



**Pre-motorické a non-motorické příznaky Parkinsonovy nemoci a  
jejich diagnostika**

**Disertační práce**

**Obor Neurologie**

**MUDr. Kateřina Menšíková – Farníková**

**Olomouc 2013**

## **Autorské prohlášení**

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

V Olomouci dne 27. 3. 2013

MUDr. Kateřina Menšíková

## **Poděkování**

Děkuji všem svým kolegům a spolupracovníkům, kteří se podíleli na výzkumu non-motorických aspektů Parkinsonovy nemoci. Děkuji také svému školiteli, Prof. MUDr. Petrovi Kaňovskému, CSc.

MUDr. Kateřina Menšíková

## Obsah

### 1. Obecná část

1.1 Úvod .....	8
1.1.1 James Parkinson a jeho doba.....	9
1.1.2 Parkinsonova nemoc v 21. století .....	16
1.2 Diagnostická kritéria Parkinsonovy nemoci .....	21
1.3 Hodnotící škály pro Parkinsonovu nemoc .....	26
1.3.1 Škály pro hodnocení motorických projevů Parkinsonovy nemoci.....	27
1.3.1.1 Hoehnové a Yahrova škála .....	27
1.3.1.2 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) a Movement Disorder Society Revision of the UPDRS (MDS-UPDRS) .....	28
1.3.1.3 Škály k hodnocení dyskines u Parkinsonovy nemoci .....	30
1.3.1.3.1 AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) .....	30
1.3.1.3.2 Rush Dyskinesia Rating Scale .....	30
1.3.1.3.3 PDYS – 26 (Parkinson's Disease Dyskinesia Scale) .....	30
1.3.1.3.4 UDiRS (Unified Dyskinesia Rating Scale) .....	30
1.3.1.4 Škály k hodnocení motorických fluktuací.....	31
1.3.1.4.1 Wearing – Off Questionnaire (WOQ – 19) .....	31
1.3.1.4.2 Wearing – Off Questionnaire (WOQ – 9).....	32
1.3.1.4.3 Hauserův deník Parkinsonovy nemoci.....	32
1.3.1.4.4 CAPSIT – PD ON-OFF diary .....	32
1.3.2 Škály k hodnocení non-motorických projevů Parkinsonovy nemoci .....	33
1.3.2.1 Škály k hodnocení apatie .....	33
1.3.2.2 Škály k hodnocení kognitivních poruch.....	33
1.3.2.3 Škály k hodnocení autonomích dysfunkcí .....	33
1.3.2.4 Škály k hodnocení únavy .....	34
1.3.2.5 Škály k hodnocení psychotických projevů .....	34
1.3.2.6 Škály k hodnocení deprese .....	34

1.3.2.7 Škály k hodnocení poruch spánku .....	34
1.3.2.8 Škály k hodnocení bolesti .....	35
1.3.2.9 Škály k hodnocení poruch kontroly impulsů .....	35
1.3.2.10 Škály k hodnocení kvality života .....	35
1.4 Motorické příznaky Parkinsonovy nemoci .....	36
1.4.1 Motorické příznaky počátečního stadia Parkinsonovy nemoci .....	36
1.4.1.1 Třes .....	36
1.4.1.2 Bradykinesa .....	37
1.4.1.3 Rigidita .....	38
1.4.1.4 Posturální nestabilita .....	38
1.4.2 Motorické příznaky pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci .....	39
1.5 Pre-motorické a non-motorické příznaky Parkinsonovy nemoci .....	40
1.5.1 Pre-motorické příznaky počátečního stadia Parkinsonovy nemoci .....	41
1.5.1.1 Snížení čichu .....	41
1.5.1.2 Poruchy chování v REM spánku .....	42
1.5.1.3 Nadměrná denní spavost .....	42
1.5.1.4 Autonomní dysfunkce .....	43
1.5.1.4.1 Obstipace .....	43
1.5.1.4.2 Ortostatická hypotenze a další kardiovaskulární abnormality .....	44
1.5.1.4.3 Urogenitální problémy .....	45
1.5.1.4.4 Nadměrné pocení .....	45
1.5.1.5 Deprese a anxieta .....	46
1.5.1.6 Poruchy zrakových funkcí.....	46
1.5.2 Non-motorické příznaky pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci .....	47
1.5.2.1 Kognitivní deficit .....	47
1.5.2.2 Psychotické projevy .....	48
1.5.2.3 Poruchy kontroly impulsů .....	48
1.5.2.4 Dopaminový dysregulační syndrom (Leesův syndrom) .....	51
1.5.2.5 Bolest u Parkinsonovy nemoci .....	53

## **2. Speciální část**

2.1 Úvod - non-motorické příznaky Parkinsonovy nemoci v doménách kognitivně-behaviorální a somatosenzitivní .....	56
2.2 Srovnání osobnostních charakteristik u pacientů trpících Parkinsonovou nemocí s a bez poruchy kontroly impulzů a u zdravých dobrovolníků .....	57
2.3 Muskuloskeletální problémy jako iniciální manifestace Parkinsonovy choroby: retrospektivní studie .....	85

<b>3. Diskuse</b> .....	95
-------------------------	----

<b>4. Závěr</b> .....	100
-----------------------	-----

## **5. Souhrn**

5.1 Souhrn český .....	101
5.2 Summary .....	105

## **6. Seznam použité literatury**

### **7. Seznam publikací**

7.1. Práce související s dizertační prací.....	127
7.1.1 Původní vědecké publikace uveřejněné v recenzovaných vědeckých časopisech s IF .....	127
7.1.2 Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech .....	127
7.1.3 Publikovaná abstrakta .....	127
7.1.4 Seznam přednášek/posterů přednesených na veřejných odborných fórech .....	129
7.2. Ostatní publikace .....	131
7.2.1 Původní vědecké publikace uveřejněné v recenzovaných vědeckých časopisech s IF .....	131
7.2.2 Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v časopisech s IF .....	131
7.2.3 Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech .....	132
7.2.4 Publikovaná abstrakta .....	132

7.2.5 Seznam přednášek/posterů přednesených na veřejných odborných fórech .....	134
<b>8. Přílohy .....</b>	<b>137</b>

## **1. Obecná část**

### **1.1 Úvod**

Tématem postgraduálního studia byla problematika non-motorických projevů Parkinsonovy nemoci. Vzhledem k tomu, že jde o oblast velmi rozsáhlou, je speciální část dizertační práce zaměřena především na kognitivně-behaviorální a somatosenzitivní domény.

Úvod práce je věnován historii Parkinsonovy nemoci a jejích symptomů, která sahá dlouho do minulosti před popisem a pojmenováním tohoto onemocnění; v kontrastu s tím je uvedeno, jak je Parkinsonova nemoc vnímána v 21. století. V další části obecného úvodu jsou popsány jednotlivé motorické a non-motorické příznaky časného a pokročilého stadia onemocnění, jejich diagnostika, předpokládané morfologické substráty a možné patofyziologické mechanismy.

Ve speciální části jsou prezentovány výsledky samotného výzkumu. První část se zabývá behaviorálními poruchami u Parkinsonovy nemoci, konkrétně poruchami kontroly impulsů a dopaminovým dysregulačním syndromem, a jejich korelacemi s osobnostními charakteristikami pacientů, délkou trvání onemocnění a dopaminergní léčbou. V druhé části, zaměřené na somatosenzitivní projevy, je uvedeno hodnocení výskytu muskuloskeletálních potíží jako možných iniciálních symptomů Parkinsonovy nemoci.

Behaviorální poruchy a muskuloskeletální bolesti, stejně jako řada dalších non-motorických symptomů, významně ovlivňují kvalitu života pacientů i socio-ekonomický aspekt léčby Parkinsonovy nemoci. Poruchy chování mohou mít navíc potenciálně devastující psychosociální důsledky. Cílem předkládané dizertační práce byla snaha o zjištění, zda a jak jsou tyto poruchy diagnostikovány a vůbec diagnostikovatelné, a zda by zvýšení diagnostického úsilí mohlo následně vést k lepší léčitelnosti non-motorických příznaků již v počátečním období jejich manifestace.



### 1.1.1 James Parkinson a jeho doba

Parkinsonova nemoc, termín zavedený Jeanem-Martinem Charcotem, je nepochybně jedním z velkých neurologických témat. Důvodů může být mnoho. Jedním z nepochybných důvodů je role prvního poznaného, modelového neurotransmitterového onemocnění, u kterého se díky Arvidu Carlsonovi podařilo odhalit jeho neurochemickou podstatu a díky Birkmayerovi, Hornykiewiczovi a Sacksovi podařilo najít způsob jeho substituční (když už ne kauzální) terapie. Dobrým důvodem ale může být ne snad přímo romantická, každopádně však interesantní historie popisu nemoci, který – ve své klasické podobě – pochází z Londýna doby krále Jiřího III., Williama Pitta mladšího, Josepha Williama Turnera, lorda Byrona, admirála Nelsona nebo lorda Wellingtona. Toho Londýna, jehož atmosféru na svých neodolatelných vedutách zachytil a uchoval Antonio Canal, řečený Canaletto, rodem Benátčan, duchem Londýňan.

Nicméně, z medicínsko-historických studií je jasné, že popis nemoci, nazývané původně „paralysis agitans“, je mnohem starší než onen nejčastěji uváděný, a zveřejněný v díle „An Essay on the Shaking Palsy“, vydaném Jamesem Parkinsonem v londýnském nakladatelství Sherwood, Neely and Jones v roce 1817 (Parkinson 1817). Jako obvykle v medicínské historii (celkem pochopitelně k vzácnosti a vlastně unitaritě zdrojů, zřejmě důsledku požáru alexandrijské knihovny) pocházejí tyto údaje ze zachovaných hebrejských pramenů, egyptských papyrů, starých indických textů, arabských překladů antických textů a starých evropských klášterních letopisů. Při pozorném čtení nacházíme nepochybné zmínky o lidech, postižených parkinsonismem ve všech těchto pramenech. Patrně nejstarší z těchto pramenů (alespoň podle ústní tradice) je Starý zákon, kde zmínky o stavu, podobném parkinsonskému, lze najít v knize Kazatel (Kazatel 12: 3), v doslovném kralickém překladu: „Strážcové domu se tehdy rozechvějí, udatní mužové se přikrčí...“. Druhá někdy uváděná zmínka o třesu v další části Starého zákona, knize Jób (Jób 34: 19), je už příliš spekulativní a odraz parkinsonského syndromu v ní příliš nevidíme: „Uprostřed noci náhle umírají, i mocní zachvějí se a musí pryč“ (Garcia Ruiz 1996). Poněkud přesvědčivější popisy než Starý zákon obsahují ajúrvédské texty (celkem pochochopitelně, na rozdíl od Bible byl jejich primární význam medicínský). V knize Caraka Samhita, která vznikla kolem roku 1000 př.n.l., lze najít popis nemoci, kterou kniha nazývá Kampavata: postižený se obtížně pohybuje, upřednostňuje samotu, je spavý a má zíravý pohled. Přesvědčivější než tento popis je údaj o úspěšné léčbě této nemoci pomocí výtažku z rostliny *Mucuna pruriens*, jejíž pozitivní efekt na parkinsonské příznaky nedávno potvrdil Andrew Lees se svým týmem (Manyan 1990, Katzenschlager et al.

2004). Zmínky o třesu jsou v takzvané Akkadské diagnostické příručce z Mezopotámie, vzniklé rovněž kolem roku 1000 př.n.l. Třes, podobný parkinsonskému, je zde poměrně podrobně popsán, rovněž je zde zmínka o subjektivně pociťované nejistotě, patrně posturální instabilitě (Raudino 2012). Poznámky o parkinsonismu v egyptských papyrech z přibližně stejné doby uvádí Gerald Stern (Stern 1989.) Antické prameny jsou podezřívány z popisu parkinsonismu, kterým údajně trpěl král Nestor v Iliadě, ale tento popis není nikterak přesvědčivý (Raudino 2012). Lukášovo evangelium Nového zákona (Lukáš 13: 10) obsahuje zmínku o ženě, která trpěla dlouhodobou nemocí, při které nebyla schopna zaujmout vzpřímený postoj: „V sobotu pak učil v jedné synagoze. A hle, byla tam žena postižená už osmnácte let duchem nemoci, byla sehnutá tak, že se vůbec nemohla narovnat. Když ji Ježíš uviděl, zavolal ji k sobě: „Ženo, tvá nemoc je pryč“, řekl jí. Vložil na ni ruce a ona se hned narovнала a oslavovala Boha“. Efekt srovnatelný se subkutánní injekcí apomorfínu....

Zmínky o parkinsonismu nacházejí ve starých záznamech čínští badatelé, ale ani tato svědectví nejsou přesvědčivá s výjimkou pozdních popisů Zhang Ziheových (kolem roku 1200 n.l.), který uvádí tři hlavní příznaky parkinsonismu, třes, ztuhlost a hypomimii, a zmiňuje rovněž progresivní charakter nemoci (Zhang et al. 2006). Středověká západní a středovýchodní medicínská literatura nepochybně mnohokrát zmiňuje existenci třesu. Galénovi je dokonce připisována první diferenciaci mezi třesem klidovým a intenčním. Zmínky o tremoru jsou nacházeny ve spisech řeckých i římských (Hippokrates se však o třesu nikde nezmiňuje). Z arabských autorů zmínili třes Al-Rhazi a Averroes, nikoliv však Avicenna. Podobně tomu je ve spisech tureckých, které však pochopitelně z arabské literatury vycházely. Vždy však šlo o pouhý popis třesu, aniž byl jakkoliv chápán jako projev choroby připomínající Parkinsonovu (Raudino 2012). A tak patrně se poprvé v západní a středovýchodní literatuře objevuje zmínka o společné manifestaci určité nemoci tremorem a poruchou pohybu až na začátku renesance, a to u Leonarda da Vinciho, který příznaky nazval „tremami“ a „paralytici“ (Calne et al. 1989). V pozdějších stoletích jsou v lékařských spisech zmínky o pacientech s třesem a dalšími doprovázejícími příznaky přítomny častěji, ale typickou triádu či tetradu parkinsonismu nepopsal tehdy patrně nikdo. Ani Shakespeare, ač v jeho dramatech mnozí popisy projevů parkinsonismu nacházeli (Stien 2005). Jak dokazuje ve svém eseji z roku 1989 Gerald Stern, James Parkinson ale patrně o výše uvedených zdrojích neměl ani potuchy (pokud ano, asi by je citoval, což neučinil). Cituje však jiné zdroje: Francisca de le Boë (Sylvia), lékaře ze 17. století, který psal o třesu, Boissiera de Sauvages, který patrně popisoval festinaci a klidový třes, Hieronyma Davida Gaubia, taktéž

popisujícího festinaci, a Guilielma Junckera, který zmiňoval různé druhy třesu (Stern 1989). Takže i po podrobné analýze zdokumentovaných starověkých, středověkých i novověkých pramenů je patrné, že byl zjevně James Parkinson první, kdo si všiml oné typické kombinace příznaků, která je dnes nazývána parkinsonským syndromem. Některé prameny zmiňují jeho inspiraci Johnem Hunterem, jehož kazuistickou přednášku, která popisovala pacienta s třesem a ztuhlostí, Parkinson údajně navštívil. Někdy je Parkinson přímo nazýván Hunterovým žákem z doby prvních let existence Royal College of Surgeons (Currier 1996). Podstatné ovšem pak bylo, v co, díky svému pozorovatelskému talentu, tuto inspiraci přetvořil – v první ucelený popis nemoci, která dnes nese jeho jméno.

James Parkinson pocházel z lékařské rodiny, jeho otec byl praktickým lékařem a lékárníkem. James Parkinson v průběhu svého poměrně dlouhého života prakticky nikdy neopustil Shoreditch a Hackney, severovýchodní část Londýna, kde se narodil, byl pokřtěn, biřmován, oženil se, žil i zemřel. „Prakticky“ však proto, že část života přece jen strávil mimo Londýn, a to v Edinburghu, v průběhu několika krátkodobých politických útěků z Londýna, z dosahu královské administrativy.

Narodil se v roce 1755 v otcově domě na Hoxton Square, číslo popisné 1. Dům v jihozápadní frontě náměstí již nestojí, byl stržen v průběhu dvacátého století po škodách, které utrpěl v průběhu „blitzu“, bombardování Londýna Luftwaffe za bitvy o Británii v roce 1940. Proluka byla dlouhá léta provizorně využívána, a až o hodně později zde byla vybudována galerie a později v Hackney velmi populární restaurace s galerií „Hoxton Square Bar & Kitchen“. I jinak je Hoxton Square dnes zajímavé místo, kde sídlí mj. galerie „The Cube“, centrála Saatchi&Saatchi, a kde svou první restauraci otevřel Jamie Oliver, donedávna zde v jednom z domů měla zkušebnu portugalská punková kapela „The Parkinsons“. James Parkinson byl pokřtěn ve farním kostele svatého Leonharda ve Shoreditch a prožil dětství a mládí v okolí rodného místa (Williams 2007). Po absolutoriu grammar school se rozhodoval o dalším studiu. Sám toužil studovat mineralogii, botaniku a paleontologii, ale na otcovo přání (a zřejmě také v důsledku ekonomické rozvahy) se dal zapsat na lékařskou školu Royal London Hospital Medical College při stejnojmenné nemocnici (dnes spojené s nemocnicí sv. Bartoloměje) v City, což byla fakulta nejbližší jeho bydlišti (Jefferson 1973, Gardner-Thorpe 2010). Další dvě lékařské školy tehdejšího Londýna, St. Thomas' a St. Guys', byly na druhém břehu Temže, kam v době Parkinsonova mládí vedla poměrně komplikovaná cesta buď přívozem, nebo přes tři mosty, z nichž jeden byl považován za obzvláště nebezpečný. Na škole strávil šest měsíců a poté začal praktikovat jako učeň („apprentice surgeon“) v ordinaci

svého otce, v této pozici strávil tehdy obvyklých pět let. V této době jej medailí ocenila Royal Humane Society za použití resuscitace u muže, ke kterému byli s otcem v říjnu 1777 přivoláni poté, co se na Hoxton Square oběsil.

Oproti všeobecně rozšířeným představám se James Parkinson nikdy nestal lékařem. Ve věku 29 let byl londýnským City of London Corporation, tedy cechem, zapsán do registru „surgeons“, v tehdejší terminologii praktiků, a po otcově smrti v roce 1784 převzal jeho praxi. Zároveň působil jako navštěvující praktik hoxtonského útulku pro choromyslné. Praxe jej však nebavila. Toto konstatování je autentickým Parkinsonovým výrokem. Je známo, že mnoho času strávil studiem paleontologických spisů a procházkami po Londýně, taktéž politickou činností, původně blízkou straně whigů. Nakonec se jeho skutečná praxe stabilizovala na tři půldny v týdnu. V roce 1781 se oženil s Mary Dale, taktéž narozenou a vychovanou na Hoxton Square, se kterou měl postupně 6 dětí, z nichž nejstarší syn, John, se taktéž stal praktikem (později s Jamesem Parkinsonem jako první popsal apendicitidu jako příčinu smrtící peritonitidy, převzal otcovu praxi po jeho odchodu na odpočinek a vydal tiskem otcovy zápisky z přednášek Johna Huntera).

Do roku 1799 byl James Parkinson převážně politikem. Byla to neklidná doba, během které probíhala americká válka o nezávislost, ve které se Anglie pochopitelně mohutně angažovala, na kontinentě samotném probíhaly děje vedoucí k Velké francouzské revoluci. Toto období je patrně nejlépe reflektováno v Goyových dílech. James Parkinson se politicky postavil na protikrálovskou stranu. Je známo, že mezi lety 1785 – 1799 sepsal a vydal nejméně 25 pamfletů namířených proti králi Jiřímu III. a premiéru Williamu Pittovi mladšímu (Mulhearn 1971). Otevřeně podporoval ideje Velké francouzské revoluce a opakovaně ve svých článcích v londýnských novinách žádal zastoupení prostého lidu v Dolní sněmovně (někdy pod pseudonymem „Old Hubert“). Nepochybně a prokazatelně byl aktivním účastníkem protikrálovského spiknutí, odhaleného v roce 1794, které bylo nazváno „vzduchovkovým spiknutím“; spiklenci totiž plánovali atentát na krále Jiřího III. pomocí otrávené šipky, vstřelené z primitivní vzduchovky. Parkinson byl dokonce pohnán před zvláštní a tajný vyšetřovací výbor Dolní sněmovny, kterému předsedal Pitt, aby vypovídal o tomto spiknutí. Učinil tak až po protokolárním ujištění, že on sám nijak trestán za případnou účast v tomto spiknutí nebude. Několik jeho přátel ovšem uvrženo do žaláře bez soudu bylo, než byli po dlouhých měsících zproštěni předpokládané viny (Yahr 1978).

Snad v důsledku vcelku neúspěšné kariéry revolucionáře zanechal v roce 1799 James Parkinson všech svých politických aktivit a soustředil se na vědu, přičemž jeho pozornost nejvíce upoutala geologie a hlavně paleontologie. Prochodil se svými dětmi a přáteli řadu geologicky zajímavých míst a nalezišť fosilií v okolí Londýna. Jeho frustrace z nedostatku anglické paleontologické literatury (jiný jazyk James Parkinson dobře neznal, kromě základů latiny a řečtiny) vedla k sestavení jeho největšího vědeckého opusu, „Organic remains of a Former World“ (Parkinson 1808 – 1811), který vydal v Londýně postupně ve třech svazcích v letech 1804, 1808 a 1811. V tomto díle popsal mj. ammonita (plže), který byl později nazván *Parkinsonia parkinsoni*, a fosilní želvu, která byla později pojmenována *Poppigerus Parkinsoni*. Jak je zřejmé, „obrna třaslavá“ zjevně nebyla první entitou, která byla po Jamesi Parkinsonovi pojmenována.

Postupně jej ale také začala více zajímat i medicína (která byla do té doby zřejmě jen prostředkem obživy). Pravda, k neurologii měly první projevy jeho medicínského literárního angažmá poměrně daleko. Jeho první medicínská publikace se týkala vlivu elektrického výboje na průběh nemoci (Parkinson 1789). Potom se věnoval spíše sociální pediatrii, neboť publikoval spisek o sportech, nebezpečných pro děti (Parkinson 1800) a spisek o negativním vlivu shovívavosti při výchově dětí (Parkinson 1807). Proložil to prací o dně, patrně proto, že jej samotného hodně trápila (Parkinson 1805). Publikoval také několik zdravotnědých spisků zaměřených na duševní zdraví a rodinný život. O něco později již jeho zájem k neurologii směřoval, publikoval totiž kazuistiku o hydrofobii (Parkinson 1814). V roce 1816, společně se synem Johnem, popsal apendicitidu jako příčinu smrtící peritonitidy, což byla stejná priorita jako popis „třaslavé obrny“, jenom o tom asi chirurgové nevědí (Parkinson et Parkinson 1816). V roce 1817 přichází Parkinsonův medicínský „opus magnum“, popis nemoci, která později dostala jeho jméno (Parkinson 1817). Přechodně jej opět zaujalo veřejné zdravotnictví, kterému věnoval stat' o nutnosti zřizování farních horečkových lazaretů, tzv. „fever wards“ (Parkinson 1818). Publikační činnost na poli medicíny zakončil úvahou na téma léčby tyfové horečky (Parkinson 1824).

