian Hospital County Inc., Prostějov, Czech Republic

⁴ Department of Medical Biophysics, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital, Olomouc, Czech Republic

Corresponding author:

Michaela Kaiserová, M.D.

Department of Neurology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital

I.P. Pavlova 6

77520 Olomouc, Czech Republic

E-mail: michaela.kaiserova@email.cz

Tel: +420 588 443 402

Fax: +420 585 844 201

Abstract

An association between the CSF chromogranin A (CgA) and orthostatic blood pressure changes was investigated in twenty patients in the early stage of Parkinson's disease (PD). There was a positive correlation between the CSF CgA and diastolic blood pressure change, when CSF CgA levels were lower in patients with orthostatic hypotension (OH). Decreased CSF CgA may be useful in predicting OH in the early stage of PD.

Keywords: Parkinson's disease, chromogranin A, cerebrospinal fluid, orthostatic hypotension

Introduction

Orthostatic hypotension (OH) occurs in 30-40 % patients with Parkinson's disease (PD) as part of the disease process and is probably caused by a combination of three determinants – cardiac denervation, extracardiac noradrenergic denervation and arterial baroreflex failure [1]. Symptomatic OH tends to occur in older PD patients with advanced Hoehn & Yahr stage and longer duration of PD symptoms [2].

Chromogranin A (CgA) is characterized as an acidic soluble protein, stored, and co-released from vesicles together with catecholamine hormones. CgA immunoreactivity is present in many parts of the brainstem [3]. We hypothesised that in PD, the loss of adrenergic cells may be associated with decreased CSF CgA levels and is clinically associated with decreased sympathoexcitatory responses resulting in symptoms of orthostatic intolerance. The aims of this study were 1) to broaden the spectrum of results of our pilot study [4] and 2) subsequently test the abovementioned hypothesis by correlating CSF CgA with blood pressure changes during upright position on a tilt table.

Materials and methods

The study protocol, including the CSF examination, was approved by the Ethics Committee of Palacky University in Olomouc. All patients gave their informed consent prior to the invasive procedures.

Laboratory analysis and CSF sampling technique:

The CSF samples were obtained by lumbar puncture, with the subjects seated. During each puncture, a total of 10 ml of CSF was collected in a sterile test tube. Subsequently, the CSF was morphologically assessed and centrifuged (10 min at 1.100g and 4°C). Each sample was frozen to -15 °C and the concentration of CgA was measured with the Biorobot DSX analyzer (Dynex, USA) in all subjects in the series within 10 weeks of freezing. The duration of storage was the same for PD patients and for control subjects.

Chromogranin A

We evaluated a sandwich ELISA for the quantitative determination CgA in human plasma and CSF (Biovendor, Brno, Czech Republic). To validate the reliability of the assay, we tested the precision and the accuracy of the assay. To analyze the spiking recovery, human plasma and CSF samples from three subjects were spiked with increasing amounts of recombinant protein and assayed. The mean recovery was 99.8%. We also tested human plasma and CSF samples from another three subjects for dilution linearity. The mean recovery was 101%. The intra-assay coefficient of variation (CV) was 6% and inter-assay CV was always 12%. We used a recombinant CgA provided by Biovendor as the standard.

Head-up tilt test (HUT):

Prior to testing, the patient was placed in the supine position for at least 20 minutes, involving equilibration period, and baseline blood pressure and heart rate data were assessed. The table was then tilted up to 60 degrees and blood pressure and heart rate were recorded every 5 minutes for total time of 45 minutes. No provocative agent was used during testing. Data from the supine rest position and 5 minutes after tilt were used for statistical analysis.

Statistical analysis:

SPSS statistical software, version 15 (SPSS Inc., Chicago, USA), was used to analyze the data. Differences in quantitative parameters (age, resting blood pressure, correlation between CSF CgA in patients and controls, CSF CgA in patients with and without OH) were analyzed using the Mann–Whitney U test. Tests were performed at a significance level of 0.05. The chi-squared test was used to evaluate gender differences. Pearson’s correlation analysis was used to evaluate the correlation between 1) CSF CgA level and the systolic blood pressure change, 2) CSF CgA level and diastolic blood pressure change. Correlation was performed at a significance level of 0.01 (2-tailed). Spearman’s correlation was used to evaluate CFS CgA level and heart rate change.

Results

Subjects:

Twenty patients (8 male, 12 female) in the early stage of PD were examined. The diagnosis of PD was established on the basis of the UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria (UK-PDBB) [5]. The mean disease duration was 2.4 years (SD 2.3) (calculated from the time the first motor symptoms occurred).