Žádné z medicínských děl Jamese Parkinsona nepochybně nesnese srovnání s jeho stěžejním dílem, již zmiňovaným třísvazkovým paleontologickým taxonomickým atlasem. Chceme-li však alespoň trochu pochopit osobu Jamese Parkinsona, je toto srovnání nutné. Vyplývá z něj podle nás jednoznačně, že jeho skutečným, celoživotním vědeckým zájmem, jeho skutečnou vášní prostě byla paleontologie. To, že se živil jako praktický lékař (a nikoliv vědec) bylo nepochybně způsobeno rodinnou tradicí a nutností udržení rodinné praxe a potažmo solidní

ekonomické situace rodiny. Ale i v této situaci nepodlehli Parkinson medicínské rutině. Většina jeho prací vypovídá o bystrém pozorovateli a zároveň schopném (minimálně teoreticky) organizátorovi. O skutečnou vědu, alespoň v tom smyslu, v jakém ji chápal počátek 19. století, se však, na rozdíl od Parkinsonových paleontologických spisů, nejedná. S jednou výjimkou. Provedeme-li totiž kritické srovnání Parkinsonova klíčového díla o obrně třaslavé s ostatními jeho medicínskými publikacemi, „An essay on the shaking palsy“ nad ostatní jeho produkci jednoznačně vyniká. Již jen z letmého pohledu na Parkinsonovu medicínskou bibliografii je patrné, že většina jeho produkce byla buď krátkými zamyšleními na (zrovna) aktuální témata londýnské medicíny, či několikastránkovými spisky, které se věnovaly medicínsko-sociální problematice, nebo krátkými kazuistikami. Monografie –neboť tak se dá skutečně nazvat – o obrně třaslavé je však dílem na celkem 66 stranách knižního formátu. Má již strukturu moderních monografií: úvod („Preface“), deskriptivní část s kazuistikami („Definition-History-Illustrative cases“), patofyziologickou část („Pathognomonic symptoms examined“), deduktivní část („Shaking Palsy differentiated from other diseases“), diskusi („Proximate cause – remote causes“) a závěr („The means of cure“). Je obtížné uvěřit tomu, že tuto monografii napsal autor již zmiňovaných několikaodstavcových kazuistik nebo medicínsko-sociálních brožur. Jedno vysvětlení se však nabízí: Parkinson zde poprvé použil pro medicínské téma vědeckou metodu, kterou do té doby používal pouze v oblasti, která jej opravdu bavila, v paleontologii. Asi jej obrna třaslavá opravdu zaujala. Další věcí, které si dnešní čtenář všimne, je kvalita a obratnost kazuistických popisů. Parkinson u žádného z pacientů, které skutečně ve své praxi vyšetřil, nevynechává žádnou důležitou podrobnost. U dalších se snaží alespoň o důkladnou anamnézu (šlo o 2 pacienty, které viděl a interviewoval na ulici v Hackney). Nejvýstižnější kazuistikou je poslední, která popisuje pacienta s typickými symptomy, které se rozvíjely postupně po dobu 12 let. Ještě dnes by tato kazuistika obstála u řady redaktorů neurologických periodik. Navíc ve svém závěru popisuje vymizení tremoru v době, kdy pacient ve věku 71 let utrpěl drobný iktus. Dokazuje to, že již James Parkinson si tohoto vztahu všiml, a nikoliv až Jackson o sto let později (ten však již vysvětlil tento vzájemný vztah třesu a kapsulární hemiparézy topicky). První částí monografie spolu s šestou kazuistikou by nepochybně jako nozologická stať obstála i dnes.

Byla to tedy doba, která způsobila, že Parkinsonovo vědecké nadání se v oblasti medicíny manifestovalo pouze jediným dílem, sepsaným ve věku 62 let? Nebo to byl James Parkinson sám, kdo medicínu poněkud opomíjel jako nutné řemeslo, a skutečný vědecký zájem (s



jednou čestnou výjimkou) orientoval jinam? Nevíme, zda lze na tyto otázky dnes uspokojivě odpovědět. Patrně lze však usuzovat, že zde došlo k projevu nesporného talentu v nesprávnou dobu. Parkinson byl lékařem – praktickým lékařem – v době, kdy medicína nebyla považována tak zcela za vědu, ale spíše za vysoce kvalifikované řemeslo, které je provozováno za účelem solidní obživy. Parkinsona po celý jeho plodný život vědce, věnujícího se paleontologii, nenapadlo aplikovat vědeckou metodu na dennodenní rutinu. Až jednou, ve věku 62 let, kdy jej vlastní lékařské pozorování mimořádně zaujalo. Výsledkem bylo jiskřivé dílo, které co do invence a vědecké poctivosti nepochybně snese srovnání s dnešními nozologickými monografiemi. Jamese Parkinsona, politika, revolucionáře a paleontologa, učinilo nesmrtelným paradoxně na poli lékařských věd.

James Parkinson zemřel ve svém domě, v čísle 3 na Pleasant Row v Hackney, kam se přestěhoval poté, co předal praxi nejstaršímu synovi, 21. prosince 1824 ve věku 69 let. Pohřben byl na hřbitově kostela sv. Leonharda. Přesné místo není známo. Nedochoval se žádný portrét Jamese Parkinsona, praktického lékaře z Hoxton Square 1 ve Shoreditch.

---

### ***Terminologická poznámka***

*Vyjádření Parkinsonova profesního stavu termínem „**praktik**“ patrně nejvíce odpovídá tomu, co za Parkinsonova života označovalo anglické slovo „**surgeon**“, ale ani tak nevystihuje zcela přesně a plně Parkinsonův medicínský status. „**Surgeons**“ pracovali skutečně blízko dnešním ambulantním chirurgům (včetně kožních afekcí), ale nemohli předepisovat léky, což mohli jen lékaři, „**physicians**“. Naopak bylo možné a z důvodu výtěžku běžné být zároveň „**surgeon**“ a „**apothecary**“ (jako Parkinsonův otec), tj. léky vydávat. „**Physician**“ zároveň lékárníkem být nemohl. I díky kontinuitě Royal College of Surgeons od 18. století se zdá, že se tehdejší „**surgeon**“ dnešnímu chirurgovi alespoň blížil; v Londýně v té době bylo těchto „**surgeons**“ podstatně více než „**physicians**“, takže asi vykonávali většinu práce pozdějšího „**general practitioner**“. Z tohoto hlediska je termín „**praktik**“ nebo i „**praktický lékař**“ asi nejvýstižnější. Andrew Lees zvolil jinou variantu, a nazývá Parkinsona prostě „**apotékářem**“ (Lees 2007).*

### 1.1.2 Parkinsonova nemoc v 21. století

Od prvního popisu onemocnění Jamesem Parkinsonem uplynulo téměř 200 let. Parkinsonova nemoc (PN), podle MKSN-10 kód G20, je stále ještě vnímána prizmatem učebnic vzniklých v předminulé dekádě, jako klinická nosologická entita, jejíž základní charakteristikou je tetráda dominantních příznaků – bradykineze, rigidita, tremor a posturální instabilita – variantně doplňovaná řadou dalších příznaků motorických i non-motorických. V současnosti je jak v evropské mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN-10), tak i americkém Diagnostic and Statistic Manual (DSM-IV) klasifikována jako neurodegenerativní onemocnění, jehož klinické příznaky jsou důsledkem neurodegenerace více částí centrální nervové soustavy, nejvýznamněji patrně oblasti pars compacta substantie nigrae.

Již téměř deset let je však více či méně jasné, že klinický průběh PN je natolik mnohotvárný, že vede k úvahám o rozpadu této klinické jednotky na další fenotypy (Maras et al. 2008, Song et al. 2011). Nedávná pozorování v rodinách s prokázanou genetickou mutací prokázala, že podkladem klinického syndromu PN nemoci mohou být různé typy neurodegenerace (Wszolek et al. 2004) a vice versa, a že klinický syndrom asociovaný s degenerací substantia nigra s přítomnými Lewyho tělísky může být značně variabilní (Lewis et al. 2005). Dlouhou dobu byla za základní patologický korelát PN považována přítomnost Lewyho tělísek lokalizovaných v cytoplasmě postižených neuronů a dystrofických Lewyho neuritů, které poprvé popsal ve spojitosti s PN (tehdy paralysis agitans) v roce 1912 německý neurolog Frederic Henry Lewy. Jejich hlavní komponentou jsou depozita fosforylovaného alfa-synucleinu, hlavního proteinu a biologického markeru PN a dalších tzv. synukleinopatií (Jellinger 2007). Spolu s přibývajícím výsledky neuropatologického zkoumání, je však tento původní neuropatologický koncept PN postupně opouštěn. Ačkoli jsou Lewyho tělíška přítomna u více než 90% případů pacientů s PN (Hughes et al. 2002), nebyla prokázána u některých genetických forem (Parkin a LRRK2 mutace), jejichž fenotyp byl prakticky neodlišitelný od formy sporadické (Van de Warrenburg et al. 2001, Rajput et al. 2006). Vedle toho několik postmortem provedených studií prokázalo „overlap“ mezi synukleinopatiemi a tauopatiemi, kdy v mozkové tkáni pacientů s PN byla detekována vedle Lewyho tělísek, jejichž hlavní komponentou je alfa-synuklein, rovněž depozita hyperfosforylovaného tau proteinu (Wills et al. 2010, Lei et al. 2010, Leverenz et al. 2007). S přibývajícím množstvím neuropatologických korelací je už řadu let známo, že u PN dochází k postupně progredující degeneraci nejenom dopaminergního nigrostriatálního systému, odpovědné za manifestaci



typických motorických symptomů, ale rovněž k postižení řady dalších neuronálních systémů a orgánů (Hornykiewicz 2008).

Genotypicky se nosologická jednotka G20 rozpadá již od roku 1997, kdy byl popsán lokus PARK 1, kódující manifestaci familiární alfa-1-synucleinopatie. Od té doby výzkum pokročil, dnes je takových lokusů známo 15 (Polymeropoulos et al. 1997, Shulman et al. 2010).

V posledních 10 letech došlo k určitému posunu v klasifikaci PN. Nejdříve došlo k diferenciaci tzv. demence s Lewyho tělísky, a k tvorbě klinických diagnostických kritérií této nemoci (McKeith et al. 2005), o něco později byla pojmenována Parkinsonova nemoc s demencí a byla také vytvořena a publikována klinická diagnostická kritéria této nemoci (Emre et al. 2007). Zároveň bylo arbitrárně stanoveno diferenciálně diagnostické kritérium rychlosti rozvoje kognitivní poruchy, patrně aby bylo vůbec možno (alespoň s určitou mírou spolehlivosti) rozlišit mezi těmito dvěma nemocemi. Tím vlastně byli od (dosud jednotně chápané) diagnózy Parkinsonovy nemoci odděleni všichni pacienti, kteří jeví výraznější než mírný kognitivní deficit, a u kterých se tedy na základě existujících kritérií „musí“ jednat o Parkinsonovu nemoc s demencí nebo demenci s Lewyho tělísky. Ostatní pacienti by tedy měli být považováni za homogenní skupinu jedinců, u kterých se skutečně neurodegenerativní proces odehrává lokalizovaně, převážně v substantia nigra, a u kterých lze předpokládat vysokou míru homogenity jak klinické symptomatologie a progresu nemoci, tak i patologického korelátu.

Avšak i v této přísněji definované skupině najde každý lékař (nejen ten, který se péčí o parkinsonské pacienty systematicky zabývá) vysokou variabilitu jak rychlosti rozvoje klinické symptomatologie, tak i pestrosti klinické symptomatiky; variabilní je pochopitelně i odpověď na léčbu. Tento stav implikuje otázku, zda nejsme na prahu dalšího klinického (a možná i patologického) a klasifikačního hodnocení fenotypu parkinsonské neurodegenerace. V určitém smyslu jsme možná i za tímto prahem, neboť dnes už je obvyklé označovat PN vzniklou v mladším věku jako tzv. „juvenile onset“ (se začátkem do 21 let věku) nebo „young onset“ (tzv. YOPD), se širokým začátkem po 21. roce života přibližně do 40 až 50 let věku (Uc et al. 2003, Calne et al. 2008, Thomsen et al. 2010). Za těmito dvěma typy manifestace se zřejmě velmi často skrývají geneticky vázané formy PN, ale to zatím současné názvosloví neřeší. Obecně jsou také tzv. mendeliánské formy parkinsonismu (od PARK1 až po PARK18) klinicky označovány jako PN, přestože jsou svým klinickým charakterem, manifestací, detaily fenotypu nebo rychlostí progresu od tzv. klasické PN značně odlišné. Zda je možno považovat

hypotetický gen pro tzv. susceptibilitu za jedinou příčinu „common“ formy PN je od r. 2001 stále předmětem diskuze (Hicks et al. 2002, Gasser 2009, Corti et al. 2011).

Problémem je nejednotnost chápání nozologické terminologie. Je potřeba zdůraznit, že u výše zmiňovaných poruch se jedná o dědičný neurodegenerativní parkinsonismus, ačkoliv termín je jen málokdy používán. Někteří autoři použili termín „hereditary and degenerative“, tedy dědičný a degenerativní (Thomsen et al. 2010), jiní zase termín „parkin-related“, tedy vzniklý na základě parkinové mutace (Uc et al. 2003). Nalezli jsme i označení „monogenetically inherited“, tedy monogeneticky dědičný; takto označené formy nemoci byly ale identické s těmi, které byly dříve označeny jako „parkin-related“ (Schrag et al. 2000). Sami se kloníme k názoru, že nejužitečnějšími českými termíny jsou asi dědičná PN se začátkem a) juvenilním, b) v mladším věku, c) v dospělém a pokročilém věku.

Jako „sporadickou“ PN lze patrně označit jakýkoliv parkinsonský syndrom, manifestující se (dnes již klasickou) tetradou „bradykineze, rigidita, tremor, posturální instabilita“, který není některým z atypických parkinsonských syndromů, nebo není působen některou ze známých mutací, a kde není prokázán rodinný výskyt. Jde tedy – překvapivě – o diagnózu per exclusionem. Přísně literárně by diagnóza „sporadické“ PN měla být stanovena na základě tzv. United Kingdom Parkinson's disease Brain Bank Criteria, která byla postulována v sérii prací Leesovy skupiny ze začátku devadesátých let a jejich o deset let starších replik (Hughes et al. 1992, Hughes et al. 1993, Hughes et al. 2001, Hughes et al. 2002). Otázkou ovšem je, zda tato kritéria, vytvořená na základě post mortem a retrospektivních klinicko-patologických korelací obstojí ve světle poznání poslední dekády. Není tím míněn jen zvyšující se počet popsaných mutací, které kódují minimálně familiární agregaci PN. Nejsou tím míněny také jen Braakovy práce, vnášející svým patologickým stagingem další rozměr do parkinsonské konfúze (Braak et al. 2004, Braak et al. 2006). Jsou tím míněna hlavně četná pozorování, která přinášejí důkazy, že určitá forma neurodegenerace se může fenotypicky manifestovat jako jiná, patologicky úplně odlišná forma neurodegenerace, a která již byla komentována před více než 5 lety (Galpern et al. 2006). Dnešní stav poznání dokonce nabízí hypotézu o vzájemné potenciaci jednotlivých typů neurodegenerace, o kterých se zatím soudilo, že jsou natolik odlišné svým charakterem, že na jejich podkladě může vzniknout nová validní klasifikace neurodegenerativních onemocnění (Badiola et al. 2011, Jellinger et al. 2011).

Takže klíčovou otázkou je nyní to, o co se jedná v případě „sporadické“ PN. Je to skutečně sporadické onemocnění, které vzniká na základě jakési blíže nedefinované dispozice nebo (dosud nepoznaných) exogenních vlivů? Nebo se jedná o typicky polygenní onemocnění, u

kteřeho jsme zatím popsali pouhých necelých dvacet typů mutací? Odpovědi na tyto otázky jsou složité a diskuse k nim nenápadně započala již i v českém písemnictví (Stern et al. 2012, Jellinger 2012). Myslíme si, že v této diskusi je především třeba se poněkud „vrátit“ k mendeliánským formám neurodegenerativního parkinsonismu. Je nepochybné, že mutace, popsané opakovaně v různých místech světa a ve velkých rodinách (PARK1, PARK2, PARK6, PARK8) jsou specifickými genetickými onemocněními (podobně jako Huntingtonova nemoc nebo Downova nemoc) s klinickým obrazem parkinsonismu. To samé však nelze říci o mutacích, které byly popsány v posledních letech, prakticky ve všech případech u „sporadického“ typu parkinsonismu s patrnou familiární agregací (PARK 11 – PARK18). Prakticky ve všech případech byly mutace zjištěny metodou „genome-wide analysis“, tedy extenzivních pátráních po mutaci ve větší skupině pacientů trpících PN, a následnou asociací „podezřelé“ mutace s klinickým obrazem parkinsonismu (do té doby u všech subjektů považovaného za „sporadický“!). Je tedy „sporadická“ PN skutečně sporadickou v pravém významu tohoto slova? Na základě dnešních znalostí si tróufáme říci, že sotva. Výraz „idiopatická“, který se ještě občas objevuje, je už zcela jistě poněkud „demodé“, přičemž je pravděpodobně lepší, než „sporadická“. Výrazem „idiopatická“ konstatujeme u daného případu pacienta postiženého neurodegenerativním parkinsonismem naši současnou bezmoc tváři v tvář faktu, že nejsme za použití současných zobrazovacích, biochemických, genomických, proteomických a jakýchkoliv dalších metod určit primární molekulární příčinu daného případu parkinsonismu (ne parkinsonismu obecně!). Je však více než pravděpodobné, že každý z případů „sporadické“ PN takovouto příčinu má. Zda se ve všech případech jedná o dosud nepopsané mutace, které by při důsledné „genome-wide“ analýze byly odhaleny, nelze říci. Jako možnost se to nepochybně nabízí, je to patrně nejvíce plausibilní vysvětlení existence „idiopatické“ či „sporadické“ PN. Určitě nelze předpokládat globální výskyt dosud nepopsaného selektivního neurotoxinu, který by působil environmentální PN na Islandu stejně jako v Tanzanii nebo Šalomounových ostrovech.

Ve světle výše uvedených faktů i hypotéz je tedy patrně na čase začít diskutovat o tom, zda onemocnění, které se projevuje onou základní tetradou (bradykinezi, rigiditou, tremorem a posturální instabilitou) spolu s dalšími doprovodnými symptomy jak motorickými, tak i kognitivními a vegetativními, odpovídající na léčbu L-DOPA, můžeme nadále nazývat Parkinsonovou nemocí. Zdá se, že „neurodegenerativní parkinsonismus“ by byl lepším označením stavu, který v některých případech nelze jednoznačně nozologicky a taxonomicky klasifikovat ani post mortem (Stern et al. 2012, Jellinger 2012).

Nicméně, i označení „parkinsonismus“ či „neurodegenerativní parkinsonismus“ má svá úskalí. Často jsou tímto taxonem označovány nemoci, které sice mohou klinicky připomínat PN, ale ve skutečnosti se jedná o jiný typ neurodegenerace, ať již rozsahem či topografií nebo biologickou charakteristikou.

V posledním desetiletí došlo taktéž ke změně pohledu na klinickou manifestaci PN. Základní tetráda symptomů – bradykinesa, třes, rigidita a posturální nestabilita, jež jsou projevem postižení substantia nigra neurodegenerativním procesem, tvoří jenom zlomek klinické symptomatologie. Klinickopatologické studie ukazují, že patologický proces postihující substantia nigra začíná již 4-7 let před manifestací klasických motorických symptomů (Hawkes 2008). Toto postižení substantia nigra je jednak předcházeno a dále v průběhu onemocnění následováno postižením řady extranigrálních struktur centrálního nervového systému a rovněž řady extracerebrálních struktur. Přítomnost Lewyho tělísek byla prokázána v řadě struktur centrálního a periferního nervového systému obsahujících nikoli dopaminergní, ale noradrenergní, serotoninergní a cholinergní projekce. Patologické změny v těchto lokalitách jsou považovány za podklad tzv. non-motorických symptomů (NMS), jež mohou předcházet manifestaci klasické motorické symptomatiky o řadu let a rovněž ji doprovázet po celou dobu průběhu onemocnění (Lang et al. 1998). Již Braak se svými kolegy prokázali, že v nejčasnějších stádiích onemocnění neurodegenerativní proces postihuje dorsální motorické jádro nervus vagus a čichový region ( Braak et al. 2003). Tyto časně patologické změny vysvětlují manifestaci charakteristických NMS, jimiž jsou ztráta čichu a poruchy chování v REM spánku, jež jsou přítomny u většiny pacientů s PN a i několik let předcházejí manifestaci klasické motorické symptomatiky. K dalším strukturám, postiženým časnou Lewy body patologií, patří míšní struktury, autonomní nervové pleteně gastrointestinálního traktu a eferentní vlákna srdečního sympatiku, jejichž korelátem jsou pravděpodobně další velmi časté NMS, a to autonomní dysfunkce a obstipace (Braak et al. 2006, Attems et al. 2008, Lim et al. 2009). Dále je téměř standartně přítomna řada neuropsychiatrických projevů jako je deprese, různý stupeň kognitivního deficitu, halucinace a behaviorální poruchy.

Na základě těchto poznatků se pozvolna mění koncept pohledu na PN, která je v současné době považována za multisystémové onemocnění, s patologií přesahující hranice centrálního nervového systému a s klinickými projevy, překračujícími motorické postižení pramenící s deplecí dopaminu navozené degenerací substantia nigra.

## 1.2 Diagnostická kritéria Parkinsonovy nemoci

Klinická diagnosa PN je v dnešní době stále stanovována na základě tzv. United Kingdom Parkinson's disease Brain Bank kritérií (UK-PDBB), která byla postulována v sérii prací Leesovy skupiny ze začátku devadesátých let a jejich o deset let starších replik (Hughes et al. 1992, Hughes et al. 1993, Hughes et al. 2001, Hughes et al. 2002). Tato kritéria byla vytvořena na základě tzv. „post mortem“ retrospektivních klinicko-patologických korelací. Česká verze těchto kritérií je (pro názornost) obsažena v tabulce č. 1.

V posledních 10 letech se udál určitý posun v klasifikaci PN. Nejdříve došlo k diferenciaci tzv. demence s Lewyho tělísky, a k tvorbě klinických diagnostických kritérií této nemoci (McKeith et al. 2005), o něco později byla pojmenována Parkinsonova nemoc s demencí a byla taktéž vytvořena klinická diagnostická kritéria této nemoci (Emre et al. 2007). České verze obou kritérií obsahují tabulky č. 2 a 3. Současně bylo arbitrárně stanoveno diferenciálně diagnostické kritérium rychlosti rozvoje kognitivní poruchy, patrně aby bylo vůbec možno (alespoň s určitou mírou spolehlivosti) rozlišit mezi těmito dvěma entitami.

**Tabulka 1. UK-PDBB klinická diagnostická kritéria Parkinsonovy nemoci (Hughes AJ, Daniel SE, Ben Shlomo Y et al. 2002).**

<p><b>Krok 1 Diagnóza parkinsonského syndromu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Bradykineze</b> (zpomalení iniciace volního pohybu s progresivní redukcí rychlosti a amplitudy repetitivních pohybů)</li> <li>● <b>A nejméně jeden z dalších příznaků:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Svalová rigidita</li> <li>Klidový třes 4 – 6 Hz</li> <li>Posturální instabilita (která není působena primárně vizuální, vestibulární, cerebellární nebo proprioceptivní dysfunkcí)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Krok 2 Vylučující kritéria pro Parkinsonovu nemoc</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Anamnéza opakovaných iktů s postupnou progresí parkinsonské symptomatiky</li> <li>● Anamnéza opakovaných úrazů hlavy</li> <li>● Anamnéza proběhlé (a potvrzené) encefalitidy</li> <li>● Okulogyrní krize</li> <li>● Léčba neuroleptiky předcházející rozvoj parkinsonské symptomatiky</li> <li>● Více než jeden příbuzný postižený parkinsonismem</li> <li>● Pozvolná remise parkinsonské symptomatiky</li> <li>● jednostranné postižení po 3 letech průběhu</li> <li>● supranukleární pohledová obrna</li> <li>● mozečkové příznaky</li> <li>● časná závažná autonomní porucha</li> <li>● časná závažná demence s poruchami paměti, řeči a praxie</li> <li>● Babinského příznak</li> <li>● přítomnost mozkového nádoru nebo hydrocefalu na CT</li> <li>● negativní odpověď na vysoké dávky L-DOPA (po vyloučení malaabsorbce)</li> <li>● předchozí expozice MPTP</li> </ul>
<p><b>Krok 3 Podpůrná prospektivní pozitivní kritéria Parkinsonovy nemoci</b> (přítomnost 3 a více příznaků je nezbytná pro diagnózu jisté Parkinsonovy nemoci)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Jednostranný začátek</li> <li>● Přítomnost klidového třesu</li> <li>● Progresivní charakter onemocnění</li> <li>● Trvalá asymetrie postižení s predilekcí na straně začátku</li> <li>● Výborná odpověď (70 – 100%) na léčbu L-DOPA</li> <li>● Těžká chorea indukovaná podáváním L-DOPA</li> <li>● Odpověď na léčbu L-DOPA i po 5 letech léčby</li> <li>● Trvání nemoci delší jak 10 let</li> </ul>

**Tabulka 2. Klinická diagnostická kritéria Parkinsonovy nemoci s demencí** (Emre M, Aarsland D, Brown R et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689-1707)

<b>A. Souhrn příznaků</b>
<b>I. Základní příznaky</b>
<p>1. Diagnóza Parkinsonovy nemoci na základě Queen Square Brain Bank kritérií</p> <p>2. Syndrom demence s pozvolným začátkem a pomalou progresí, vyvíjející se v kontextu existující Parkinsonovy nemoci a diagnostikovaný na základě anamnézy, klinického a psychologického vyšetření, a definovaný jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- porucha ve více jak jedné kognitivní doméně</li> <li>- zřetelný pokles oproti nemorbidnímu stavu</li> <li>- deficit je dostatečný aby způsobil poruchu běžných denních činností (společenských, osobních i pracovních)</li> </ul>
<b>II. Asociované klinické příznaky</b>
<p><b>1. Kognitivní příznaky:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- porucha pozornosti (porucha spontánní a cílené pozornosti, špatné výsledky pozornostních testů, výkonnost může fluktuovat jak během dne, tak ze dne na den</li> <li>- exekutivní dysfunkce, zejména v doménách iniciace, plánování, formování konceptů, změn plánů apod.; bradyfrenie</li> <li>- porucha visuospeciální orientace včetně schopností percepce a konstrukce</li> <li>- porucha paměti; jedná se spíše o poruchu staropaměti než novopaměti</li> <li>- porucha řeči jen v oblasti vybavování slov a porozumění složitým souvětím</li> </ul> <p><b>2. Behaviorální příznaky</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- apatie</li> <li>- změny osobnosti a nálady včetně deprese a úzkosti</li> <li>- halucinace, většinou vizuální a komplexní (formované vidiny osob, zvířat apod.)</li> <li>- bludy, většinou paranoidní (žárlivecký blud nebo „phantom boarders“, nevítaní hosté)</li> <li>- nadměrná denní spavost</li> </ul>
<b>III. Příznaky, které nevylučují diagnózu PDD, ale činí ji méně pravděpodobnou</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- přítomnost jakékoliv jiné abnormality, která může být příčinou kognitivního deficitu, např. obraz cévního onemocnění mozku při CT/MR vyšetření</li> <li>- neznámý interval mezi začátky rozvoje motorických a kognitivních symptomů</li> </ul>
<b>IV. Příznaky svědčící pro jiná onemocnění jako příčinu duševní poruchy, které, pokud jsou přítomny, činí diagnózu PDD nemožnou</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- kognitivní a behaviorální symptomy objevující se pouze jako akutní zmatenost v důsledku systémového onemocnění nebo lékové intoxikace</li> <li>- bipolární porucha</li> <li>- příznaky kompatibilní s diagnózou pravděpodobné vaskulární demence podle NINDS – AIREN kritérií</li> </ul>
<b>B. Kritéria pro diagnózu pravděpodobné a možné PDD</b>
<b>Pravděpodobná PDD</b>
A. Základní příznaky: oba musí být přítomny

**B. Asociované příznaky:**

- typický profil kognitivního deficitu včetně poruchy v nejméně dvou základních kognitivních doménách (fluktuující porucha pozornosti, dysexekutivní porucha, porucha visuospeciální orientace, porucha paměti)

- přítomnost alespoň jednoho behaviorálního příznaku (apatie, deprese, úzkost, halucinace, bludy, nadměrná denní spavost)

C. Nepřítomnost jakéhokoliv příznaku ze skupiny III

D. Nepřítomnost jakéhokoliv příznaku ze skupiny IV

**Možná PDD**

A. Základní příznaky: oba musí být přítomny

B. Asociované klinické příznaky:

- atypický profil kognitivní poruchy v jedné nebo více doménách, jako např. významná fluentní afázie nebo porucha vybavování se zachovanou funkcí pozornostní

- behaviorální příznaky mohou ale také nemusí být přítomny

Nebo

C. přítomnost jednoho či více příznaků skupiny III

D. Nepřítomnost jakéhokoliv příznaku ze skupiny IV



**Tabulka 3. Klinická diagnostická kritéria demence s Lewyho tělísky** (McKeith IG, Dickson DW, Lowe J et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. Neurology 2005; 65: 1863 – 1872)

<p><b>1. Ústřední příznaky (nezbytné pro diagnózu možné nebo pravděpodobné DLB)</b></p>
<p>Demence definovaná jako progresivní kognitivní úbytek dostatečné závažnosti aby interferoval s normálním sociálním či pracovním fungováním  Významná nebo trvalá porucha paměti nemusí být v časném stadiu přítomna, ale stává se evidentní s průběhem onemocnění  Deficity pozornosti, exekutivní dysfunkce a porucha visuospeciální orientace jsou zejména patrné.</p>
<p><b>2. Základní příznaky (přítomnost dvou nezbytná pro diagnózu pravděpodobné DLB, jednoho pro diagnózu možné DLB)</b></p>
<p>Fluktuující kognitivní dysfunkce s vyjádřenými variacemi pozornosti a bdělosti  Rekurentní vizuální halucinace, které jsou typicky dobře formované a detailní  Spontánně se objevující parkinsonské příznaky</p>
<p><b>3. Podnětné příznaky (pokud je přítomen jeden nebo více těchto příznaků společně s jedním nebo více základními příznaky, lze učinit diagnózu pravděpodobné DLB; při absenci základních příznaků, jeden nebo více podnětných příznaků umožňuje diagnózu možné DLB)</b></p>
<p>Porucha REM spánku  Těžká hypersenzitivita na neuroleptika  Nízké vychytávání dopaminu v bazálních gangliích demonstrováné pomocí SPECT nebo PET</p>
<p><b>4. Podpůrné příznaky (často přítomné, ale bez stanovené diagnostické specifity)</b></p>
<p>Opakované pády a synkopy  Přechodné nevysvětlené ztráty vědomí  Těžká ortostatická dysfunkce, např. ortostatická hypotenze nebo močová inkontinence  Halucinace jiného charakteru než vizuální  Strukturované bludy  Deprese  Relativní zachovalost mesiotemporálních struktur v obraze CT/MR  Mozková hypoperfúze demonstrováná pomocí SPECT/PET s okcipitálním maximem  Abnormální MIBG scintigrafie myokardu  Významné zpomalení základní EEG aktivity s ostrými temporálními transienty</p>
<p><b>5. Zpochybňující příznaky (při jejich přítomnosti je diagnóza DLB málo pravděpodobná)</b></p>
<p>Cévní onemocnění mozku manifestující se neurologickým deficitem nebo na MR zobrazení  Jiné onemocnění, které může způsobit zvažovaný klinický obraz  Primomanifestace parkinsonismu ve stadiu těžké demence</p>

### 1.3 Hodnotící škály pro Parkinsonovu nemoc

Hodnotící škály obecně slouží k hodnocení a monitoraci stupně postižení souvisejícího s onemocněním a jeho progresí. Pomáhají monitorovat kvalitu péče o pacienty a efekt terapie v jednotlivých fázích onemocnění. Nezastupitelnou roli mají v hodnocení dopadu jednotlivých projevů onemocnění na kvalitu pacientova života. K zajištění co největší výtěžnosti je nezbytné, aby byly tyto škály jednoduché a reprodukovatelné. Lékaři by měli být podrobně informováni o jejich existenci a o tom, kdy a jak je použít.

Měření klinických aspektů PN má dlouhou historii. Započalo se s ním již na konci 19. století. Jednou z prvních metod byla škála k hodnocení třesu navržená Charcotem a několika německými neurology (Boshes et al. 1960). Přibývajícimi poznatky o průběhu onemocnění a zavádění jednotlivých léčebných postupů vedlo k tvorbě dalších škál, které byly určeny zejména k hodnocení léčebného efektu a modifikace průběhu onemocnění. Tak byla vytvořena např. Hoehnové a Yahrova škála v roce 1967 (Hoehn et al. 1967) nebo Schwabova and Englandova škála v roce 1969 (Schwab et al. 1969). Nedostatkem těchto časných škál, přestože jsou používány i v současnosti, bylo jejich změřením především na hodnocení motorických projevů PN a pouze zřídka zachycovaly další aspekty onemocnění nebo vedlejší účinky léčby. Určitou výjimkou byla tzv. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), vytvořená a publikovaná v roce 1987, která zahrnovala vedle části určené k hodnocení motorických aspektů onemocnění současně část k hodnocení některých non-motorických projevů (myšlení, chování, nálada) a sekci k hodnocení komplikací léčby (Fahn et al. 1987).

S přibývajícimi znalostmi o spektru, příčinách a klinických a sociálních dopadech non-motorických projevů PN, bylo stále jasnější, že stávající škály jsou nedostatečné k přesnému monitorování stupně postižení. Podobná situace vznikla i v souvislosti s rozvojem dopaminergní terapie a prodloužením života pacientů s PN, kdy se začalo dále rozrůstat spektrum příznaků PN souvisejících s progresí onemocnění a délkou dopaminergní léčby. Objevila se řada dalších motorických (fluktuace hybnosti a dyskinese) a psychiatrických (psychosa, dopaminový dysregulační syndrom a poruchy kontroly impulsů) projevů, které byly v původních škálách zachyceny jenom okrajově nebo vůbec. Na základě toho byla společností Movement Disorder Society (MDS) provedena revize stávající škály UPDRS a do jejích jednotlivých oddílů byly integrovány další aspekty PN. Revidovaná verze škály UPDRS nese označení MDS-UPDRS (Goetz et al. 2007). Kromě toho došlo v důsledku narůstajícího klinického významu NMS k vytvoření nové, 30-ti stupňové škály určené čistě

k jejich hodnocení. Tato škála dostala označení Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's disease (NMSS) (Chaudhuri et al. 2007). Nadále rostoucí zájem o non-motorické aspekty PN vedl k vývoji dalších škál, určených k hodnocení jejich jednotlivých domén.

V mezidobí tak bylo vytvořeno široké spektrum škál k hodnocení přítomnosti a tíže motorických a jednotlivých domén non-motorických projevů PN, komplikací léčby a dopadu stupně postižení na kvalitu pacientova života. Pracovní skupinou mezinárodní The Movement Disorder Society (MDS) byla provedena systematická revize klinimetrických vlastností existujících škál, na základě které byly existující škály rozděleny do tří skupin. První skupina je tvořena škálami tzv. „doporučenými“ pro užití. Do této skupiny byly zařazeny škály, které byly použity k hodnocení u pacientů s PN, byly použity jinou pracovní skupinou než kterou byly vytvořeny a byly označeny za validní, spolehlivé a citlivé k detekci změn u PN. Do druhé skupiny byly zařazeny škály tzv. „navržené“ pro možné použití. Tyto škály obvykle nespĺňovaly všechna kritéria jako škály doporučené, nejčastěji se jednalo o kritérium senzitivity. Poslední skupinu tvoří škály tzv. „uvedené“, jinými slovy nedoporučované k hodnocení PN, protože se ukázaly jako nedostatečně validní. Jedná se o škály, které byly sice použity k hodnocení u pacientů s PN, ale většinou stejnou pracovní skupinou která je vytvořila a současně nebyly přítomny dostatečné psychometrické údaje k jejich celkovému posouzení. V následující části budou uvedeny všechny škály doporučené společností MDS k hodnocení klinického stavu u PN.

### **1.3.1 Škály pro hodnocení motorických projevů Parkinsonovy nemoci**

#### **1.3.1.1 Hoehnové a Yahrova škála**

Hoehnové a Yahrova škála (Hoehn an Yahr scale, H-Y) byla poprvé představena před 55 lety, ještě před érou léčby za pomoci L-DOPA, a to v práci popisující progresi onemocnění u velké kohorty pacientů s PN (Hoehn et al. 1967). Od té doby je tato škála globálně akceptována a používána k popisu závažnosti funkčního postižení souvisejícího s PN. Původní škála rozlišovala 5 stupňů funkčního omezení, od roku 1990 byla rozšířena na modifikovanou verzi rozlišující 7 stupňů funkčního omezení. Celková dysfunkce související s PN je v H-Y škále hodnocena ze dvou aspektů. Prvním z nich je rozsah motorického postižení, zda je jednostranné nebo oboustranné. Druhým aspektem je stupeň postižení rovnováhy a chůze.

Tíže postižení je klasifikována na základě progresu z jednostranného (stadium 1) do oboustranného motorického postižení bez poruchy rovnováhy (stadium 2). Přítomnost poruchy rovnováhy bez závislosti pacienta na cizí pomoci je hodnocena jako stadium 3, porucha rovnováhy se ztrátou fyzické nezávislosti, ale se zachovanou schopností stoje a chůze jako stadium 4. Stupeň postižení, kdy je pacient neschopen stoje a chůze, upoután na invalidní vozík či lůžko je hodnocen jako stadium 5. Modifikovaná verze H-Y škály obsahující 7 stupňů je rozšířena o dva mezistupně; stadium 1.5, charakterizované přítomností jednostranného motorického a axiální postižení a stadium 2.5, charakterizované přítomností oboustranného motorického postižení s pozitivitou pull testu.

### **1.3.1.2 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) a Movement Disorder Society Revision of the UPDRS (MDS-UPDRS)**

Původní verze škály UPDRS byla vytvořena v roce 1980 (Fahn et al. 1987). Během dalších dvou desetiletí se stala nejrozšířenější klinickou škálou používanou k hodnocení tíže jednotlivých klinických aspektů u PN (Ramaker et al. 2002). Škála UPDRS vznikla spojením různých prvků již existujících škál, např. škály Websterovy (od té doby prakticky nepoužívané) s cílem vytvořit komplexní, efektivní a flexibilní nástroj k monitoraci míry postižení souvisejícího s PN (Ramaker et al. 2002). Její vývoj prošel několika fázemi, kdy bylo vytvořeno několik verzí této škály. Poslední publikovaná verze má oficiální název „UPDRS Version 3.0“ (ref. Fahn, Elton). UPDRS je složena ze 4 částí. První část (myšlení, chování a nálada) obsahuje 4 položky, hodnocené pomocí rozhovoru s pacientem. Každá z nich je podle tíže postižení rozdělena na stupně 0-4. Druhá část (aktivity denního života) obsahuje 13 položek, jež jsou rovněž hodnoceny na základě rozhovoru s pacientem a tíže postižení je klasifikována stupni 0-4. Třetí část (vyšetření hybného stavu) obsahuje 14 položek s celkem 26 jednotlivými score, jež jsou získány vyšetřením pacienta na jednotlivých částech těla zvláště pro pravou a levou stranu. Čtvrtá část zahrnuje 11 položek týkajících se komplikací léčby. Hodnocení se provádí na základě rozhovoru s pacientem a na základě objektivního hodnocení vyšetřujícím lékařem. Zhodnocení stavu pomocí této škály trvá přibližně 30 minut.

V roce 2001 byla provedena pracovní skupinou mezinárodní společnosti MDS důkladná revize UPDRS. I přes všeobecně uznanou řadu pozitivit této škály byly následně zmiňovány

některé skupiny příznaků PN, které by bylo vhodné do stávající škály doplnit (Ramaker et al. 2002). Na základě těchto doporučení bylo navrženo sestavení nové škály, která by zachovala pozitivní aspekty existující UPDRS, ale bude mít upraveny některé problematické položky a další položky do ní budou doplněny. Tato nová škála byla označena podle odborné společnosti, která její vznik iniciovala jako MDS-UPDRS (Goetz et al. 2007). V nové verzi zůstalo zachováno původní rozdělení do 4 částí, nicméně zaměření jednotlivých částí bylo změněno. První část je určena pro hodnocení non-motorických aspektů denního života, druhá část pro hodnocení motorických aspektů denního života. Každá z nich obsahuje 13 položek, které se hodnotí buď na základě rozhovoru s pacientem, nebo je hodnotí pacient s pečovatelem. Třetí část, zaměřená na vyšetření motorického stavu, je téměř identická s původní verzí UPDRS, rozdíl je pouze v tom, že ke každému vyšetřovanému úkonu byla vytvořena jednotná specifická instrukce. Obsahuje v 18 oddílech celkem 33 jednotlivých položek. Čtvrtá část, určená k hodnocení přítomnosti a tíže motorických komplikací onemocnění, si zachovala původní podobu. První část MDS-UPDRS hodnotící non-motorické projevy je zaměřena nejenom na jejich přítomnost, ale rovněž na jejich tíži, která je hodnocena pomocí stupňů 0-4.

Položky obsažené ve škále MDS-UPDRS, které jsou ve škále UPDRS obsaženy pouze částečně nebo vůbec, ukazuje tabulka 4.

**Tabulka 4. Položky obsažené ve škále MDS-UPDRS, které nebyly obsaženy nebo pouze částečně ve škále UPDRS**

Úzkostná nálada
Únava
Dopaminový dysregulační syndrom
Močové potíže
Obstipace
Koníčky
Ulehání do lůžka a vstávání z lůžka
Poklep špičkou nohy
Objektivní hodnocení zárazů při chůzi
Závrativost (hodnocená ve stupních 0-4)
Problémy během nočního spánku
Denní spavost
Posturální třes (hodnocen odděleně od kinetického třesu)
Kinetický třes (hodnocen odděleně od posturálního třesu)
Amplituda klidového třesu (hodnocena odděleně od stálosti)
Stálost klidového třesu (hodnocena odděleně od amplitudy)

### **1.3.1.3. Škály k hodnocení dyskines u Parkinsonovy nemoci (Dyskinesia Rating Scales)**

Léčbou indukované dyskinesie jsou velmi častým problémem u PN, který významným působem ovlivňuje kvalitu života pacientů. Jejich prevalence je udávána v rozmezí 20% - 56%. Mezi rizikové faktory rozvoje dyskines patří mladší věk v začátku onemocnění, délka onemocnění a vysoké dávky dopaminergní léčby. K hodnocení tíže dyskines bylo validováno celkem 8 škál, z toho jsou pouze 4 doporučeny k použití u PN.

#### **1.3.1.3.1 AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)**

U této škály hodnocení provádí lékař, který posuzuje závažnost abnormálních pohybů na jednotlivých částech těla (Guy 1976). Škála obsahuje 10 položek podle hodnocené části těla, každá z těchto položek je klasifikována podle tíže postižení do 5 stupňů (0-4). Maximální skóre je 40.

#### **1.3.1.3.2 Rush Dyskinesia Rating Scale**

Rush Dyskinesia Rating Scale (Rush et al. 2000) slouží k posouzení tíže dyskines, na základě hodnocení míry jejich interference s pohybem v průběhu tří motorických úkolů: chůze, pití z poháru, oblékání a zapínání kabátu. Tíže dyskines se opět hodnotí pomocí stupňů 0-4.

#### **1.3.1.3.3 PDYS-26 (*Parkinson's Disease Dyskinesia Scale*)**

Škála obsahuje 26 položek hodnocených pacientem, který kvantifikuje vliv dyskines na aktivity denního života (Katzenschlager et al. 2007). Jednotlivé položky jsou orientovány na základní, instrumentální a sociální denní aktivity. Otázky se týkají interference dyskines s těmito aktivitami. Tíže je opět hodnocena stupni 0-4.

#### **1.3.1.3.4 UDysRS (*Unified Dyskinesia Rating Scale*)**

UDysRS je nejnovější škálou, která byla vytvořena speciálně k hodnocení dyskines u PN (Goetz et al. 2008). Tato škála obsahuje obojí, jak auto-evaluační otázky které zodpovídá pacient nebo příbuzný, tak položky, jež jsou posuzovány lékařem. Cílem má být co nejobektivnější posouzení abnormálních pohybů souvisejících s PN. Škála je složena ze 4 částí. První dvě části jsou zaměřeny na anamnestické údaje vnímání dopadu „off“-dyskines a „on“-dyskines pacientem, hodnocení provádí pacient s dopomocí lékaře. Třetí část je určena k objektivnímu posouzení typu abnormálního pohybu a jeho distribuci na sedmi konkrétních částech těla. Hodnocení se provádí pozorováním pacienta při provádění čtyř motorických

úkolů: komunikace, pití ze šálku, oblékání a během vyšetření. Ve čtvrté části se hodnotí tíže dyskines na jednotlivých částech těla v průběhu stejných aktivit jako ve třetí části.