All patients were L-DOPA-naïve. None of the patients had received drugs for arterial hypertension. Three patients were on thyroxine substitution for hypothyroidism, the remaining seventeen patients had no comorbidity. All subjects had a Hoehn and Yahr score of 1. None of the patients had postural instability, cognitive impairment or urinary problems. None of the patients had cerebellar ataxia. In all patients polyneuropathy was excluded by standard electromyography.

Patients with OH involved in the study, have been followed in our hospital for 3-4.5 years to eliminate the probability of other causes of neurodegenerative parkinsonism, especially multiple system atrophy.

Controls:

The control group consisted of twenty age- and gender-matched patients who underwent CSF examination due to low back pain or tension-type headache. Five subjects had a history of arterial hypertension treated with antihypertensive drugs. Resting blood pressure was taken with the subjects seated.

Group comparisons:

Lumbar CSF CgA levels were significantly lower in the patients with PD than in the controls (median 86.0 vs. 141.0, $P = 0.001$).

Between the two groups (patients vs. controls), there were no statistically significant differences in age (mean 57.4 vs. 57.5 years; $P = 0.903$), gender (8 male/12 female vs. 9 male/11 female; $P = 0.749$) or resting blood pressure (BP) (mean systolic BP 123.3 vs. 128.2; $P = 0.165$; mean diastolic blood pressure 77.8 vs. 78.0; $P = 0.708$).

Correlations:

Correlation analysis showed a significantly positive correlation between CSF CgA level and diastolic blood pressure change (Pearson correlation 0.717; Sig (2-tailed) 0.0004) (Figure 1). Lower CSF CgA level correlates with diastolic blood pressure fall and higher CSF CgA level correlates with diastolic blood pressure increase after 5 minutes in a tilted position on a tilt table.

There was no statistically significant association between CSF CgA level and systolic blood pressure change (Pearson correlation 0.382; Sig (2-tailed) 0.096) (Figure 2) and between CSF CgA level and heart rate change (Spearman correlation $r = -0.004$; $P = 0.987$) (Figure 3).

The Mann-Whitney U test showed significantly lower levels of CSF CgA in patients with OH compared to patients without OH (median 52 vs. 121.6; $P = 0.002$) (Table 1).

Discussion

The principal findings of this study are the following: 1) The CSF CgA level in the early stage of PD is decreased; 2) The CSF CgA level correlates with diastolic blood pressure change in early PD patients during the upright position on a tilt table; 3) Patients with OH have significantly lower levels of CSF CgA compared to patients without OH.

In our previous pilot study, we have found decreased CSF CgA levels already in the early stage of PD, suggesting this is a consequence of the ongoing neurodegenerative process [4]. In this study, we found similar results in a substantially larger group of patients and controls. In the future, CSF CgA level may become one of the biomarkers of PD. However, our study was only performed on patients with PD and further studies will be needed to determine whether CSF CgA would be beneficial as a biomarker even in the differential diagnosis of atypical parkinsonian syndromes.

We hypothesised that decreased CSF CgA levels in PD may reflect the loss of brainstem catecholaminergic neurons in the early stages of the disease, when the neurodegenerative process still involves predominantly brainstem structures; this may be then associated with impaired sympathetic reflex functions. To test this hypothesis we correlated CSF CgA levels with blood pressure change after 5 minutes in a tilt position on a tilt table. The diastolic blood pressure change in the upright position showed a significantly positive correlation with the CSF CgA level. A lower CgA level correlated with the fall of the diastolic BP, higher levels with an increase of diastolic BP. This may be explained by the need for a certain amount of preserved central catecholaminergic neurons to maintain the blood pressure in upright position.

Six patients (33%) in our study had OH according to its definition; and only one subject (patient No.1) had subjective symptoms of orthostatic intolerance [6]. This proportion of patients with OH in the early stage of PD is consistent with other published studies [7]. Patients with OH had a clear tendency to have lower CSF CgA than those without OH. This may reflect more extensive loss of adrenergic neurons in patients with OH. This hypothesis could also be supported by the data of Goldstein et al. [8], who found decreased CSF levels of dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) and dihydroxyphenylglycol (DHPG), both catecholamine metabolites, even in the early stage of PD. When comparing PD to pure autonomic failure (PAF), lower DHPG was found in PAF indicating that greater loss of

noradrenergic neurons results in orthostatic hypotension from sympathetic noradrenergic denervation.

There was no association between CSF CgA level and either systolic blood pressure change or heart rate change. This may be explained by the presence of peripheral cardiac sympathetic denervation already in the early stage of PD [9]. This makes it then impossible to evaluate the impact of the loss of central sympathetic neurons on cardiac functions by using HUT as a testing method.