#### **1.3.1.4 Škály k hodnocení motorických fluktuací**

S progresí onemocnění a nutností zvyšování dávek L - DOPA všichni pacienti (s výjimkou tzv. „SWEDD“, zkratky anglického termínu „subjects without evidence of dopamine deficit“) pociťují méně výrazný a v průběhu dne kolísající efekt léčby, který je označován jako motorické fluktuace. Nejčastěji se vyskytující fluktuací v pokročilé fázi PN je zkracování efektu dávky medikace tzv. „wearing off“. K dalším fluktuacím s nimiž se v průběhu onemocnění setkáváme patří ranní akinesa, „on-off“ fluktuace, „on“ nebo „off“ dystonie a paradoxní kinese. Hodnocení motorických fluktuací je náročné z důvodu velkého počtu relevantních aspektů, z nichž každý může hrát dominantní roli. Patří mezi ně jejich frekvence, intenzita, prediktabilita, fenomenologie a dopad na kvalitu života. Jako nejužitečnější nástroje k hodnocení motorických fluktuací, doporučované i mezinárodní společností MDS se zdají být dotazníky vyplňované pacienty, které obsahují řadu otázek, odpověďmi na něž pacient posuzuje různé aspekty fluktuací jako je jejich závislost na podávané medikaci, tíže nebo míra narušení různých aktivit denního života. Dotazníky jsou orientovány nejenom na motorické, ale i na non-motorické symptomy pokročilého stadia PN. Nejpoužívanějším nástrojem je v současné době Wearing - Off Questionnaire (WOQ), jeho verze WOQ-19 a WOQ-9 (Martinez-Martin et al. 2008, Stacy et al. 2008). Vedle těchto dotazníků jsou doporučovány jako velmi hodnotné autoevaluační deníky, například Hauserův Deník Parkinsonovy nemoci (Hauser et al. 2000) a CAPSIT-PD (Core Assessment Program for Surgical Intervention Therapies in Parkinson's Disease) ON-OFF diary (Defer et al. 1999).

##### ***1.3.1.4.1 Wearing – Off Questionnaire (WOQ-19)***

Dotazník WOQ-19 obsahuje dotazy na 19 symptomů souvisejících s PN: třes, potíže s řečí, anxieta, pocení, změny nálady, celkovou slabost, potíže s rovnováhou, zpomalení pohybu, zhoršení obratnosti, ztuhlost, panické ataky, otupělé myšlení, gastrointestinální dyskomfort, svalové křeče, potíže při vstávání z křesla, pocity horka nebo chladu, bolest, a nakonec tzv. „zastřené myšlení“ a „rozbolavělost“.

#### ***1.3.1.4.2 Wearing - Off Questionnaire (WOQ-9)***

Dotazník WOQ-9, zkrácená varianta WOQ-19, je složen z 9 otázek zaměřených na motorické i non-motorické symptomy související s wearing-off. Z motorických symptomů jsou zde obsaženy třes, zhoršená obratnost, svalové křeče, zpomalení hybnosti a ztuhlost. NMS zahrnují zpomalené myšlení, změny nálady, bolest a úzkost.

V obou verzích WOQ dotazníku pacient vyznačuje symptomy, které se u něj objevují v průběhu dne a současně také značí, zda se tyto symptomy zlepší po dávce L-DOPA. Rovněž udává, zda ke zlepšení symptomů dochází jenom po první denní dávce, nebo i po dalších dávkách, či po každé dávce.

#### ***1.3.1.4.3 Hauserův deník Parkinsonovy nemoci***

Jde o autoevaluační deník, jež je v 30 minutových intervalech vyplňován pacientem, který vybírá k hodnocení svého stavu vždy jednu ze čtyř kategorií: spánek, „off“ stav, „on“ stav s obtěžujícími dyskinesami a „on“ stav bez obtěžujících dyskines. Současně zaznamenává dávku a dobu užití dopaminergní medikace. Součástí deníku jsou písemné instrukce podrobně popisující jednotlivé kategorie hybnosti. Nezbytná je však podrobná edukace a trénink pacienta v hodnocení hybného stavu a jeho záznamů do deníku. Deník nám pomáhá zhodnotit množství „off“ a „on“ period v průběhu dne a závislost hybného stavu pacienta na čase a dávce podávané dopaminergní medikace. Je velmi užitečným nástrojem zejména při ambulantních kontrolách, ale velmi přínosným je i v průběhu hospitalizace, kdy nám pomáhá monitorovat hybný stav pacienta po celých 24 hodin.

#### ***1.3.1.4.4 CAPSIT-PD ON-OFF diary***

Jde o analogii Hauserova deníku Parkinsonovy nemoci, v hodnocení stavu hybnosti jsou zde rozlišovány kategorie; „off“ stav, částečný „off“ stav, „on“ stav bez dyskines a „on“ stav s dyskinesemi.



### **1.3.2 Škály k hodnocení non-motorických projevů Parkinsonovy nemoci**

Klinický obraz PN je kromě klasické tetrády motorických příznaků tvořen širokým spektrem non-motorických symptomů, které mají ve většině případů mnohem větší dopad na kvalitu života pacientů než symptomy motorické. K hodnocení jejich přítomnosti a tíže byla v minulosti vytvořena řada škál, které byly používány zejména pro účely klinických hodnocení. Mezi škály doporučené mezinárodní společností MDS k hodnocení non-motorických domén PN v současné době patří:

#### ***1.3.2.1 Škály k hodnocení apatie***

Lille apathy rating scale (LARS) (Sockeel et al. 2006)

Apathy Scale (AS) (Starkstein et al. 1992)

#### ***1.3.2.2 Škály k hodnocení kognitivních poruch***

Addenbrooke's Cognitive Examination (Revised) – (ACE-R) (Mioshi et al. 2006)

Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognition (ADAS-Cog) (Rosen et al. 1984)

Cambridge Cognitive Assessment (Revised) – (CAMCOG-R) (ref. Roth Cambridge 1988)

Dementia Rating Scale (2nd edition) – DRS (2) (Mattis et al. 1988)

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al. 2005)

Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) (Randolph et al. 1998)

Scales for Outcomes of Parkinson's Disease – Cognition (SCOPA-Cog) (Marin et al. 2003)

#### ***1.3.2.3 Škály k hodnocení autonomní dysfunkce***

Autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA-AUT) (Visser et al. 2004)

COMPOSITE Autonomic Symptom Scale (COMPASS) (Suarez et al. 1999)

Novel Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) (Chaudhuri et al. 2006)

Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQ) (Martinez-Martin et al. 2007, Chaudhuri et al. 2007)

#### ***1.3.2.4 Škály k hodnocení únavy***

Fatigue Severity Scale (FSS) (Krupp et al. 1989)

Parkinson Fatigue Scale (PFS) (Brown et al. 2005)

Multidimensional Fatigue Inventory (Smets et al. 1995)

#### ***1.3.2.5 Škály k hodnocení psychotických projevů***

Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cumings et al. 1994)

Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Hedlund et al. 1980)

Positive and Negative syndrome scale for Schizophrenia (PANSS) (Kay et al. 1989)

Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS) (Andreasen 1984)

#### ***1.3.2.6 Škály k hodnocení deprese***

Hamilton Depression Rating Scale (Ham-D) (Hamilton 1960)

Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery et al. 1979)

Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al. 1961)

Zung Self-Rating Depression Scale (SDS) (Zung 1965)

Geriatric Depression Scale (GDS) (Sheikh et al. 1986)

Cornell Scale fo Depression in Dementia (CSDD) (Williams et al. 2009)

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Snaith et al. 2000)

#### ***1.3.2.7 Škály k hodnocení poruch spánku***

Parkinson's disease sleep scale (PDSS) (Chaudhuri et al. 2002)

Pittsburgh sleep quality index (PSQI) (Buysse et al. 1989)

SCOPA-sleep scale (SCOPA) (Marinus et al. 2003)

### **1.3.2.8 Škály k hodnocení bolesti**

Vizuální analogová škála bolesti

McGill Questionnaire (Melzack 1975)

Výše uvedené škály jsou používány obecně k hodnocení bolesti u různých typů onemocnění. Vizuální analogová škála je číselnou škálou, která slouží k hodnocení intenzity bolesti. Dotazník McGillovy univerzity obsahuje základní deskriptory bolesti. Z dotazníku lze jednoduše zjistit, jak bolest ovlivňuje kvalitu života, jinými slovy do jaké míry interferuje s denními aktivitami. Součástí dotazníku je i topografický záznam, do něhož pacient sám zakresluje lokalizaci bolestivého místa a propagaci bolesti).

### **1.3.2.9 Škály k hodnocení poruch kontroly impulsů**

Minnesota Impulsive Disorders Interview (MIDI) (Grant et al. 2008)

Diagnostický a statistický manuál mentálních poruch (DSM)

(DSM je všeobecná americká národní klasifikace mentálních poruch. Na rozdíl od evropské evropské Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN, ICD) je mnohem podrobnější a konkrétnější, takže se používá jako rozšíření a doplnění její psychiatrické části. DSM původně vznikla pro potřeby statistiky a srovnávání psychiatrických diagnóz; poprvé vyšla roku 1952, v současnosti platí verze DSM-IV-TR z roku 2000. Pro rok 2013 se připravuje vydání DSM-V.

### **1.3.2.10 Škály k hodnocení kvality života**

European Quality of Life Scale (EQ-5D) (EuroQol Group 1990)

39 - item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) (Peto et al. 1995)

Short Form Parkinson's disease questionnaire (PDQ-8) (Jenkinson et al. 1997)

Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQL) (de Boer et al. 1996)

Scales for Outcomes in Parkinson's disease-Psychosocial (Marinus et al. 2003)

Parkinson's Impact Scale (PIMS) (Calne et al. 1996)

Nottingham Health Profile (Hunt et al. 1985)

Sickness Impact Profile (SIP) (Bergner et al. 1981)

Parkinson's Disease Quality of Life Scale (PDQUALIF) (Welsh et al. 2003)

## **1.4 Motorické příznaky Parkinsonovy nemoci**

### **1.4.1. Motorické příznaky počátečního stadia Parkinsonovy nemoci**

K motorickým příznakům počátečního stadia PN patří třes, rigidita, bradykinesa a postižení posturálních reflexů. Označení počáteční stadium není ovšem zcela přesné. Odhaduje se, že motorické příznaky parkinsonismu se rozvíjejí poté, co dojde k vyčerpání 70-80% dopaminu ve striatu, což odpovídá zániku 30-50% dopaminergních neuronů v substantia nigra (Fearnley et al. 1991, Stoessl 2007). Jak už bylo zmiňováno výše, manifestace těchto příznaků je předcházena manifestací řady projevů tzv. non-motorických, které jsou přítomny již v pre-motorické fázi postižení a mohou předcházet rozvoj motorické symptomatologie i řadu let.

#### **1.4.1.1 Třes**

Třes, jako charakteristický znak PN, popsal již v roce 1817 James Parkinson a dodnes je považován za jeden z kardinálních symptomů onemocnění. V typickém případě se jedná o klidový třes s frekvencí 4-6 Hz, který je nejvíce patrný na distálních částech končetin. Na horních končetinách bývá vzhledem ke své fenomenologii označován jako „pill-rolling“ tremor. V oblasti hlavy bývají třesem postiženy rty, brada, dolní čelist a méně konstantněji i krk. Někteří pacienti s PN udávají pocit navenek neviditelného vnitřního chvění, které je označováno jako vnitřní třes. Ačkoli je klidový třes považován za jeden z hlavních symptomů PN, je v řadě případů přítomen současně i posturální třes, který může být mnohem výraznější

a více obtěžující než klasický třes klidový. Posturální třes bez současné přítomnosti dalších symptomů parkinsonismu a bez průkazu jiné možné etiologie bývá často diagnostikován jako esenciální třes. Je nutné si však uvědomit, že i izolovaný posturální třes může být iniciální symptomem PN a bývá rovněž s vyšší frekvencí přítomen u příbuzných pacientů trpících PN (Jankovic 2002, Louis et al. 2003). Zda se v případě posturálního třesu jedná o třes esenciální nebo parkinsonský lze s jistou mírou spolehlivosti rozlišit pomocí rychlosti rozvoje třesu („emerging/re-emerging“) po předpažení horních končetin. V případě PN se třes objeví s několikasekundovým zpožděním po předpažení, proto bývá označován také jako reemergentní třes, zatímco v případě esenciálního třesu se posturální třes objeví bezprostředně po předpažení horních končetin. Reemergentní třes má frekvenci podobnou klasickému klidovému třesu a většinou dobře odpovídá na dopaminergní léčbu. Z toho důvodu ho lze považovat za variantu typického klidového třesu. Údaje o frekvenci výskytu třesu u PN se liší, nicméně nejčastěji je udáváno, že bývá přítomen v přibližně 75% případů (Hughes et al. 1992).

#### **1.4.1.2 Bradykinesa**

Bradykinesa, neboli povšechné zpomalení pohybu, je nejcharakterističtější znakem PN. Iniciálně se může projevovat zpomalením pohybu, reakčního času a vůbec povšechným zpomalením aktivit denního života (Giovannoni et al. 1999). K dalším projevům bradykinese patří zvýšené slinění z důvodu neschopnosti sliny polykat, monotonní a hypofonní dysarthrie, ztráta faciální exprese neboli hypomimie, omezení souhybů horních končetin při chůzi a mikrografie. Bradykinesa podobně jako další parkinsonské symptomy závisí na emočním stavu pacienta. Při náhlém nárůstu emocionální energie může být prakticky imobilní pacient schopen nejrůznějších rychlých pohybů. Tento fenomén je nazýván paradoxní kineze a demonstruje, že motorické programy jsou u PN intaktní, ale pacient má obtíže s jejich použitím bez pomoci zevního spouštěče (Oguro et al. 2009). Patofysiologické mechanismy zodpovědné za rozvoj bradykinese nejsou zatím dobře známy. Pravděpodobně jde o neschopnost bazálních ganglií posílit kortikální mechanismy, které připravují pohyb a vydávají příkaz k pohybu, což se následně projevuje zpomalením vlastního pohybu a podloužením reakčního a pohybového času (Jankovic 2003). Podle některých studií se může bradykinesa rozvinout jako následek nadměrné aktivity nucleus subthalamicus a vnitřní části globus pallidus (Dostrovsky et al. 2002).

### **1.4.1.3 Rigidita**

V případě rigidity, jednoho z dalších kardinálních příznaků PN, jde o plastické zvýšení svalového tonu, které je přítomno v průběhu celého rozsahu pohybu. Rigidita může postihovat proximální (krk, ramena, kyčle) i distální (zápěstí, kotníky) části končetin a rovněž axiální svalstvo. Je vnímána jako značný dyskomfort a často je provázená bolestí. Bolestivé projevy způsobené rigiditou jsou velmi často příčinou diagnostických omylů. Např. bolest ramene způsobená rigiditou je často špatně diagnostikována a dlouhou dobu považována za projev artritidy, bursitidy či syndromu rotátorové manžety. Vedle bolestivých projevů může vést rigidita k nejrůznějším deformitám. U některých pacientů může způsobit rozvoj tzv. striatální ruky, což je deformita charakterizovaná ulnární deviací ruky s flexí v metakarpofalangeálních kloubech a extenzí interfalangeálních kloubů. Analogií na dolní končetině může být tzv. „striatální palec“, kdy je přítomna nadměrná extenze palce společně s flexí ostatních prstů (Ashour et al. 2005).

### **1.4.1.4 Posturální nestabilita**

Posturální nestabilita vzniká jako důsledek ztráty posturálních reflexů, obecně je projevem pozdních fází PN a projevuje se vždy až po manifestaci dalších klinických příznaků. K vyšetření se používá tzv. „pull test“ neboli zkouška tahem, kdy je pacient potažen za ramena směrem dozadu, a slouží k posouzení stupně retropulse. Pokud dojde při tomto testu k více než dvěma krokům směrem dozadu nebo chybí-li jakákoliv posturální reakce, jde o známky abnormální posturální odpovědi. Posturální nestabilita je nejčastější příčinou pádů a významně přispívá k riziku poranění (Williams et al. 2006). K posturální nestabilitě mohou přispívat i další faktory, mezi něž patří např. další parkinsonské symptomy, ortostatická hypotenze nebo s věkem související smyslové změny a zhoršující se schopnost integrovat vizuální, vestibulární a propioceptivní senzorycké aferentní impulsy (Wenning et al. 1999, Bronte et al. 2002).

### 1.4.2 Motorické příznaky pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci

Motorické symptomy počátečního stadia PN jsme schopni pomocí L-DOPA a dalších dopaminergních preparátů významně redukovat, a tím signifikantně ovlivňovat kvalitu života pacientů. Nicméně u většiny pacientů dochází po několika letech průběhu onemocnění v důsledku jednak progresu onemocnění samotného, tak i v důsledku zvyšování dávek L-DOPA k rozvoji komplikací, jež jsou vzhledem ke svému charakteru označovány jako fluktuace stavu. Rozvíjejí se jednak fluktuace motorické, charakterizované kolísáním volní hybnosti v průběhu dne, které jsou často doprovázeny řadou mimovolních pohybů; a paralelně s těmito motorickými fluktuacemi se objevují rovněž fluktuace non-motorické, zahrnující kolísání autonomních, kognitivních a nejrůznějších sensorických projevů PN.

Motorické fluktuace můžeme zjednodušeně rozdělit do dvou skupin. První skupinu tvoří tzv. předvídatelné fluktuace, kdy pacienti popisují krátce trvající zlepšení stavu s poměrně předvídatelnými změnami hybnosti v souvislosti s načasováním užívání jednotlivých dávek L-DOPA. Tento typ fluktuací je podle svého charakteru označován jako „wearing-off fenomén“ či „end-of-dose deteriorace“ nebo také „jednoduché fluktuace“ ( Colosimo et al. 1999). Druhou skupinou jsou nepředvídatelné fluktuace, charakterizované mnohem složitějším vzorcem kolísání hybnosti, které není jasně závislé na dávkování L-DOPA. Tyto fluktuace jsou označovány rovněž jako „on-off fenomén“ nebo „yoyoing“ ( Colosimo et al. 1999). Dochází při nich k náhlému střídání ze stavu „on“ charakterizovaného v podstatě normální volní hybností (a často doprovázenou abnormálními choreo-atetoidními pohyby) do stavu „off“ s rigiditou a akinesou, často doprovázenými třesem. Nemusí být vždy jednoduché tyto dvě skupiny fluktuací rozlišit, protože u některých pacientů mohou být přítomny jak předvídatelné tak nepředvídatelné fluktuace současně.

Jedním z dalších motorických příznaků, který bývá často přítomen v pokročilém stadiu PN, jsou abnormální mimovolní choreiformní pohyby, označované jako dyskinese. Obecně jsou rozlišovány tři typy dyskines, které se mohou vzájemně kombinovat. Nejčastěji se vyskytují „on“ neboli „peak-of-dose“ dyskinese. Jedná se o choreiformní pohyby nebo různé dystonické projevy vyskytující se v „on“ stavu. Dalším typem jsou „bifázické dyskinese“, kdy se abnormální pohyby objevují se začátkem i s koncem motorické odpovědi. Mohou mít opět charakter choreiformních a nejrůznějších dystonických pohybů, častým projevem jsou stereotypní pohyby dolními končetinami. Posledním typem dyskines je „off dystonie“, což je

bolestivý dystonický spasmus lokalizovaný obvykle na dolní končetině, nejčastěji na chodidle během „off“ periody, v typickém případě časně ráno po probuzení.

Patofyziologický mechanismus vedoucí k rozvoji motorických fluktuací není dosud přesně znám. Předpokládá se role postsynaptických farmakodynamických faktorů. Podle jedné z teorií k rozvoji motorických fluktuací způsobených změnou odpovědi na L-DOPA vede „down“-regulace postsynaptických dopaminových receptorů navozená jejich chronickou intermitentní dopaminergní stimulací (Bravi et al. 1994). Jako druhé vysvětlení se nabízí, že k receptorovým změnám ve striatu dochází v důsledku strukturálního přizpůsobení postsynaptického dopaminergního systému klesajícímu množství nigrostriálních drah, nezávisle na druhu a způsobu terapie (Fabrini et al. 1988). Svou roli hrají rovněž periferní faktory, zejména snížená motilita a vyprazdňování žaludku, jejichž výsledkem je snížená resorpce L-DOPA a z ní rezultující nedostatečné ovlivnění motorické symptomatologie. Atonie žaludku a jeho snížená motilita je způsobena poruchou jeho parasympatické inervace v důsledku neurodegenerativního poškození plexus Auerbacha a plexus Meissnera (Wakabayashi et al. 1988), nicméně svou roli hraje rovněž samotná antiparkinsonská terapie, protože všechny dopaminergní preparáty redukuje vyprazdňování žaludku (Djalal et al. 1995). Dalším z faktorů, který se podílí na rozvoji motorických fluktuací, je 3-O-methyl-DOPA (3-OMD), metabolit dopaminu s dlouhým poločasem, syntetizovaný enzymem katechol-O methyltransferázou (COMT). 3-OMD kompeticí o přenašeč redukuje resorpci L-DOPA z gastrointestinálního traktu a prostup L-DOPA přes hematoencefalickou bariéru, čímž významně snižuje biologickou dostupnost L-DOPA v mozkové tkáni (Cedarbaum et al. 1988).

### **1.5 Pre-motorické a non-motorické příznaky Parkinsonovy nemoci**

Vedle klasických motorických symptomů PN, mezi něž patří již zmiňovaná hlavní tetáda příznaků (klidový třes, bradykinesa, hypokinesa a posturální nestabilita) je klinický obraz tvořen řadou dalších příznaků, označovaných jako non-motorické. NMS jsou způsobeny poškozením řady extranigrálních struktur jak centrálních, tak i periferních. Vedle dopaminergního deficitu se při jejich vzniku uplatňuje dysfunkce řady dalších neuromediátorových systémů, noradrenergního, serotoninergního a cholinergního. NMS se mohou manifestovat v kterékoli fázi onemocnění. Řada z nich se však manifestuje již v časném stadiu onemocnění, kdy mohou předcházet rozvoj klasické motorické



symptomatologie i o několik desítek let. Tyto NMS jsou označovány jako pre-motorické. Jiné NMS se objevují až s progresí onemocnění a jsou více či méně typickou součástí klinického obrazu pokročilého stadia onemocnění. NMS mohou ovlivňovat kvalitu života pacientů s PN mnohem více než příznaky motorické, což je nutno mít stále na paměti, protože jsou ve většině případů špatně diagnostikovány a neadekvátně léčeny. Některé z NMS popsal již v roce 1817 ve své „Essay on the Shaking Palsy“ samotný James Parkinson, který již tehdy uváděl jako součást klinického obrazu PN poruchy spánku, obstipaci, dysartrii, sialorrhoeu, močovou inkontinenci a ospalost s lehkým deliriem (Parkinson 1817). Přítomnost časného extranigrálního postižení u PN zdůraznil Braak se svými kolegy, kteří vytvořili na základě rozsáhlé histopatologické studie „staging“ progresu neurodegenerativních změn u PN (Braak 2000). Tyto změny začínají v předním čichovém jádru, v zadním motorickém jádru nervus vagus, v locus coeruleus a nucleus raphe (stadium 1 a 2) a jsou zodpovědné za rozvoj hyposmie, poruch chování v REM spánku a nadměrné denní spavosti, jako prvních symptomů PN, které se objevují již v pre-motorické fázi onemocnění. Teprve poté dochází k neurodegenerativnímu postižení substantia nigra (stadium 3 a 4) a rozvoji klasické motorické symptomatologie. Rozšíření neurodegenerativního procesu do mozkového kortexu (stadium 5 a 6) je zodpovědné dle Braaka za rozvoj kognitivního deficitu. V posledním desetiletí, kdy byla non-motorickým projevům PN věnována velká pozornost, proběhla řada zobrazovacích a klinicko-patologických studií, díky kterým se podařilo blíže charakterizovat spektrum non-motorických projevů PN a jejich morfológické či biochemické koreláty, nicméně patofyziologický mechanismus řady z nich zůstává stále v rovině spekulací.

## **1.5.1 Pre-motorické příznaky počátečního stadia Parkinsonovy nemoci**

### **1.5.1.1 Snížení čichu (hyposmie)**

Hyposmie je jedním z nejčastěji se vykytujících pre-motorických příznaků PN. Jejím morfológickým korelátem je neurodegenerace s přítomností Lewyho tělísek postihující bulbus olfactorius a související oblasti mozku jako je amygdala a perirhinální kortex (Dickson et al. 2009). Tyto změny doprovázené poruchou čichu mohou předcházet rozvoji motorických příznaků PN o 4-6 let (Muller et al. 2003). Hyposmie se vyskytuje až v 90% případů PN (Myiamoto 2012). Může být jedním z nejvíce citlivých markerů v diagnostice časného stadia onemocnění. Kromě toho může sloužit jako pomocné kritérium v diferenciaciální diagnostice PN a atypických parkinsonských syndromů či vaskulárního parkinsonismu, u nichž dochází

k postižení čichu velmi zřídka (Wenning et al. 1995, Katzenschlager et al. 2004). Dále může její přítomnost pomoci v rozlišení parkinsonského třesu od třesu esenciálního v době, kdy ještě není vyjádřen hypokineticko-rigidní syndrom (Ondo et al. 2005). K vyšetření čichu se standartně používá University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) obsahující 40 vzorků různých pachů, které jsou standardizovány dle věku a pohlaví (Doty et al. 1984).

### **1.5.1.2 Poruchy chování v REM spánku**

Poruchy chování v REM spánku jsou charakterizovány opakujícími se epizodami náhlých, abnormálních, intenzivních pohybů těla, hlavy nebo končetin, které se objevují v průběhu REM fáze spánku. Jsou obvykle spojeny se sny, ve kterých se pacient proti něčemu či někomu brání. V nejtěžších případech může pacient přivodit sobě či svému partnerovi zranění. Nicméně existují i případy lehkých forem těchto spánkových poruch, kdy pacient tyto problémy neudává, pokud na ně není konkrétně dotázán. Jiní pacienti, zejména pokud spí samostatně, si těchto poruch nemusí být vůbec vědomi (Schenck et al. 2002). Údaje z longitudinálních studií udávají, že až u 45% pacientů s idiopatickou poruchou chování v REM spánku se v dalším průběhu rozvine neurodegenerativní parkinsonismus a to charakteru PN, multisystémové atrofie nebo demence s Lewyho tělísky. Průměrná doba latence od manifestace poruchy chování v REM spánku do rozvoje parkinsonismu se pohybuje kolem 13 let (Iranzo et al. 2006, Postuma et al. 2009). Za patologický korelát těchto spánkových poruch je považováno těžké neurodegenerativní postižení s četnými Lewyho tělísky v oblasti locus ceruleus a substantia nigra (Boeve et al. 2007). Jedná se tedy o synukleinopatii, která se může dále rozvíjet do obrazu parkinsonského syndromu, a to opět jenom ze skupiny synukleinopatií, jak vyplývá z již výše zmiňovaných studií. Určitého společného jmenovatele mezi poruchami chování v REM spánku a PN tak lze s velkou pravděpodobností předpokládat. Detekci těchto spánkových poruch pomocí polysomnografického vyšetření lze tak využít jako pomocný nástroj v diagnostice časně fáze PN ještě v premotorickém stadiu.

### **1.5.1.3 Nadměrná denní spavost**

Nadměrná denní spavost je jeden z dalších problémů, který je přítomen u pacientů s PN. Velmi často se vyskytuje již v premotorickém stadiu onemocnění, ale v podstatě doprovází

klinický obraz onemocnění v celém dalším průběhu. V rozvoji této spánkové poruchy se může uplatňovat několik faktorů, k nimž patří například poruchy nočního spánku rezultující ve zvýšenou únavu během dne, nebo vedlejší účinek dopaminergní léčby. Může však vzniknout i jako primární projev PN, který odráží postižení mozkových struktur podílejících se na řízení cyklu spánek-bdění neurodegenerativním procesem (Comella 2007). Za strukturu asociovanou s rozvojem nadměrné denní spavosti je na základě klinicko-patologických nálezů považován locus coeruleus. Jde o subkortikální noradrenergní mozkovou oblast, zapojenou do řízení spánkového cyklu, v níž byly u pacientů trpících nadměrnou denní spavostí prokázány neurodegenerativní změny doprovázené přítomností Lewyho tělísek (Lim et al. 2009). Diagnosa poruch spánku vyžaduje cílený rozhovor ošetřujícího lékaře s pacientem nebo s pečovatelem, následovaný konzultací se specialistou spánkové poruchy.

#### **1.5.1.4 Autonomní dysfunkce**

V souvislosti s PN se můžeme setkat se širokým spektrem autonomních poruch, jako jsou obstipace, urogenitální problémy a ortostatická hypotenze doprovázená dalšími kardiovaskulárními abnormitami (Chaudhuri 2001). Prevalence těchto poruch je udávána v širokém rozmezí 20-80% (Jost 2003). K jejich rozvoji dochází na podkladě neurodegenerativního postižení řady struktur centrální i periferní části sympatického a parasympatického vegetativního nervového systému (Benarroch et al. 2000). Jejich manifestace často předchází rozvoji klasické motorické symptomatologie onemocnění.

##### **1.5.1.4.1 Obstipace**

Obstipace je jedním z nejčastějších non-motorických projevů PN, která může být významným problémem dlouhou dobu před manifestací motorické symptomatiky. Hlavní příčinou této poruchy je snížená motilita gastrointestinálního traktu (GIT), která je nejpravděpodobněji způsobená neurodegenerativními změnami, které postihují řadu jeho částí. Braak ve svém „stagingu“ uvádí přítomnost neurodegenerativního procesu a Lewyho tělísek v parasympatických jádrech mozkového kmene, konkrétně zadního motorického jádra nervus vagus. Tato struktura, která je postižena v rámci neurodegenerativního procesu jako jedna z prvních, poskytuje preganglionární parasympatická vlákna gangliím téměř všech viscerálních orgánů (Del Tredici et al. 2002). Kromě postižení centrálních parasympatických

jader byly časné neurodegenerativní změny s typickou synukleinopatií prokázány i v parasympatických gangliích ve stěně GIT, zejména v dolním jícnu (Wakabayshi et al. 1988) a v žaludku (Braak et al. 2006). Všechny tyto neuropatologické změny předcházejí postižení substantia nigra neurodegenerativním procesem. Z toho důvodu jsou symptomy, které se na jejich podkladě rozvíjejí, součástí pre-motorického stadia PN.

#### ***1.5.1.4.2 Ortostatická hypotenze a další kardiovaskulární poruchy***

Dalším relativně častým non-motorickým projevem je ortostatická hypotenze. Postihuje 30-60% pacientů trpících PN (Goldstein et al. 2006). Je definována jako pokles systolického tlaku o 20mm Hg nebo diastolického tlaku o 10mm Hg během tří minutového stoje, ve srovnání s hodnotami krevního tlaku naměřenými vleže. Ortostatická hypotenze je důsledkem neadekvátní odpovědi krevního tlaku na posturální změny. Může se manifestovat v kterékoli fázi onemocnění. V pozdějších stádiích se rozvíjí nejčastěji jako vedlejší účinek dopaminergní léčby, nicméně často bývá společně s dalšími kardiovaskulárními abnormitami, jako jsou porucha variability srdeční frekvence a porucha srdeční kontraktility, přítomna již v pre-motorické fázi onemocnění (Goldstein et al. 2006). Za morfologický korelát těchto abnormit jsou považovány degenerativní změny v sympatickém nervovém systému, jenž se podílí na inervaci kardiovaskulárního systému. Úbytek neuronů spojený s přítomností Lewyho tělísek byl prokázán v sympatických gangliích včetně ganglium stellatum a v sympatických nervových vláknech myokardu a epikardu (Orimo et al. 2008, Fujishiro et al. 2008). V případě manifestace ortostatické hypotenze v pre-motorickém stadiu onemocnění, může být problematická klinická diferenciace PN od multisystémové atrofie (MSA), pro kterou je přítomnost autonomní dysfunkce, jako iniciálního symptomu, zcela typická a je jedním z hlavních klinických diagnostických kritérií tohoto onemocnění. Diagnostickým nástrojem, který může pomoci odlišit tyto dvě klinické jednotky, je SPECT s použitím [I-123]-metaiodobenzylguanidinu, pomocí kterého lze vizualizovat a kvantifikovat srdeční sympatickou inervaci. Míra vychytávání [I-123]-metaiodobenzylguanidinu koreluje s mírou integrity postganglionárních neuroadrenergických neuronů v srdci. Právě postganglionární sympatické neurony jsou postiženy neurodegenerativním procesem v případě PN, zatímco u MSA je za rozvoj autonomní kardiovaskulární dysfunkce zodpovědná preganglionární a centrální část sympatického nervového systému (Braune et al. 1999).

#### ***1.5.1.4.3 Urogenitální problémy***

Močová dysfunkce je jedním z velmi častých problémů doprovázejících PN. Obvykle dochází k rozvoji hyperaktivity detrusoru rezultující v urgentní a frekventní mikci a nykturii. Hypoaktivita detrusoru, která má za následek opožděné vyprazňování močového měchýře, potíže se začátkem močení a opakující se infekce močových cest, bývá přítomna méně často. Příčinou rozvoje této dysautonomie je pravděpodobně degenerace vegetativních nervových vláken regulujících funkci močového měchýře. Jednou z dalších hypotéz je dysfunkce fronto-bazálního okruhu, který má za normálních okolností inhibiční vliv na vyprazdňovací reflex močového měchýře (Sakakibara et al. 2012).

Ze sexuálních poruch se u PN můžeme setkat jak s hypersexualitou, tak s hyposexualitou. Hypersexualita je považována za vedlejší projev dopaminergní léčby a je řazena mezi poruchy kontroly impulsů (Moller et al. 2002). K rozvoji hyposexuality, ať již v podobě sníženého libida či erektilní dysfunkce, dochází na podkladě dysfunkce centrální a postganglionární periferní části zejména sympatického nervového systému, způsobené jeho postižením neurodegenerativním procesem. Kromě degenerativního procesu se na rozvoji hyposexuality pravděpodobně účastní i další faktory, jako je snížené množství testosteronu a psychogenní vlivy (Okun et al. 2002). Přítomnost erektilní dysfunkce je uváděna až u 60% pacientů s PN (Magerkurth et al. 2005). Erektilní dysfunkce je také považována za prodromální symptom Parkinsonovy nemoci. Její přítomnost může představovat až 3,8 krát vyšší riziko rozvoje tohoto onemocnění (Gao et al. 2007).

#### ***1.5.1.4.4 Nadměrné pocení***

Nadměrné pocení neboli hyperhidrosa, je popisováno v 30-50% případů PN (Hirayama et al. 2006). Projevuje se zejména v oblasti obličeje a trupu. Často bývá popisováno v průběhu „off“-period nebo peak-of-dose dyskines (Adler 2005). Příčina hyperhidrosy může souviset s dysfunkcí hypotalamu. Nicméně, současně přítomné snížení nebo úplné chybění sympatické reflexní kožní odpovědi může svědčit i pro vliv postsynaptické sympatické denervace (Schestatsky et al. 2006).

### **1.5.1.5 Deprese a anxieta**

Depresivní syndrom je charakterizován pocitem smutku, viny, nedostatkem sebeúcty a výčitkami svědomí. Vyskytuje se u 10-45% pacientů s PN (Burn 2002). Ve většině případů předchází rozvoji motorické symptomatologie. U deprese asociované s PN je předpokládán spíše biologický nežli reaktivní podklad. Předpokládá se porucha serotoninergních, limbických noradrenergických a dopaminergních neurotransmitterových systémů (Remy et al. 2005). Dokladem tohoto je dobrá odpověď depresivní symptomatiky na podávání preparátů zvyšujících noradrenergí a serotoninergní transmissi. Anatomický substrát deprese PN není zatím znám, nicméně noradrenergí a serotoninergní deficit je dobře zdokumentován. Ke strukturám, které využívají tyto neurotransmitery ke své funkci, patří locus coeruleus a nucleus raphe, které jsou jednoznačnými cíly v procesu neurodegenerace u PN (Jellinger 1991, Richard 2005). Jejich postižení tak patrně může hrát roli v rozvoji deprese. K postižení těchto lokalit dochází podobně jako v případě spánkových poruch již v časně fázi onemocnění, tedy ještě před manifestací motorických projevů, což je důvodem manifestace depresivní symptomatologie již v pre-motorickém stadiu PN.

### **1.5.1.6 Poruchy zrakových funkcí**

Poruchy zraku ve smyslu poruchy rozlišování barev a kontrastní citlivosti jsou jedněmi z dalších pre-motorických projevů PN (Buttner et al. 1995). Existují důkazy, že nedostatek dopaminu může vést k primární zrakové dysfunkci. Inervace v okolí fovea centralis je dopaminergní. Autoptickým vyšetřením mozkové tkáně neléčených pacientů s PN byla prokázána snížená koncentrace dopaminu v sítnici ve srovnání s léčenými pacienty, kde koncentrace dopaminu dosahovala normálních hodnot. Tyto změny tudíž mohou být příčinou retinální dysfunkce a dají se prokázat i nepřímo, elektroretinografií (Nguyen-Legras 1988, Harnois et al. 1990, Devos et al. 2005). Kromě snížené koncentrace dopaminu v sítnici hraje roli i postižení retino-diencefalicko-mesencefalicko-pineální osy u PN, což má za následek poruchu dopamino-melatoninové rovnováhy a z ní rezultující poruchu zrakových funkcí (Willis 2008). Poruchy zrakových funkcí se vyskytují i v dalším průběhu onemocnění, jako pocit rozmazaného vidění při nedostatku světla během „off“period, což pravděpodobně rovněž souvisí s foveální retinální dopaminergní dysfunkcí (Wink et al. 2000).

## 1.5.2 Non-motorické příznaky pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci

### 1.5.2.1 Kognitivní deficit

Kognitivní porucha se jeden z velmi častých non-motorických projevů PN, vyskytující se až v 80% případů onemocnění (Hely et al. 2008). Významně ovlivňuje kvalitu života pacientů, zvyšuje zátěž pečovateli a náklady související s péčí o pacienty (Winter et al. 2011, Vossius et al. 2011, Fletcher et al. 2011). Časový interval mezi začátkem onemocnění a rozvojem demence je velmi variabilní. V některých případech se demence rozvíjí za několik let po stanovení diagnózy, zatímco jiní pacienti nejeví známky kognitivního deficitu ani po 20 letech onemocnění (Aarsland et al. 2007). Přibližně u 25% pacientů s PN je přítomna lehká kognitivní porucha, která může být až v 20% případů přítomna ještě před zahájením dopaminergní léčby. Kognitivní profil demence u PN je značně heterogenní. Častý je deficit epizodické paměti, poruchy zrakově-prostorové orientace a verbální fluence. Běžně jsou přítomny poruchy pozornosti a exekutivních funkcí (Bronnick et al. 2010). Deficit paměti může mít různou intenzitu, která narůstá s progresí kognitivního deficitu, nicméně v časných stádiích demence není dominantním symptomem.

Patologický podklad kognitivního deficitu u PN je stále předmětem diskusí. Studie, které se těmito klinicko-patologickými korelacemi zabývaly, přinesly rozporuplné nálezy. Některé práce prokázaly spojitost mezi nikoli distribucí, ale počtem Lewyho tělísek a demencí (Hurtig et al. 2000, Aarsland et al. 2005). Podle Braakovy hypotézy je za patologický substrát demence u PN považováno rozšíření typické „Lewy body“ patologie do limbických (stadium 5) a kortikálních (stadium 6) struktur (Braak 2005). Podle jiných autorů je současná přítomnost alzheimerovské patologie důležitějším substrátem demence u PN než změny asociované s Lewyho tělísky (Sabbagh et al. 2009). U některých pacientů může hrát roli rovněž koincidence s vaskulárním postižením (Jellinger et al. 2008). Do jaké míry se tyto jednotlivé změny podílejí na rozvoji a tíži kognitivního deficitu, není jasné. Jiná práce uvádí, že dopaminergní deficit ve frontostriálních okruzích vede k rozvoji lehkého dysexekutivního syndromu, který nadále zůstává více či méně stabilní. Naopak, u pacientů s difusní „Lewy body“ patologií a předpokládanou cholinergní deplecí dochází k rozvoji paměťového deficitu a poruše zrakově-prostorové orientace, což má za následek rychlejší progresi kognitivního deficitu a rozvoj demence (Kehagia et al. 2010).

### **1.5.2.2 Psychotické projevy**

Psychotické projevy se u PN začínají objevovat průměrně po 10 letech od stanovení diagnózy. Jejich časnější manifestace nasvědčuje spíše některé z alternativních diagnos, jako je demence s Lewyho tělísky, Alzheimerova nemoc nebo jiné koincidentní psychiatrické onemocnění (Fenelon 2008). Nejčastěji jde o vizuální halucinace, následované halucinacemi sluchovými. Dále bývají přítomny paranoidní bludy, jejichž obvyklým obsahem je podezírání z manželské nevěry či opuštění. V časném stadiu psychosy bývají přítomny vizuální iluze, nejčastěji popisované jako „nejasné obrazy v periferním vidění“. S progresí psychotického syndromu se tyto zrakové fenomény stávají mnohem více formovanými (Goetz et al. 2006). Vizuální halucinace se vyskytují u 25-35% případů PN, sluchové halucinace postihují přibližně 20% a vizuální iluze až 72% pacientů s PN (Fenelon et al. 2010). Přesný patofyziologický podklad rozvoje psychotických poruch u PN není znám. K rizikovým faktorům rozvoje halucinací u PN se řadí léčba dopaminergními preparáty, vyšší věk, tíže a délka onemocnění a přítomnost kognitivního deficitu (Weintraub et al. 2007). Za struktury zodpovědné za rozvoj zrakových halucinací jsou považovány dolní temporální lalok a pars reticulata substantia nigra. Dolní temporální lalok je fyziologicky zapojen do zpracování zrakových podnětů souvisejících s lidmi a objekty, které jsou typickým obsahem dobře formovaných halucinací u PN. Při srovnání skupiny pacientů s PN, kteří trpěli halucinacemi a skupiny bez halucinatorních projevů, bylo ve skupině pacientů s halucinacemi prokázáno větší množství Lewyho tělísek a snížení krevního průtoku v dolním temporálním a temporooccipitálním kortexu. Léze v mediální části pars reticulata substantia nigra vedou k rozvoji živých, dobře formovaných halucinací, podobných těm, které se vyskytují u PN. Z toho důvodu může být tato struktura místem, jehož dysfunkce hraje při rozvoji zrakových halucinací roli (Harding et al. 2002). Post-mortem provedené studie prokázaly relativní ušetření subtypu-2 serotoninových receptorů v temporálním kortexu u pacientů s PN a halucinacemi ve srovnání s pacienty bez halucinatorních projevů. Toto je patrně vysvětlením, proč jsou atypická neuroleptika quetiapin a clozapin, jež jsou současně antagonisty serotoninových 2A a 2C receptorů, nejúčinnější v léčbě halucinací u PN (Cheng et al. 1991).

### **1.5.2.3 Poruchy kontroly impulsů**

Poruchy kontroly impulsů (impulse control disorders, ICD) jsou charakterizovány jako repetitivní nutkavé chování, které je motivováno vidinou potěšení nebo uspokojení a



neschopností odolávat impulsům nebo pokušením, které jsou pro jednotlivce nebo jeho okolí škodlivé. K jejich rozvoji dochází na podkladě abnormálně fungujícího systému odměny a motivace, v němž hraje důležitou roli dopamin (Gescheidt a Bareš 2011). Tyto poruchy tvoří další skupinu non-motorických projevů PN, kterým je v posledních letech věnována velká pozornost. K jejich manifestaci dochází většinou až v pokročilejších stádiích onemocnění. Do spektra těchto poruch jsou řazeny: patologické hráčství, nutkavé nakupování, hypersexualita a nutkavé přejídání. Dále bývá přítomno nutkavé chování neboli punding a nadměrné užívání dopaminergní medikace, označované jako dopaminový dysregulační syndrom. Poměrně nedávno byly popsány další poruchy, k nimž se řadí kleptomanie (Bonfanti et al. 2010) a impulsivní kouření (Bienfait et al. 2010). Tyto poruchy chování, podobně jako všechny ostatní non-motorické problémy, významně ovlivňují kvalitu života pacienta a zejména jeho okolí, protože mohou mít potenciálně devastující psychosociální důsledky. Pro samotné pacienty nebývají většinou významně obtěžující a často zůstávají skryté, dokud na ně neupozorní okolí (Voon et al. 2006). Rozvoj těchto poruch bývá nejčastěji dáván do souvislosti s léčbou dopaminovými agonisty (Voon et al. 2006, Weintraub et al. 2006), ale byly popsány také v souvislosti s užíváním L-DOPA (Molina et al. 2000) a s hlubokou mozkovou stimulací (Smeding et al. 2007). Ještě nedávno byla otázka, zda k jejich rozvoji dochází čistě v souvislosti s dopaminergní terapií ve spojitosti s neznámou individuální vulnerabilitou nebo zde hraje roli i primární patologický proces onemocnění samotného, předmětem četných diskusí (Voon et al. 2007). Výsledky největší multicentrické epidemiologické průřezové studie zaměřené na sledování přítomnosti ICD u PN, provedené v Severní Americe, bylo prokázáno, že u léčených pacientů s PN je 25 krát větší pravděpodobnost rozvoje ICD, než u pacientů s jiným běžným neurologickým onemocněním netrpících PN (Weintraub et al. 2010). Frekvence ICD se nelišila mezi skupinou neléčených parkinsoniků a zdravými kontrolami což naznačuje, že patologický proces u PN není primární příčinou rozvoje ICD, ale rozvoj těchto poruch je patrně výsledkem interakce predispozičních faktorů a dopaminergní medikace (Cilia et al. 2011). Zvýšená frekvence ICD byla prokázána i u jiných onemocnění léčených dopaminergními preparáty, jako byl syndrom neklidných nohou (Cornelius et al. 2010) a progresivní supranukleární paralýza (O'Sullivan et al. 2010). Celková prevalence ICD ve skupině pacientů s PN byla 13,6%, z toho přítomnost patologického gamblingu byla zjištěna v 5,0%, nutkavé sexuální chování v 3,5%, nutkavé nakupování v 5,7% a záchvatovité přejídání v 4,4% případů (Weintraub et al. 2010).