In conclusion, the present study may help to clarify the mechanism of orthostatic dysregulation in PD. Decreased CSF CgA level may be useful in predicting OH in the early stage of PD. This would be helpful for physicians to recognize early symptoms of orthostatic intolerance and start adequate treatment leading to an improvement in the quality of life of patients suffering from PD.

Acknowledgments This study was supported by the grant projects IGA MZ CR NT-12221, IGA_LF_2014_018 and Institutional Support MZ CR RVO FNOL-2015.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflicts of interest.

Table 1: Summary statistics. Quantitative parameters (except disease duration) were expressed as median (25th percentile, 75th percentile), N number of patients, M/F male/female, BP blood pressure, CSF cerebrospinal fluid

Parameter	Parkinson's disease	Controls	P
N	20	20	
Gender (M/F)	8/12	9/11	0.749
Age (years)	57.4	57.5	0.903
Mean disease duration (years)	2.4	-	
Hoehn and Yahr	1.0	-	
CSF CgA ($\mu\text{g/l}$)	86	141	0.001
Resting systolic BP (mmHg)	123.3	128.2	0.165
Resting diastolic BP (mmHg)	77.8	78.0	0.708
Systolic BP after 5 minutes of tilt testing (mmHg)	115.0	-	
Diastolic BP after 5 minutes of tilt testing (mmHg)	76.5	-	

Figures:

Figure 1: Correlation between CSF CgA level and diastolic blood pressure change. Pearson correlation $r = 0.717$; $P = 0.0004$.

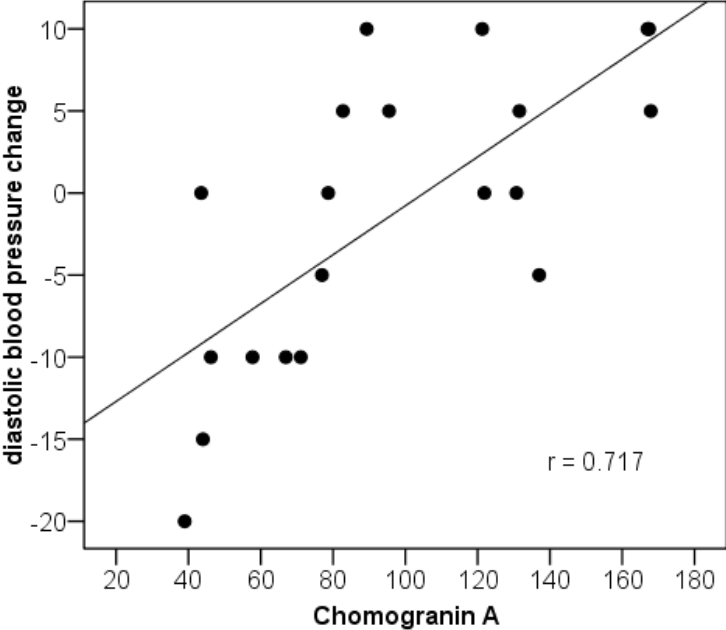


Figure 2: Correlation between CSF CgA level and systolic blood pressure change. Pearson correlation $r = 0.382$; $P = 0.096$.

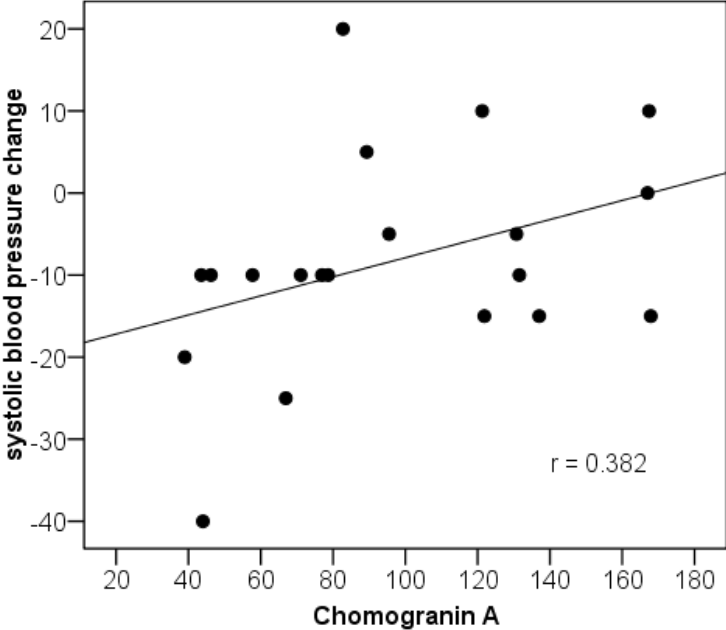
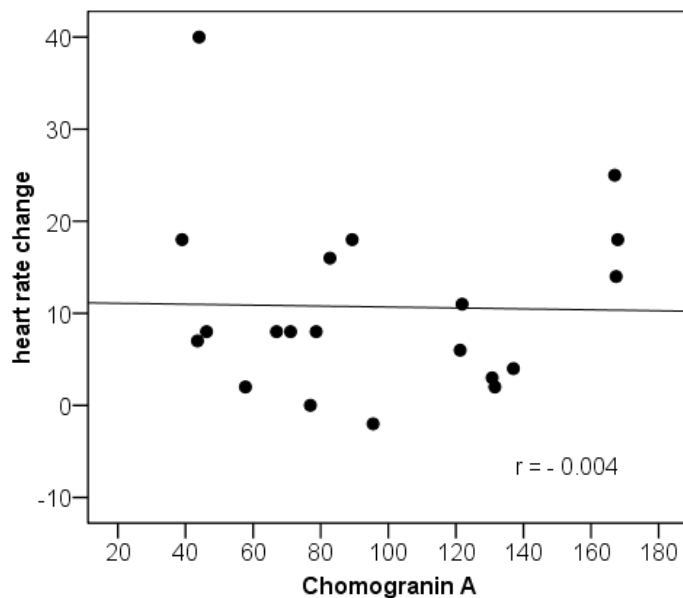