Obecně, z neuroanatomického hlediska, jsou za struktury zapojené v procesu rozvoje poruch chování, jejichž společným podkladem je porucha systému odměny a motivace považovány ventrální tegmentální oblast a její projekce do ventrálního striata, limbického a prefrontálního kortexu, dále ventrální a dorsální striatum a související frontostriální okruhy (Everitt et al. 2006). Podávání dopaminergní medikace může souviset s rozvojem těchto poruch chování několika mechanismy: 1) interferencí s přirozeným uvolňováním dopaminu a jeho normálními funkcemi (Miwa et al. 2004), 2) stimulací konkrétních dopaminových receptorů vedoucí k abnormálnímu fungování zapojených oblastí, 3) dopaminergní stimulace způsobuje posun od cíleného chování ke stimulační odpovědi nebo vytvoření zvyku, 4) chronická dopaminergní stimulace vede k neuronální senzitivaci ve ventrálním a dorsálním striatu a tím k rozvoji behaviorální senzitivace (Voon et al. 2007). Z fyziologického hlediska, k fázickému uvolňování dopaminu z ventrální tegmentální oblasti do nucleus accumbens dochází v době očekávání odměny a v době přijímání nepředpokládané odměny. Naopak k potlačení fázického uvolňování dochází, pokud očekávaná odměna není obdržena. Přitom množství uvolněného dopaminu závisí na velikosti odměny. K tonickému uvolňování dopaminu, na rozdíl od fázického, dochází v době očekávání značně nejisté odměny (Fiorillo et al. 2003). Levodopa a agonisté dopaminu tak mohou (vzhledem ke svým farmakologickým vlastnostem) různě zasahovat do procesu fázického a tonického uvolňování dopaminu a tím ovlivňovat systém odměny. U dopaminových agonistů hraje roli zejména míra jejich afinity k dopaminovým D3 receptorům. Zatímco dopaminové D1 a D2 receptory jsou lokalizovány s maximem v dorsálním striatu a jejich aktivace je asociována spíše s motorickými účinky medikace, zvýšená denzita D3 receptorů je přítomna zejména v limbických oblastech zahrnujících ventrální striatum a jejich aktivace souvisí spíše s psychiatrickou symptomatologií. Dopaminové D3 receptory jsou rovněž zapojeny v procesu rozvoje závislosti (Sokoloff et al. 1990).

Základem správné diagnostiky ICD u pacientů s PN je především nutnost na možnost rozvoje těchto poruch myslet a cíleně po nich pátrat při odebrání anamnézy od pacienta, příbuzných nebo pečovateli. Jako pomocný nástroj, lze k jejich detekci použít Minnesota Impulse Disorders Interview (MIDI), což je dotazník vyplňovaný pacientem, zaměřený na přítomnost ICD, jako jsou chorobné nakupování, patologické hráčství a nutkavé sexuální chování (Wientraub et al. 2006). Detailnější a přesnější diagnostika by měla být prováděna ve spolupráci s psychiatry na základě kritérií uvedených ve čtvrté verzi Diagnostického a statistického manuálu (DSM-IV) (APA 2000). DSM je americká národní klasifikace

mentálních poruch. Na rozdíl od Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN, ICD) je však podrobnější a konkrétnější, a používá se jako rozšíření a doplnění její psychiatrické části. Původně vznikla pro potřeby statistiky a srovnávání psychiatrických diagnóz. Poprvé vyšla roku 1952, v současnosti platí verze DSM-IV-TR z roku 2000. Pro rok 2013 se připravuje vydání DSM-V.

#### **1.5.2.4 Dopaminový dysregulační syndrom (Leesův syndrom)**

Dopaminový dysregulační syndrom (DDS) u pacientů s PN byl poprvé popsán v roce 2000, kdy byl pro jeho označení použit termín hedonistická homeostatická dysregulace (Giovannoni et al. 2000). Toto označení bylo původně použito v roce 1997 k definici syndromu drogové závislosti, charakterizovaného nekontrolovaným užíváním drog a způsobeného dysfunkcí systému odměny zahrnujícího dopaminergní mesokortikolimbické okruhy (Koob et al. 1997). Tato drogová závislost je charakterizována nutkavou poptávkou po specifických látkách a ztrátou kontroly nad nutností omezit jejich používání, doprovázená výskytem negativních emocionálních stavů (úzkost, podrážděnost, dysforie) podobných abstinenci syndromu. K anatomickým strukturám souvisejícím s drogovou závislostí je řazeno ventrální striatum a nucleus accumbens (Koob et al. 2010). O rozvoj poznatků souvisejících s různými aspekty DDS u PN se v posledním desetiletí zasloužila pracovní skupina prof. Andrewa Leese, proto bylo v roce 2008 Evansem a Giovannonim navrženo pro tuto poruchu označení Leesův syndrom (Evans et al. 2008).

Leesův syndrom (LS) se rozvíjí u pacientů s dlouhodobou anamnesou užívání dopaminergní medikace. Vyznačuje se užíváním mnohem vyšších dávek dopaminergních látek, než je nezbytné pro optimální kontrolu motorických příznaků. Dochází tak k rozvoji těžkých dyskines a různých poruch chování. Bývá přítomen neklid, psychomotorická hyperaktivita, agresivita, hypomanie, dysforie, anhedonie a podrážděnost při redukci dávek medikace, se silnou tuhou po další dávce dopaminergní medikace (Evans et al. 2010). Z dalších poruch chování bývá u pacientů s Leesovým syndromem přítomen punding, charakterizovaný jako komplexní stereotypní chování s intenzivním nutkáním pro vykonávání nejrůznějších činností (Evans et al. 2004). Prevalence Leesova syndromu se odhaduje v rozmezí 3,4-4,1% (Pezzella et al. 2005). K rizikovým faktorům jeho rozvoje patří začátek onemocnění v mladém věku, impulzivita a osobnostní rysy spojené s vyhledáváním příjemných pocitů, anamnesa deprese, zneužívání alkoholu a drog a poruchy kontroly impulsů (Evans et al. 2005).

Patofyziologické mechanismy vedoucí k rozvoji Leesova syndromu zatím nebyly plně pochopeny a popsány. Jednou z teorií je teorie tzv. motivační senzitivace, podle které ke kompulsivnímu užívání léků dochází na podkladě změn v dopaminergních projekcích vázaných na ventrální striatum, konkrétně nucleus accumbens. Tyto abnormality v dopaminergním a GABA-ergním přenosu vedou k senzitivaci a aktivaci systému odměny vázaného na nucleus accumbens, označovaným jako motivační významnost (Robinson et al. 2000). Tato teorie byla potvrzena i pomocí funkční magnetické rezonance, kdy nutkavé užívání drog bylo spojeno s rozvojem senzitivace dopaminergních transmisí ve ventrálním striatu. Tato senzitivace vyvolaná podáváním L-DOPA u pacientů s PN korelovala s nutkavým vyhledáváním léků a pundingem (Evans et al. 2006).

Pro potenciální rozvoj LS může svědčit přítomnost některých příznaků a poruch, které označujeme jako tzv. „red flags“ (Evans a Giovannoni 2008, tabulka 5). Diagnóza je pak stanovena na základě současných diagnostických kritérií kompulsivního užívání dopaminergní medikace (Evans a Giovannoni 2008, tabulka 6).

Z léčebných opatření u pacientů s rozvinutým LS se přistupuje k postupné a pečlivě kontrolované redukci dávek L-DOPA. V refrakterních případech lze vyzkoušet quetiapin (O'Sullivan et al. 2007). S ohledem na hypotézu (analogicky jako při rozvoji dyskines) že k rozvoji stereotypního chování a pundingu dochází v důsledku přecitlivělosti striatálních dopaminergních receptorů, lze v jejich ovlivnění použít amantadin. Předpokládaný účinek amantadinu spočívá v bloádě glutamátových NMDA receptorů, jak je diskutováno v pracích popisujících ovlivnění pundingu u pacientů s PN pomocí amantadinu (Kashihara et al. 2008).

**Tabulka 5. Tzv. „red flags“ dopaminového dysregulačního syndromu (Lees' syndrome) (Evans a Giovannoni 2008)**

Bažení po dopaminergním preparátu
Abstinenční syndrom při vysazení
Tolerance dopaminergní medikace
Hypomanické změny nálady
Poruchy impulzivity
Agresivita
Psychóza
Invalidizující dyskinese

**Tabulka 6. Současná diagnostická kritéria kompulsivního užívání dopaminergní medikace (Evans a Giovannoni 2008).**

Potřeba neustálého zvyšování dávek dopaminergní medikace v množství mnohem vyšším než je nezbytné ke zlepšení parkinsonské symptomatologie
Vzorec patologického užívání: výrazná potřeba léku i v situaci, kdy jsou přítomny významné dyskinese, stálá potřeba zajišťování léku, neochota k redukci medikace
Porucha sociálního a pracovního fungování pro přítomnost invalidizujících léčbou navozených psychomotorických poruch
Rozvoj hypomanie, manie nebo cyklothymního afektivního syndromu ve vztahu k dopaminergní léčbě
Rozvoj abstinčního syndromu s dysforií, depresí, emoční instabilitou, iritabilitou a úzkostí v návaznosti na redukci dopaminergní léčby
Přítomnost poruchy delší než 6 měsíců

### 1.5.2.5 Bolest u Parkinsonovy nemoci

Bolest je jedním z dalších non-motorických příznaků onemocnění, který se vyskytuje až u 70-85% pacientů trpících PN. Její přítomnost významně ovlivňuje kvalitu života pacientů. Tento negativní dopad je dále zhoršován tím, že je velmi často špatně diagnostikována a neadekvátně léčena (Beiske et al. 2009). Bolest se může manifestovat jak v pre-motorické fázi onemocnění, tak kdykoliv v jeho dalším průběhu. Bývají přítomny nejrůznější typy bolesti, postihující různé části těla. To je patrně jedním z důvodů, proč zatím nebyl vytvořen jednotný konsensus týkající se patofyziologických mechanismů a klasifikace bolesti u PN. Předpokládá se, že v rámci progredující multisystémové neurodegenerace, postihující jak dopaminergní tak non-dopaminergní mechanismy, dochází rovněž k poškození struktur a mechanismů zapojených do procesu bolesti na různých úrovních. U pacientů s PN byl nezávisle na věku a délce trvání onemocnění prokázán významně redukován počet volných nervových zakončení (Nolano et al. 2008). V časných stádiích PN byl v souvislosti s degenerativními změnami postihujícími míchu zjištěn i úbytek neuronů v oblasti zadních rohů míšních (Braak et al. 2007), jenž může ovlivňovat přenos bolestivých podnětů z periferie do vyšších center. Dále může být přenos nociceptivních informací z míchy do vyšších center modifikován v důsledku

neurodegenerativního postižení jader mozkového kmene, jež jsou součástí sestupných drah modulujících přenos bolestivých podnětů (Brefel-Courbon et al. 2005). Řada těchto jader je postižena již v premotorickém stadiu onemocnění (Millan 2002). Přítomnost Lewyho tělísek v rostromediální oblongátě, zahrnující nucleus raphe magnus a nucleus gigantocellularis, a v locus coeruleus byla prokázána již ve stadiu 2 dle Braakova stagingu, jež odpovídá premotorické fázi postižení, kdy jsou neurodegenerativním procesem postiženy bulbus olfactorius a dolní část mozkového kmene (Gebhart 2004). Jedná se o struktury, které hrají důležitou roli v modulaci nociceptivní transmise, konkrétně se podílejí na inhibici nociceptivních podnětů přicházejících z jader zadních rohů míšních. Současně jsou zapojeny do systémů transformujících podněty z limbického systému do sestupných projekcí, kontrolou excitability motoneuronů somato-motorického systému. Postižení těchto struktur tak může vést ke změnám vnímání intenzity bolesti a ke změnám vegetativních, emočních a kognitivně - vyhodnocovacích odpovědí při zpracování bolestivých podnětů (Scherder et al. 2005). Vedle postižení extranigrálních struktur se na změnách ve zpracování bolestivých podnětů podílí i postižení samotného nigrostriatálního systému, a to ovlivněním laterálního thalamu jako jednoho z hlavních center systému bolesti a dále vlivem dysfunkce samotného striata. V důsledku zvýšené neuronální aktivity subthalamického jádra, vnitřního pallida a pars reticulata substantia nigra, navozené denervací nigrostriatálního systému, dochází k výrazné inhibici v oblastech laterálního thalamu, což má za následek řadu změn v mechanismech zpracování bolesti. Jedním z nich je snížení schopnosti přesné lokalizace, jako jednoho z diskriminačních prvků bolesti, což je podpořeno faktem, že řada pacientů s PN není schopna bolest přesně lokalizovat (Scherder et al. 2005). Substantia nigra, vedle ovlivnění diskriminačních aspektů bolesti, má vliv na způsob chování v reakci na bolest. V důsledku dysfunkce striata u PN dochází k ovlivnění přesné lokalizace bolesti, emocionálního rozměru bolesti a subjektivního vnímání intenzity bolesti (Juri et al. 2010).

Ve snaze zavést klasifikaci bolesti související s PN bylo učiněno několik pokusů, nicméně vzhledem k zatím ne zcela objasněným mechanismům její patofyziologie nebylo dosaženo konsenzu (Nebe et al. 2009, Hanagasi et al. 2011). V současnosti je nejběžněji používaná klasifikace, vytvořená Fordem a jeho pracovní skupinou (Ford 2010). Podle této klasifikace je bolest u PN, s ohledem na mechanismus, frekvenci a další vlastnosti, rozdělena do 6 kategorií (tabulka 7). Nejčastějším typem je muskuloskeletální bolest, která se vyskytuje až u 70% pacientů s PN. Dystonická bolest postihuje přibližně 40%, neuropatická bolest 20% a centrální typ bolesti 10% pacientů trpících PN (Beiske et al. 2009).

**Tabulka 7. Klasifikace bolesti u Parkinsonovy nemoci (Ford et al. 2010, Ha et al. 2012)**

Muskuloskeletální	Bolesti, bolestivé křeče, „zmrzlé rameno“, bolesti zad, kloubní deformity, artritické symptomy. Může být způsobena rigiditou, imobilitou, skeletální deformitami a mechanickými faktory. Může být asociována s revmatologickým nebo ortopedickým onemocněním.
Dystonická	Dystonické postury a křeče, L-Dopa indukované dystonie: wearing-off dystonie, časná ranní „off“ dystonie, peak of dose dystonie, bifázické dystonie.
Neuropatická	Radikulární neuropatická bolest lokalizovaná v distribuci příslušného nervového kořene, pravděpodobně nemá přímou souvislost s Parkinsonovou nemocí. Periferní neuropatická bolest, distální symetrická, pravděpodobně související s terapií L-DOPA.
Centrální	Špatně lokalizovatelná, špatně popsateľná. Konstantní pocit palčivé bolesti nebo neurčitých pocitů napětí a nepohodlí, nejsou omezeny na dermatom či nervovou distribuci. Autonomní a viscerální dyskomfort (bolesti břicha, dušnost, gastroesofageální reflex, pocit horka) většinou v souladu s non-motorickými „off“ symptomy.
Akatizie	Pocit vnitřního neklidu s neschopností zůstat v klidu s nutkáním vykonávat pohyb.
Další	Ústní a vaginální bolesti: pálení v ústech, vaginální syndrom. Mohou představovat senzitivní wearing-off symptomy, reagující na podání L-DOPA.

## 2. Speciální část

### 2.1 Non-motorické příznaky Parkinsonovy nemoci v doménách kognitivně-behaviorální a somatosenzitivní

V průběhu uplynulých 5 let jsme se soustředili na možnosti zlepšení klinické, neuropsychologické a instrumentální diagnostiky non-motorických příznaků PN. Již na začátku této práce jsme zvolili 2 domény, které podle našeho názoru interferují s kvalitou života pacientů s PN nejvíce: kognitivně behaviorální a somatosenzitivní. **Kognitivně-behaviorální doména** zahrnuje poruchy, které jsou významně obtěžující nejen pro pacienta, ale často i pro jeho okolí. Poruchy kontroly impulsů jsou reprezentovány behaviorálními poruchami, které mají často významný přesah z oblasti medicínské do oblasti sociální (patologické hráčství, hypersexualita, kompulzivní nakupování a podobně). **Somatosenzitivní doména** zahrnuje bolest, která je podle recentních výzkumů ve velkých kohortách subjektivně pacienty vnímána jako nejvíce obtěžující non-motorický příznak. V našich pracech jsme referovali o výsledcích naší snahy o zjištění, zda a jak jsou tyto poruchy diagnostikovány a vůbec diagnostikovatelné, a zda by zlepšené diagnostické úsilí mohlo vést k lepší léčitelnosti non-motorických příznaků již v počátečním období jejich manifestace.



## **2.2 Srovnání osobnostních charakteristik u pacientů trpících Parkinsonovou nemocí s a bez poruchy kontroly impulzů a u zdravých dobrovolníků**

### **Abstrakt**

**Cíl:** Zaměřili jsme se na osobnostní charakteristiky u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) s a bez poruchy kontroly impulzů (ICD, impulse control disorder).

**Metodika:** Pacienti i kontrolní skupina byli testováni dotazníky MMPI-2 (Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2), které jsou vysoce citlivé na odhalení závislostního chování. Zaznamenali jsme průměrnou dobu trvání onemocnění a průměrnou dávku L-DOPA u skupin pacientů s PN.

**Výsledky:** Ze 46 pacientů s PN byla zjištěna přítomnost ICD u 13: hypersexualita, patologické přejídání se, nebo dopaminový dysregulační syndrom (poruchu regulace dopaminu). Pacienti s PN s přítomností ICD měli delší trvání onemocnění (11 vs. 5 let) a brali vyšší dávky levodopa (900 vs. 500mg/den). Ve 4 doménách klinických škál MMPI-2 skórovali nad patologický práh, stejně jako v 8 klinických subškálách a obsahových škálách. Nejvýznamnější abnormalitou bylo odcizení se sobě a druhým.

**Závěr:** V běžné populaci jsou ICD podobné poruchám z užívání návykových látek.

U pacientů s PN nalézáme některé osobnostní profily, které by mohly hrát roli v rozvoji ICD nebo dopaminového dysregulačního syndromu. MMPI-2 by mohl být obecně použitelným testem užívaným u pacientů s PN pro detekci rozvíjejícího se ICD.

**Klíčová slova:** Parkinsonova choroba, porucha kontroly impulzů, dopaminový dysregulační syndrom, MMPI-2.

### **Úvod**

Prevalence psychiatrických poruch u pacientů v různých stádiích Parkinsonovy nemoci (PN) se pohybuje od 12% do 90%. Nejčastější poruchou při přirozeném vývoji PN je deprese. Terapie L-DOPA a agonisty dopaminu může způsobovat psychózu a hypomanií. Předávkování antiparkinsoniky může způsobovat další uznávané, přesto méně časté, psychiatrické poruchy: hypersexualitu a určité návykové chování [1]. Byla zaznamenána zvýšená četnost poruch z impulzivně-kompulzivního spektra, jejichž rozvoj může být spojen s onemocněním samotným, s farmakologickou léčbou nebo s obojím.

U některých pacientů s PN by kompulzivní chování mohlo souviset s kompulzivním užíváním dopaminergní medikace [2,3], což by mohlo být vysvětleno deficitem v dopaminovém

systemu odměny [4]. Pro impulzivně-kompulzivní poruchy je společná jejich podnětová nebo odměnová a repetitivní podstata a jejich propojení s návykovostí [5]. Pacienti nemohou adekvátně předpokládat negativní důsledky svého konání a přiklánějí se k vyhledávání kompulzivních odměňovaných aktivit [6]. Tyto komplikace u PN se nejčastěji objevují u pacientů, kteří užívají vyšší dávky dopaminergních léků, u pacientů s nižším věkem v začátku onemocnění, anamnézou deprese a zneužívání drog nebo alkoholu, a u pacientů s osobnostními rysy spojenými s vysokou mírou vyhledávání nového, tzv. „novelty-seeking“ [7].

Behaviorální, osobnostní a klinické korelace a rizikové faktory těchto syndromů dosud nebyly přesně pochopeny. V současné době není jasné, zda se poruchy chování, kterými jsou impulzivní poruchy (ICD - impulse control disorder) a dopaminový dysregulační syndrom (DDS – dopamine dysregulation syndrome), rozvíjejí jako důsledek užívání dopaminergní medikace nebo zda při jejich rozvoji hraje roli primární patologický proces onemocnění. Vztah mezi dopaminergní léčbou, individuálními predispozičními faktory a poruchami chování, je stále předmětem diskuzí [8].

Repetitivní chování a chování s vyhledáváním odměn pravděpodobně souvisí s abnormální dopaminergní stimulací [9]. Stejný patofyziologický mechanismus je předpokládán u osob se závislostí na návykových látkách, u narkomanů a alkoholiků, a u osob s primárními impulzivními poruchami [10]. Je známo, že psychiatrickí pacienti se závislostí na návykových látkách nebo s impulzivními poruchami manifestují specifické osobnostní znaky, které jsou odlišné od zdravých kontrolních subjektů [11,12,13]. Tato známá odlišnost vedla k otázce, zda se pacienti s PN, u kterých dojde k rozvoji ICD také odlišují ve svých osobnostních charakteristikách od pacientů s PN, u kterých se ICD nerozvinou a od zdravých kontrolních jedinců. Cílem naší práce bylo zhodnotit některé osobnostní znaky, jež by mohly mít vztah k rozvoji ICD u pacientů s PN. K hodnocení jsme se rozhodli použít klinické škály a subškály dotazníku Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 (MMPI-2).

MMPI-2 je jedním z nejběžněji užívaných evaluačních nástrojů duševního zdraví, který se používá zejména pro hodnocení osobnostních rysů u pacientů se závislostí na návykových látkách [14]. Tento racionálně vytvořený a empiricky validovaný nástroj je tvořen 567 tzv. „true/false“ otázkami, pomocí kterých lze hodnotit široké spektrum psychopatologie. Široký rozsah škál a norem zavedených pro různé populace a bezkonkurenční šíře výzkumu, provedeného s pomocí MMPI-2, poskytují pevné základy, na kterých lze postavit hodnocení psychopatologických profilů jednotlivců s psychiatrickými problémy pro klinické popisy onemocnění a plánování terapie [15].

Naše pracovní hypotézy byly tyto:

1. zda se pacienti s PN liší v jejich MMPI-2 profilu od zdravých kontrolních jedinců,
2. zda se pacienti s PN a ICD liší v klinických škálách, subškálách a obsahových škálách MMPI-2 od pacientů s PN bez ICD .
3. zda je rozdíl v délce trvání onemocnění mezi pacienty s PN a ICD a pacienty s PN bez ICD.
4. zda je mezi pacienty s PN a ICD a pacienty s PN bez ICD rozdíl ve velikosti dávek dopaminergní léčby.
5. zda je u pacientů s PN s ICD vyšší pravděpodobnost prokazatelného návykového chování (analogicky k psychiatrickým pacientům, narkomanům a alkoholikům) spojená s abnormalitami v následujících MMPI-2 subškálách: Social Responsibility (Re) (sociální odpovědnost), Alienation–Self and Others (Si3) (odcizení se sobě a druhým), Addiction Admission Scale (AAS) (škála připuštění závislosti), a Addiction Potential Scale (APS) (škála potencionální závislosti). Alienation – Self and Others (Si3) je subškálou Social Introversion clinical scale (Si) (klinická škála sociální introverze), společně se subškálami Shyness/Self-Consciousness (Si1) (plachosti/nesmělosti) a Social Avoidance (Si2) (sociální vyhýbání se) [15].

## **Pacienti**

Všichni účastníci studie byli pacienti hospitalizovaní ve specializovaném terciárním centru pro diagnostiku a léčbu neurodegenerativních onemocnění. Zařazeno bylo 46 pacientů s PN, z nichž u 13 byla přítomna některá z poruch kontroly impulsů, a 33 pacientů s PN, kde nebyla žádná z těchto poruch detekována. Kontrolní skupinu tvořilo 56 pacientů bez PN, kteří byli náhodně hospitalizováni pro algický vertebrogenní syndrom.

Všichni pacienti s PN byli v době stanovení diagnózy detailně vyšetřeni. Bylo provedeno podrobné neurologické, psychologické a psychiatrické vyšetření, vyšetření mozkomíšního moku a podrobné zobrazovací vyšetření mozku zahrnující magnetickou resonanci, vyšetření dopaminových transportérů (DaTSCAN), vyšetření mozku jednofotonovou emisní tomografií (SPECT) a vyšetření mozku pomocí pozitronové emisní tomografie za použití F-DOPA. Dále bylo provedeno neurofyziologické vyšetření (EEG, EMG, multimodální evokované potenciály). Diagnóza PN byla stanovena na základě dosud platných diagnostických kritérií kritérií United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UK PDBB) [16].

Do studie byli zařazeni pacienti s mírným až středně těžkým postižením (Hoehn & Yahr stadium I-IV), kteří souhlasili s vyplněním MMPI-2 dotazníku. Dalšími z podmínek zařazení do studie byla schopnost porozumět a souhlasit s informovaným souhlasem, nepřítomnost demence (dle kritérií DSM-4, a výše skóre Mini Mental State Examination, t.j.  $\geq 25$ ), stabilní dopaminergní medikace minimálně 6 měsíců před hodnocením a absence medikace antidepressivy nebo antipsychotiky. Celkem 54 pacientů s PN splnilo zařazovací kriteria a bylo požádáno o zpracování dotazníku, 46 z nich souhlasilo.

Jedinci zařazení do kontrolní skupiny nesměli mít anamnesu neurologických a psychiatrických onemocnění, zneužívání návykových látek a dalších poruch, jež by mohly potencionálně ovlivnit jejich MMPI-2 skóre.

Všichni pacienti a kontrolní subjekty podepsali před zařazením do studie informovaný souhlas. Informovaný souhlas i protokol celé studie byly schváleny ústavní etickou komisí.

### **Metodika:**

Každý účastník studie byl v průběhu 18 měsíců jednou hodnocen za pomoci dotazníku MMPI-2. Účastníci vyplňovali papírovou formu dotazníku a museli odpovědět na všech 567 „true/false“ otázek. Skóre MMPI-2 škál bylo vypočítáno jako součet počtu položek pro každou škálu. Tyto výsledky byly označeny jako T-skóre.

Zvýšené hodnoty T-skóre pro jednotlivé škály refletovaly různé aspekty psychopatologie. Pro srovnání všech tří skupin pacientů byly použity T-skóre jednotlivých základních klinických škál, klinických subškál a obsahových škál. Z klinických subškál a obsahových škál byly vybrány škály s předpokládanou vysokou citlivostí pro patrné návykové chování [15].

Pro screening ICD ve skupině pacientů s PN byla použita modifikovaná verze Minnesota Impulsive Disorders Interview (MIDI). Tento nástroj je převážně používám k detekci patologického hráčství, trichotillomanie (kompulzivní vytrhávání si vlasů), kleptomanie (nutkání ke krádežím věcí, které nejsou potřebné), pyromanie (nutkání ke žhářství, nebo sledování požárů), intermitentních explozivních poruch, kompulzivního nakupování a kompulzivního sexuálního chování [17, 18]. Vzhledem k tomu, že dotazník MIDI nepokrývá doménu patologického přejídání se, byla pro hodnocení této poruchy použita doporučená kriteria DSM-IV, revize textu: pozitivní odpověď na obě vstupní otázky a  $\geq 3$  sekundárních otázek [19,20]. Za účelem identifikace Leesova syndromu bylo provedeno neuro-psychologické vyšetření. Diagnóza byla stanovena na základě současných diagnostických

kritérií pro kompulzivní užívání dopaminergní medikace u pacientů s PN a přítomnosti tzv. „červených vlajek“ neboli „red flags“ dopaminového dysregulačního syndromu. [21].

U všech pacientů s PN byl zaznamenán současný věk, věk v době začátku onemocnění, délka trvání onemocnění, druh a denní dávka podávané dopaminergní medikace.

### **Statistická analýza**

K analýze demografických a základních klinických charakteristik byla u všech sledovaných jedinců použita sloupcová statistika. Normální distribuce demografických, klinických a psychologických proměnných byla určena pomocí Shapiro-Wilk testu. Pro srovnání obou skupin pacientů s PN a kontrolní skupiny byl použit nepárový *t* test, Mann-Whitney U-test, jednosměrná analýza variance (ANOVA) a Tukeyův test mnohonásobného porovnání. Pro srovnání věků a individuálních skóre MMPI-2 škál a subškál byl použit Kruskal-Wallisův test a Dunnův test mnohonásobného porovnání.

Pearsonovou korelační analýzou byl vypočítán vztah mezi proměnnými s normální distribucí. Pro nenormální distribuci proměnných byla použita Spearmanovu korelace. Aby byla možná identifikace hlavní klinických proměnných, jež mohou ovlivnit typický osobnostní profil pacientů s PN a ICD, byla provedena lineární regrese s věkem, délkou trvání onemocnění a dávkováním L-DOPA jako nezávislými proměnnými, a s významnými skóre MMPI-2 škál a subškál jako závislými proměnnými. Hladina významnosti byla určena  $p < 0,05$ . Pro statistickou analýzu byl použit software STATISTICA 9.0.

### **Výsledky**

Celkem bylo vyšetřeno 46 pacientů s PN (20 mužů a 26 žen) a 56 kontrolních jedinců bez PN (17 mužů a 39 žen). Demografické a klinické charakteristiky jsou zobrazeny v tabulce 1. U 13 pacientů s PN byla identifikována některá z poruch ICD (7 mužů a 6 žen): hypersexualita byla přítomna v 5 případech, patologické přejídání se u 4 a Leesův syndrom u 5 pacientů s PN. V jednom případě byly současně přítomny hypersexualita a Leesův syndrom. Kompulzivní nakupování, patologické hráčství nebo punding nebyly detekovány u žádného pacienta.

Průměrný věk v obou skupinách pacientů s PN byl významně vyšší než u kontrolní skupiny (jednocestná ANOVA;  $F = 6,579$ ,  $df = 101$ ;  $p < 0,005$ ; Tukeyův test mnohonásobného porovnávání: pacienti s PN versus kontrolní soubor:  $p < 0,05$ ; pacienti s PN bez ICD versus kontrolní soubor:  $p < 0,01$ ; pacienti s PN a ICD versus pacienti s PN bez ICD: nesignifikantní). U všech tří skupin byl nesignifikantní rozdíl v rozložení pohlaví (Fisherův test přesnosti: nesignifikantní). Průměrná délka trvání onemocnění byla ve skupině pacientů s PN a ICD

11,23 roku a ve skupině pacientů s PN bez ICD pouze 5,45 roku, což byl velmi signifikantní rozdíl (nepárový  $t$  test:  $t = 3,943$ ,  $df = 44$ :  $p < 0,0005$ ). Průměrná denní dávka dopaminergní medikace byla signifikantně vyšší ve skupině pacientů s PN a ICD než ve skupině bez ICD; přibližně 900 mg versus 500 mg (nepárový  $t$  test:  $t = 3,650$ ,  $df = 44$ :  $p < 0,001$ ). Obě skupiny pacientů s PN užívaly srovnatelné průměrné denní dávky dopaminových agonistů.

Mezi dávkami L-DOPA a věkem pacientů nebyla zjištěna žádná korelace. Obdobně současný věk, věk v době začátku onemocnění a délka užívání L-DOPA neprokázaly žádnou korelaci s žádnou z klinických škál MMPI-2. Signifikantní korelace byla zaznamenána pouze (a očekávaně) mezi dávkami L-DOPA a délkou trvání onemocnění (Pearson  $r = 0,4168$ ;  $p < 0,005$ ).

Tabulka 2 a obrázek 1 zobrazují výsledky testovaných klinických škál MMPI-2. Hodnoty průměrných skóre u obou podskupin pacientů s PN nedosahovaly statisticky významných rozdílů, ovšem mezi podskupinami pacientů s PN a kontrolním souborem byly u většiny škál signifikantní rozdíly. V obou podskupinách pacientů s PN hodnoty průměrných skóre u 4 škál dosahovaly nad patologickou hranici ( $T = 65$ ): deprese, psychastenie, schizofrenie a sociální introverze.

Tabulka 3 a obrázek 2 zobrazují výsledky testovaných klinických subškál a obsahových škál MMPI-2. Při srovnání klinických subškál a obsahových škál, v nichž bylo dosaženo hodnot průměrných skóre vyšších než patologické hodnoty ( $T = 65$ ) byla nalezena pouze 1 položka, v níž dosáhli pacienti s PN a ICD signifikantně vyšších hodnot než pacienti s PN bez ICD: Si3 (Alienation–Self and Others). V hodnotách průměrných skóre pro subškály Pa1 (Persecutory Ideas), Pa–O (Paranoia–Obvious), a Ho (Hostility) nebyly prokázány rozdíly mezi pacienty s PN s ICD a bez ICD, avšak skóre ve skupině s ICD dosahovala v těchto škálách vyšších hodnot než je patologický práh, a signifikantně vyšších hodnot ve srovnání s kontrolní skupinou; v těchto subškálách nebyl prokázán rozdíl mezi pacienty s PN bez ICD a kontrolní skupinou.

## **Diskuze**

Dvě nedávno publikované práce udávají prevalenci ICD u pacientů s PN zhruba 13% [19, 22]. Z toho u 6% pacientů bylo přítomno kompulzivní nakupování, u 5,2% patologické hráčství, u 4,3% patologické přejídání se a u 3,5% kompulzivní sexuální chování. Prevalence kompulzivního užívání léků se pohybovala v rozmezí 3,4 až 4%. Přítomnost dvou a více ICD byla zjištěna v 3,9% případů [19, 22].

V rámci naší studie byly ICD přítomny u 13 z celkového počtu 46 pacientů (28%). V 5 případech se jednalo o hypersexualitu, ve 4 případech o patologické přejídání se a u 5 případů o dopaminový dysregulační syndrom. V jednom případě byla současně zjištěna přítomnost 2 poruch a to dopaminového deregulačního syndromu a a hypersexuality.

Je zajímavé, že i přes vysokou prevalenci patologického hráčství a kompulzivního nakupování, zmiňovanou v současných výzkumech, se nám přítomnost těchto poruch u naší skupiny pacientů nepodařilo prokázat. Tyto rozdíly by mohly být vysvětleny osobnostními a behaviorálními charakteristikami populace žijící v oblasti, ve které jsme prováděli náš výzkum [23]. Nejnápadnějšími z těchto charakteristik jsou touha po větším majetku/nemovitosti, závist, neochota utrácet peníze a výrazná neochota pro sdílení čehokoliv, včetně peněz. Lidé s těmito charakteristikami tak mohou více inklinovat k hypersexualitě a patologickému přejídání se, jež je obvykle méně finančně náročné než patologické hráčství a kompulzivní nakupování. Chování u našich pacientů by tak bylo analogické se vztahem mezi specifickými osobnostními rysy a rozvojem specifického druhu závislosti, jak jej popisuje Gerra et al. [11].

Dopaminergní dysfunkce je popisována u neurologických a neuropsychiatrických poruch, jakými jsou PN, schizofrenie, a nejrůznější druhy závislosti [24]. Rozvoj ICD (jako je patologické hráčství, kompulzivní nakupování, hypersexualita, patologické přejídání se a punding) a kompulzivního užívání léků je dáván do souvislosti s dopaminergní terapií [24,17]. Vzhledem k tomu, že v běžné populaci jsou poruchy ze spektra ICD jakousi analogií poruch doprovázejících závislost na návykových látkách, je na ně nahlíženo jako na tzv. behaviorální závislosti [24,25]. Rozvoj dopaminového dysregulačního syndromu u pacientů s PN je spojován s nižším věkem, nižším věkem v začátku onemocnění, vyšší impulzivitou, vyšší mírou vyhledávání senzací, kouřením, experimentálním užíváním drog a depresivními náladami. Tyto asociované faktory poukazují na podobnosti dopaminového dysregulačního syndromu s poruchami spojenými se zneužíváním návykových látek [24].

V dnešní době není stále jasné, zda se poruchy chování, jakými jsou ICD a DDS rozvíjejí v souvislosti s užíváním dopaminergní medikace nebo zdali v jejich manifestaci hraje roli primární patologický proces onemocnění či zda tyto poruchy souvisí se skrytou individuální dědičnou, biologickou nebo psychologickou vulnerabilitou [8]. Repetitivní chování a chování s vyhledáváním odměn mají pravděpodobně vztah k abnormální dopaminergní stimulaci [9]. V případech psychiatrických pacientů trpících závislostí na návykových látkách nebo ICD byly prokázány a popsány specifické osobnostní rysy [12,13]. Současně byl částečně potvrzen vztah mezi specifickými osobnostními rysy nebo specifickými MMPI-2 škálami a závislostí

na určité návykové látce [11]. Existence takového vztahu vede k otázce, zda pacienti s PN, u kterých dojde k rozvoji ICD se rovněž odlišují v osobnostních charakteristikách od pacientů s PN, u nichž se ICD nerozvinou, eventuelně zdravých jedinců.

Až dosud bylo provedeno několik studií zabývajících se osobnostními charakteristikami a jejich vztahem k PN, za použití nejrůznějších vyšetřovacích technik [26-31]. Pokud je nám známo, naše studie je první, která používá v této oblasti dotazník MMPI-2. MMPI-2 byl až dosud téměř výhradně užíván pouze psychiatry [22,32]. Naše studie úspěšně testovala všechny naše hypotézy. Potvrdili jsme naši první hypotézu, že pacienti s PN budou mít odlišný MMPI-2 profil ve srovnání s kontrolní skupinou. U většiny klinických škál byly hodnoty skóre pacientů s PN signifikantně odlišné od kontrolních jedinců. Současně u 4 škál dosáhly hodnoty těchto skóre patologických hodnot. Jednalo se o škály deprese, psychastenie, schizofrenie a sociální introverze. Kontrolní skupina byla tvořena pacienty trpícími bolestmi bederní páteře. Chronická bolest pochopitelně může ovlivnit náladu pacientů a tím také jejich odpovědi a výsledný profil v dotazníku MMPI-2. Hodnoty skóre ve škále deprese byly v kontrolní skupině sice zvýšené, nicméně nedosahovaly patologického prahu T-skóre a současně byly signifikantně nižší než tomu bylo u pacientů s PN. Podařilo se také potvrdit naši druhou hypotézu, že pacienti s PN a ICD se liší od pacientů s PN bez ICD v klinických škálách, subškálách a obsahových škálách MMPI-2. Naši třetí hypotézu, že pacienti s PN s ICD mají delší dobu trvání onemocnění než ti bez ICD, jsme také potvrdili. Potvrdili jsme také naši čtvrtou hypotézu – pacienti s PN a ICD užívali signifikantně vyšší průměrné denní dávky L-DOPA než pacienti s PN bez ICD. Většina studií poukazuje na vztah mezi ICD a agonisty dopaminu [2-4], některé prokazují rovněž vztah mezi ICD a užíváním L-DOPA [9,19]. V jedné multicentrické studii jsou jako rizikové faktory vzniku ICD uváděny léčba agonisty dopaminu a vysoké dávky L-DOPA, pravděpodobně asociované s vazebným profilem dopaminových receptorů [9]. V naší studii jsme našli pouze drobné rozdíly v dopaminergní medikaci mezi oběma skupinami pacientů s PN, tudíž medikace jiná než L-DOPA se s největší pravděpodobností nepodílela významněji na rozvoji ICD. PN je postupně progredující onemocnění, v jehož průběhu dochází ke zvyšování dávky potřebné dopaminergní léčby. Z faktorů, které mohou ovlivňovat rozvoj ICD u pacientů s PN, jsou nejvíce diskutovány: celková denní dávka dopaminergní medikace, primární patologický proces a skrytá individuální vulnerabilita. Pokud vezmeme v potaz tyto faktory, naši pacienti s PN bez ICD měli kratší délku trvání onemocnění a samozřejmě i mnohem nižší dávky L-DOPA. Nelze vyloučit, že s postupem času, v souvislosti s progresí onemocnění a nutností zvyšování dávek dopaminergní medikace, i u nich dojde k rozvoji ICD.



Nepodařilo se nám potvrdit naši poslední hypotézu, že pacienti s PN a ICD by ve srovnání s PN bez ICD mohli dosáhnout vyšších skóre v subškálách MMPI-2 s předpokládanou vyšší senzitivitou pro detekci závislostních poruch: Social Responsibility (Re) (sociální povinnosti), Alienation–Self and Others (Si3) (odcizení sobě a druhým), Addiction Admission Scale (AAS) (škála přípuštění závislosti), a Addiction Potential Scale (APS) (škála potencionální závislosti).

Ze všech testovaných MMPI-2 klinických škál, klinických subškál a obsahových škál, bylo pouze u 4 subškál dosaženo signifikantního rozdílu mezi pacienty s PN s a bez ICD. Z těchto 4 subškál byla Si3 jedinou škálou, která splňovala všechny kritéria významnosti: skóre bylo nad patologickým prahem pro pacienty s PN a ICD a signifikantně se lišilo mezi pacienty s PN a ICD, pacienty s PN bez ICD a kontrolní skupinou. Škála Si3 je určena k hodnocení negativní emocionality. Vysoké skóre v subškále sociální introverze (Si) indikuje nižší sebevědomí, jedinci s vyšším skóre jsou na veřejnosti více plaší a méně společenší.

Další tři škály důležité pro diferenciaci mezi pacienty s PN s a bez ICD byly Pa1 (Persecutory Ideas), Pa-O (Paranoia-Obvious), a Ho (Hostility). Průměrné skóre pro tyto škály dosahovaly u pacientů s PN a ICD nad patologické prahové hodnoty, a rovněž byly vyšší než u jedinců kontrolní skupiny. Mezi skupinou PN bez ICD a kontrolní skupinou se hodnoty skóre těchto škál významněji nelišily. Toto zjištění může poukazovat na fakt, že pacienti s vyšším skóre v Pa1 škále měli “tušení externího vlivu”. Projevovali navenek vinu za své problémy, frustraci a selhání. Při extrémním stupni externalizace a vysokých dávkách L-DOPA, měli “perzekuční bludy”.

Škála Pa-O (Paranoia-Obvious) identifikovala zřejmé indikátory emocionálního narušení. U některých našich pacientů byly odpovědi jasně psychotické, s náznakem halucinací a paranoidních myšlenkových procesů. Muži s vysokým skóre ( $T > 65$ ) ve škále H (Hostility) byli hodnoceni jako zbrklí, panovační, nároční a argumentativní, ženy byly hodnoceny jako nervózní, bojácné a depresivní s paranoidními tendencemi.

Ze subškál, u kterých je předpokládána vysoká citlivost k detekci zjevné **závislosti** byly hodnoceny Social Responsibility (Re) (sociální povinnosti), Alienation-Self and Others (Si3) (odcizení sobě a druhým), Addiction Admission Scale (AAS) (škála přípuštění závislosti) a Addiction Potential Scale (APS) (škála potencionální závislosti). Signifikantní zvýšení skóre bylo zjištěno ve škále Alienation-Self and Others (Si3) (odcizení sobě a druhým) u pacientů s PN a ICD oproti pacientům s PN bez ICD. Ve škále Addiction Potential Scale (APS) (škála potencionální závislosti) nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami pacientů s PN.

Faktory, jako je nižší věk, nižší věk při nástupu onemocnění, vyšší impulzivnost, experimentální užívání drog a občasné depresivní nálady naznačují určitou podobnost mezi pacienty s PN a ICD a pacienty s jinými návykovými poruchami [31]. Skóre subškál AAS a APS jsou typicky vyšší u narkomanů [12,14,27,31]. Je zajímavé, že naše studie v případě těchto škál neprokázala statisticky významný nárůst hodnot u pacientů s PN a ICD ve srovnání s pacienty s PN bez ICD. Toto zjištění by mohlo naznačovat, že v genezi ICD u PN by se mohly uplatňovat jiné osobnostní koreláty než tomu je u běžné populace se závislostí. K potvrzení této hypotézy by bylo nutné přímé srovnání osobnostních vlastností a eventuelně dalších faktorů mezi skupinou pacientů s PN a ICD a skupinou osob s jiným typem závislosti. Jsme si vědomi určité limitace našich závěrů, vzhledem k tomu, že jsme neznali premorbidní osobnostní profily našich pacientů s PN, jež můžou hrát významnou roli při rozvoji ICD.

Průměrná skóre ani v jedné skupiny pacientů s PN nedosáhla v subškále AAS patologického limitu. Nicméně vzhledem k faktu, že toto skóre se s věkem snižuje zhruba o 8-9 T-skóre bodů [32], lze naše výsledky považovat za signifikantní, protože věk našich pacientů s PN byl vyšší ve srovnání s normativními daty pro národní verzi MMPI-2. Zjistili jsme signifikantní rozdíly, o téměř 20 T bodů, mezi kontrolní skupinou a skupinou pacientů s PN bez ICD. Téměř 22 T bodový rozdíl byl zjištěn mezi kontrolní skupinou a pacienty s PN s ICD. Výsledky však nebyly vzhledem k malému sledovanému vzorku statisticky významné.

Autoři AAS/APS studie [14] doporučují pro dosažení optimální diagnostické a predikční hodnoty kombinaci obou škál. Také naznačili, že AAS je efektivnější škálou než škála APS. To může být důvodem, že jsme našli vyšší deviační rozsah hodnot AAS T-skóre ve srovnání s rozsahem hodnot APS T-skóre mezi pacienty s PN s a bez ICD (3 T body) a mezi skupinou pacientů s PN bez ICD a kontrolní skupinou (18 T bodů). Deviační rozsah hodnot APS T-skóre byl značně nižší, pouze 1 T bod mezi pacienty s PN s a bez ICD a 7 T bodů a mezi skupinou pacientů s PN bez ICD a kontrolní skupinou.

Co se týče **deprese**, pozorovali jsme statisticky signifikantní pokles symptomů deprese s delší dobou trvání dopaminergní léčby. Výsledky naznačují, že u pacientů s PN s ICD nejsou často přítomny jednoznačné symptomy deprese, pravděpodobně proto, že se pacienti pokoušejí skutečnost, že jsou depresivní, skrývat.