Figure 3: Correlation between CSF CgA and heart rate change. Spearman correlation $r = -0.004$; $P = 0.987$.



References:

- [1] Jain S, Goldstein DS (2012) Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiol Dis* 46:572-80
- [2] Ha AD, Brown CH, York MK, Jankovic J (2011) The prevalence of symptomatic orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 17:625-8
- [3] Kato A, Kammen-Jolly K, Fischer-Colbie R, Humpel C, Schrott-Fischer A, Marksteiner J (2000) Co-distribution patterns of chromogranin B-like immunoreactivity with chromogranin A and secretoneurin within the human brainstem. *Brain Res* 852:444-52
- [4] Kaiserová M, Vranová HP, Stejskal D, Menšíková K, Kaňovský P (2013) Cerebrospinal fluid levels of chromogranin A in the treatment-naïve early stage Parkinson's disease: a pilot study. *J Neural Transm* 120:1559-63
- [5] Gibb WR, Lees AJ (1988) The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:745-52

[6] Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, Cheshire WP, Chelimsky T, Cortelli P, Gibbons CH, Goldstein DS, Hainsworth R, Hilz MJ, Jacob G, Kaufmann H, Jordan J, Lipsitz LA, Levine BD, Low PA, Mathias C, Raj SR, Robertson D, Sandroni P, Schatz I, Schondorff R, Stewart JM, van Dijk JG (2011) Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Clin Auton Res 21:69-72

[7] Goldstein DS (2006) Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. Clin Auton Res 16:46-54

[8] Goldstein DS, Holmes C, Sharabi Y (2012) Cerebrospinal fluid biomarkers of central catecholamine deficiency in Parkinson's disease and other synucleinopathies. Brain 135:1900-13.

[9] Orimo S, Takahashi A, Uchihara T, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K, Takahashi H (2007) Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease. Brain Pathol 17:24-30



CAR Editorial Office (em@editorialmanager.com)

Clinical Autonomic Research: Editorial Decision

29. 5. 2015, 16:30:29

Komu: michaela.kaiserova@email.cz

RE: AUTR-D-15-00010R2, Orthostatic hypotension is associated with decreased cerebrospinal fluid levels of chromogranin A in early stage of Parkinson's disease by Michaela Kaiserova, M.D.; Hana Prikrylova Vranova, M.D., Ph.D.; Jan Galuszka, M.D., Ph.D.; David Stejskal, M.D., PhD, prof., MBA, EurChem; Katerina Mensikova, M.D., Ph.D.; Jana Zapletalova, Mgr, Ph.D.; Jan Mareš, M.D., PhD, prof; Petr Kanovsky, M.D., PhD, prof.

Dear Mrs. Kaiserova,

I am pleased to inform you that your paper has been accepted for publication in Clinical Autonomic Research.

Your article has been sent to production, so from now on, you will hear directly from our publisher, who will email you the URL link to access your e-proof online. To avoid delay, correct the page proofs within 48 hours of receiving them and return them to the publishing office (Janet.Shenaz@springer.com).

From now on, if you have any problems please contact our publisher directly at: Janet.Shenaz@springer.com.

Congratulations and thank you for your fine contribution to CAR.

Sincerely,

Dr. David S. Goldstein
Associate Editor
Clinical Autonomic Research