Ve škále sloužících k detekci evidentních **paranoidních symptomů**, kde jedinci připouštějí přítomnost bludů a paranoidních myšlenkových procesů, byly skóre v obou skupinách pacientů s PN signifikantně vyšší než tomu bylo v případě kontrolního souboru. Tyto vysoké hodnoty mohly mít souvislost s dopaminergní medikací pacientů s PN, jež může zejména při

vysokých dávkách paranoidní symptomy vyvolávat. Skóre škály Bizarre Mentation (BIZ) nebylo signifikantně zvýšené. Tato škála zachycuje závažné symptomy mentálních poruch, jakými jsou paranoidní myšlenky a pocity, sluchové, zrakové nebo čichové halucinace a další více permanentní psychotické procesy. Očekávali jsme vyšší saturaci škály Paranoia-Obvious (Pa-O) u našich pacientů s PN s ICD v rámci dopaminergní léčby, jelikož je známo, že dopaminergní terapie může vyvolat mírné manické vzrušení, které je charakterizováno nestabilními náladami.

V oblasti **sociální** pacienti s PN s ICD vykazovali významné abnormality v sociálních vazbách, zejména v sociálním odcizení a indiferenci vzhledem k sociálnímu prostředí. Tyto abnormality mohly být ovlivněny několika faktory. Motorické problémy pacientů vedly k omezení jejich aktivit každodenního života. Sociální izolace mohla být dále prohloubena u pacientů se současně přítomnou kognitivní a zejména exekutivní poruchou. Indiference k sociálnímu prostředí je obzvláště patrná u pacientů s mírným dysexekutivním syndromem. V naší studii byly abnormality v kontaktu se sociálním prostředím patrné v signifikantním zvýšení hodnot klinické škály Si (Social Introversion). V subškálách pacienti s ICD dosáhli patologických limitů v Si3 (Alienation-Self and Others). Měli problém vyjádřit svoje názory a závěry, a mohli být nerozhodní.

## **Závěr**

Pokud je nám známo, naše studie je první studií používající k hodnocení pacientů s PN a ICD MMPI-2 dotazník. Jsme si vědomi určitých limitací našich zjištění: malý počet pacientů s ICD, exkluzivní zaměření na pacienty terciálního centra, a skutečnosti, že osobnostní profil pacientů nebyl hodnocen před zahájením dopaminergní léčby. Přesto však naše výsledky ukazují, že MMPI-2 by mohl být obecně použitelným testem k detekci rozvíjející se ICD u pacientů s PN. Pokud budeme brát v úvahu, že osobnostní profil a přítomnost určité psychopatologie mohou být predispozičními faktory rozvoje ICD, pak by takto měli být testováni všichni pacienti s PN ještě před zahájením dopaminergní léčby.

## Reference

1. Martín Fernández M, Martín González T. Pathological gambling and hypersexuality due to dopaminergic treatment in Parkinson's disease. *Actas Esp Psiquiatr* 2009; 37:118-22.
2. Bearn J, Evans A, Kellehr M, Turner K, Lees A. Recognition of a dopamine replacement therapy dependence syndrome in Parkinson's disease: a pilot study. *Drug Alcohol Depend* 2004; 76: 305-10.
3. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 423-28.
4. Molina JA, Sáinz-Artiga MJ, Fraile A, Jiménez-Jiménez FJ, Villanueva C, Ortí-Pareja M, et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord* 2000; 15: 869-72.
5. Weintraub D. Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008; 64 (suppl. 2): S93-100.
6. Antonini A, Cilia R. Behavioural adverse effects of dopaminergic treatments in Parkinson's disease: incidence, neurobiological basis, management and prevention. *Drug Saf* 2009; 32: 475-88.
7. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2009; 23: 157-70.
8. Voon V, Fox SH. Medication- Related Impulse Control and Repetitive Behaviors in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 1089-96.
9. Voon V, Hassan K, Zurowski M, Souza M. Prevalence of repetitive and reward seeking behaviors in Parkinson's disease. *Neurology* 2006;67: 1254-57.
10. Wolters EC, Werf YD, Heuvel OA. Parkinson's disease-related disorders in the impulsive-compulsive spectrum. *J Neurol* 2008; 255:48-56.

11. Gerra G, Bertacca S, Zaimovic A, Pirani M, Branchi B et al. Relationship of Personality Traits and Drug Choice by Cocaine Addicts and Heroin Addicts. *Substance Use & Misuse* 2008; 43:317-30.
12. Weed NC, Butcher JN, McKenna T, Ben-Porath YS. New measures for assessing alcohol and drug abuse with the MMPI-2: The APS and AAS. *J Pers Assess* 1992; 58: 389 - 404.
13. Goldstein RZ, Alia.Klein N, Leskovjan AC, Fowler JS, Wang GJ et al. Anger and depression in cocaine addiction: association with the orbitofrontal cortex. *Psychiatry Research Neuroimaging* 2005; 138:13-22.
14. Clements R, Heintz JM. Diagnostic accuracy and factor structure of the AAS and APS scales of the MMPI-2. *J Pers Assess* 2002; 79: 564 - 82.
15. Butcher JN, Dahlstrom WG, Graham JR, Tellegen AM, Kreammer B. *The Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 (MMPI-2) Manual for Administration and Scoring*. Minneapolis, MN: University of Minneapolis Press; 1989.
16. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-84.
17. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, et al. Assotiation of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson´s disease. *Arch Neurol* 2006; 63:969-73.
18. Isaias IU, Siri C, Cilia R et al. The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson´s disease. *Mov Disord* 2008; 23:411-415.
19. Weintraub D, Koester J, Potenza MN,et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010 May; 67(5):589-95.

20. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Four Edition, Text Revision. Washington; DC: American Psychiatric Association; 2000.
21. Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 393-98.
22. Voon V, Feraqut PO, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1140-9.
23. Gescheidt T, Bares M. Impulse control disorders in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg* 2011; 111(1):3-9.
24. Potenza MN. Non-substance and substance addictions. *Addiction* 2009; 104:1016-17.
25. Green RL, Weed NC, Butcher JN, Arredondo R, Davis HG. A cross-validation of MMPI-2 substance abuse scales. *J Pers Assess* 1992; 58: 405-10.
26. Hubble JP, Venkatesh R, Hassanein RE, Gray C, Koller WC. Personality and depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181:657-62.
27. Menza M. The personality associated with Parkinson's disease. *Curr Psychiatry Rep* 2000; 2(5):421-6.
28. Gatto NM, Bordelon Y, Gatz M, Ritz B. Personality characteristics and motor skills attributed to occupation in Parkinson's disease. *Cogn Behav Neurol* 2011; 24:18-25.
29. Ishihara L, Brayne C. What is the Evidence for a Premorbid Parkinsonian Personality: A Systematic Review *Mov Disord* 2006; 8:1066-72.
30. Isaias IU, Siri Ch, Cilia R, Gaspari DD, Pezzoli G et al. The Relationships Between Impulsivity and Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2008; 23: 411-15.

31. Antonini A, Siri Ch, Santangelo G, Cilia R, Poletti M, Canesi M et al. Impulsivity and Compulsivity in Drug-Native Patients with Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2011; 26: 464-68.
32. Sawrie SM, Kabat MH, Dietz CB, Green RL, Arrendondo R, Mann AW. Internal structure of the MMPI-2 Addiction Potential Scale in alcoholic and psychiatric inpatients. *J Pers Assess* 1996; 66: 177 - 93.

**Tabulka 1. Demografická a klinická data pacientů a kontrolních jedinců**

	Pacienti s PN	Pacienti s PN a ICD	Pacienti s PN bez ICD	Kontrolní jedinci
Počet	46	13	33	56
Věk (roky)	64.57 ± 8.51	65.38 ± 7.41	63.82 ± 9.05	58.11 ± 8.48
Muži/ženy	20:26	7:6	13:20	17:39
Začátek nemoci (roky)	57.46 ± 9.23	54.0 ± 8.46	58.4 ± 9.31	
Trvání nemoci (roky)	7.09 ± 5.15	11.23 ± 4.19	5.45 ± 4.58	
Denní dávka L-DOPA (mg)	614.7 ± 378.1	901.9 ± 288.0	501.1 ± 351.0	
Další léčba (počet)	32 (69.6%)	10 (76.9 %)	22 (66.7%)	

**Legenda:** PN – Parkinsonova nemoc, ICD – porucha kontroly impulsů (impulse control disorder)

**Tabulka 2. Profily klinických škál Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 (MMPI-2) u pacientů s PN a kontrolních jedinců**

	Hs	D	Hy	Pd	Pa	Pt	Sc	Ma	Si
PN a ICD	61.54	70.08	57.38	51.08	62.31	67.46	67.62	54.23	70.31
SD	± 9.744	± 10.90	± 12.31	± 11.04	± 8.21	± 14.77	± 13.97	± 8.50	± 7.49
PN bez ICD	63.12	70.88	59.64	51.21	55.55	65.15	64.00	50.85	65.15
SD	± 25.40	± 19.97	± 17.31	± 18.04	± 24.19	± 23.35	± 22.63	± 20.15	± 15.54
Kontrolní jedinci	52.02	55.36	49.23	41.16	44.68	49.38	50.04	44.18	57.79
SD	± 9.96	± 10.2	± 11.12	± 10.41	± 13.4	± 14.43	± 16.04	± 10.45	± 10.01
F; df	3.595; 101	10.97; 101	5.463; 101	5.493; 101	5.813; 101	8.654; 101	7.402; 101	5.813; 101	6.386; 101
P value	< 0.05	< 0.0001	< 0.01	< 0.01	< 0.005	< 0.0005	< 0.001	NS	< 0.005
PN a ICD versus PN bez ICD	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PN a ICD vs. kontrolní jedinci	NS	P < 0.05	NS	NS	P < 0.05	P < 0.05	P < 0.05	NS	P < 0.01
PN bez ICD vs. kontrolní jedinci	P < 0.05	P < 0.001	P < 0.01	P < 0.01	P < 0.05	P < 0.01	P < 0.01	NS	P < 0.05

**Legenda:** PN: Parkinsonova nemoc, ICD: porucha kontroly impulsů (impulse control disorder), SD: standardní deviace Hs: Hypochondrie, D: Deprese, Hy: Hysterie - konverzní porucha, Pd: Psychopatická deviace, Pa: Paranoia, Pt: Psychasthenie; Sc: Schizofrenie; Ma: Hypománie, Si: Sociální introverze, NS: nesignifikantní.

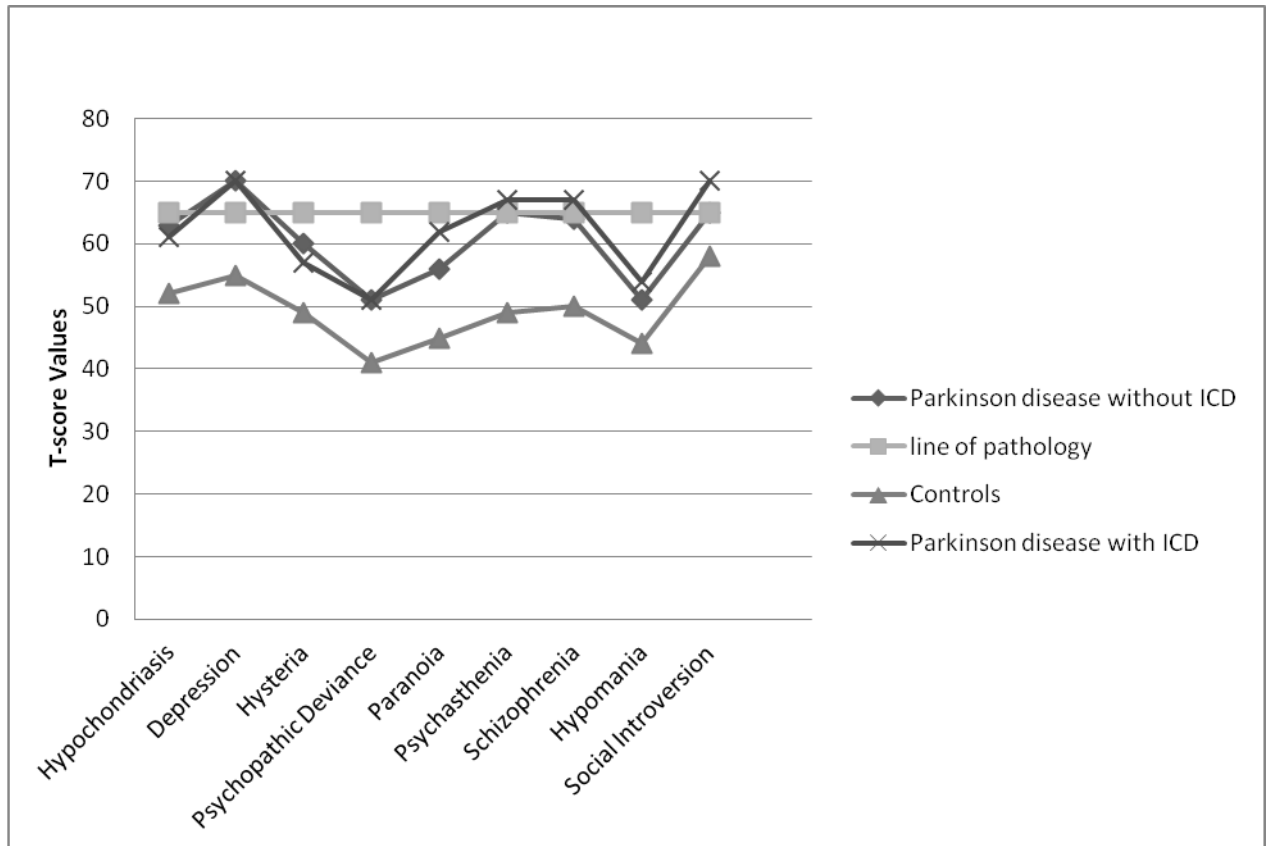


**Tabulka 3. Profily klinických subškál a obsahových škál Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 (MMPI-2) u pacientů s Parkinsonovou nemocí a kontrolních jedinců**

±	Pa	SOD	FAM	Pd4	Pa1	Sc1	Ma1	D-S	Pa-O	Ma-O	Si1	Si3	Re	BIZ1	BIZ2	Ho	AAS	APS
PN a ICD	62.31	60.77	64.31	66.08	68.15	77.08	57.46	43.08	72.23	65.46	68.38	74.92	35.23	55.08	60.23	67.77	64.38	48.08
SD	± 8.21	±9.98	±7.92	±8.21	±11.02	±15.21	±9.46	± 11.66	±9.72	±6.91	± 9.76	±9.32	±11.58	±17.05	±8.61	±6.53	±21.48	±7.53
PN bez ICD	55.55	55.00	56.88	55.45	57.76	60.67	49.73	51.00	60.61	58.06	61.30	65.03	47.27	52.70	53.15	59.45	61.27	49.42
SD	±13.4	±10.4	±13.53	±11.27	±12.79	±15.51	±8.97	±9.12	±13.27	±11.4	±11.94	±9.15	±10.56	±14.69	±11.97	±11.54	±16.6	±10.37
Kontrolní jedinci	44.68	43.52	44.68	43.18	47.00	47.50	39.11	37.21	49.27	46.52	48.38	50.34	35.70	41.63	40.16	52.63	42.61	42.29
SD	±24.19	±21.25	±26.79	±26.34	±29.34	±30.1	±24.46	±19.28	±29.3	±26.43	±26.9	±27.66	±14.42	±27.82	±25.99	±20.99	±27.26	±16.19
<b>"One-way" ANOVA</b>																		
F; df	5; 81			7; 99		8; 63		7; 91	6; 11	5; 97	6; 63		9; 06			4; 73		3; 12
P value	<0.005			< 0.001		< 0.0005		< 0.001	< 0.005	<0.005	< 0.005		< 0.0005			< 0.05		< 0.05
<b>Tukeyův Multiple Comparison Test</b>																		
PN a ICD vs. PN bez ICD	NS			NS		NS		NS	NS	NS	NS		P < 0.05			NS		NS
PN a ICD vs. kontrolní jedinci	P < 0.05			P < 0.01		P < 0.001		NS	P < 0.01	P < 0.05	P < 0.01		NS			P < 0.05		NS
PN bez ICD vs. kontrolní jedinci	P < 0.05			P < 0.05		P < 0.05		P < 0.001	NS	P < 0.05	P < 0.05		P < 0.001			NS		NS
<b>Kruskal-Wallisův test</b>		P < 0.005	P < 0.01		P < 0.01		P < 0.05					P < 0.001		NS	P < 0.005		P < 0.05	
<b>Dunnův Multiple Comparison Test</b>																		
PN a ICD vs. PN bez ICD		NS	NS		NS		NS					P < 0.05		NS	NS			NS
PN a ICD vs. kontrolní jedinci		P < 0.01	P < 0.01		P < 0.01		P < 0.05					P < 0.001		NS	P < 0.01			NS
PN bez ICD vs. kontrolní jedinci		NS	NS		NS		NS					NS		NS	NS			P < 0.05

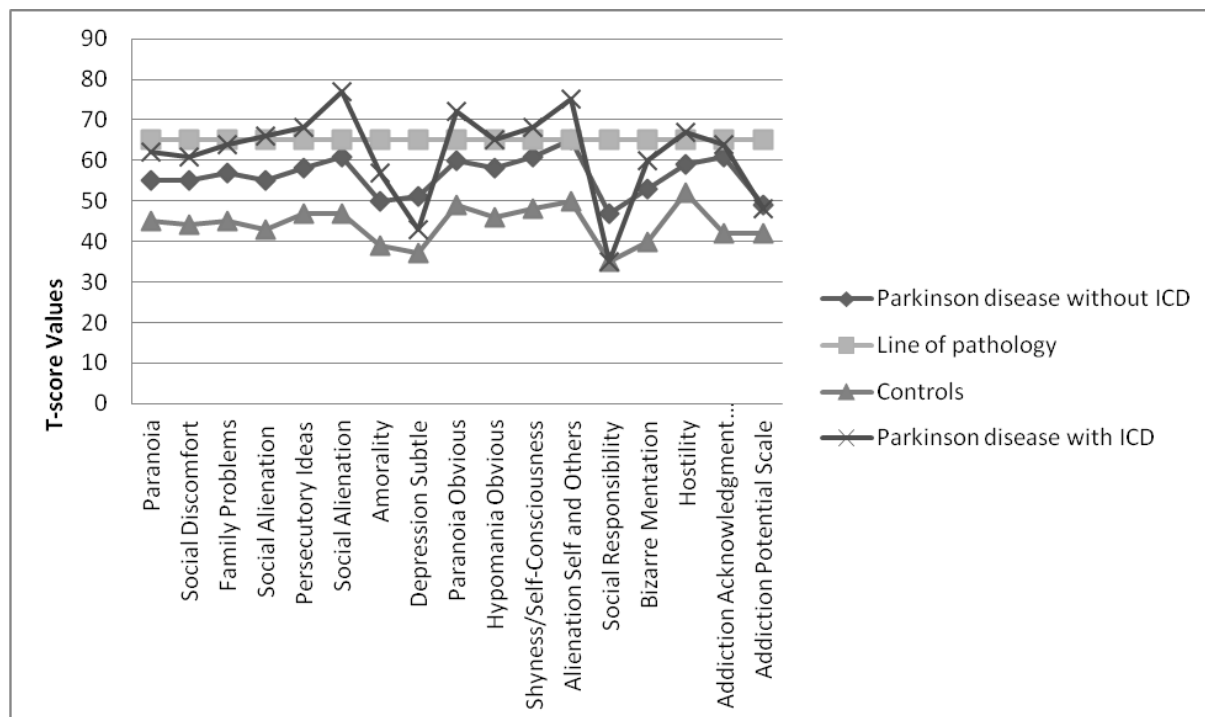
**Legenda:** PN: Parkinsonova nemoc, ICD: porucha kontroly impulsů (impulse control disorder), SD: standardní deviace, Pa: Paranoia, SOD: Sociální dyskomfort, FAM: rodinné problémy, Pd4: Sociální odcizení, Pa1: Perzekuční myšlenky, Sc1: Sociální odcizení, Ma1: Amorálnost; D-S: mírná deprese, Pa-O: zjevná paranoia, Ma-O: zjevná hypománie, Si1: plachost/sebevědomí, Si3: odcizení sobě a druhým, Re: sociální odpovědnost, BIZ: bizarní myšlenky, Ho: hostilita, AAS: škála přiznání závislosti, APS: škála adikčního potenciálu, NS: nesignifikantní.

Obr. 1.



**Legenda:** T-score values: hodnoty T-skóre, Parkinson disease without ICD: Parkinsonova nemoc bez přítomnosti poruchy kontroly impulsů, Parkinson disease with ICD: Parkinsonova nemoc s přítomností poruchy kontroly impulsů, line of pathology: úroveň hodnoty patologie, Controls: kontrolní jedinci, Hypochondriasis: hypochondrie, Depression: deprese, Hysteria: hysterie, Psychopathic deviance: psychopatická úchylka, Paranoia: paranoia, Psychasthenia: psychasténie, Schizophrenia: schizofrenie, Hypomania: hypománie, Social Introversion: sociální introverze

Obr. 2



**Legenda:** T-score values: hodnoty T-skóre, Parkinson disease without ICD: Parkinsonova nemoc bez přítomnosti poruchy kontroly impulsů, Parkinson disease with ICD: Parkinsonova nemoc s přítomností poruchy kontroly impulsů, line of pathology: úroveň hodnoty patologie, Controls: kontrolní jedinci, Paranoia: paranoia, Social Discomfort: společenský dyskomfort, Family problems: rodinné problémy, Social Alienation: společenské odcizení, Persecutory Ideas: persekuční bludy, Amorality: amorálnost, Depression Subtle: lehká deprese, Paranoia Obvious: zjevná paranoia, Hypomania Obvious: zjevná hypománie, Shyness/Self-consciousness: Plachost/Sebevědomí, Alienation Self and Others: odcizení sobě i druhým, Social responsibility: společenská odpovědnost, Bizzare Mentation: bizarní myšlení, Hostility: nepřátelství, Addiction Acknowledgement: přiznání závislosti, Addiction Potential Scale: škála potenciální závislosti.

## Comparison of Personality Characteristics in Parkinson Disease Patients With and Without Impulse Control Disorders and in Healthy Volunteers

Katerina Farnikova, MD,\* Radko Obereigneru, PhD,\*† Petr Kanovsky, MD, PhD,\* and Jan Prasko, MD, PhD‡

**Objective:** We aimed to assess personality characteristics in patients with Parkinson disease (PD) with and without impulse control disorders (ICD).

**Methods:** We tested patients and controls with the Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 (MMPI-2) scales that have expected high sensitivity to apparent addictive behavior. We recorded mean disease duration and mean levodopa dose in the PD groups.

**Results:** Of the 46 PD patients, 13 had ICD: hypersexuality, binge eating, or dopamine dysregulation. The PD patients with ICD had a longer duration of disease (11 vs. 5 y) and were taking higher doses of levodopa (900 vs. 500 mg/d). They scored above the pathologic threshold in 4 domains of the MMPI-2 Clinical Scales and in 8 Clinical Subscales and Content Scales. The most significant abnormality was Alienation—Self and Others.

**Conclusions:** ICDs in the general population have similarities to disorders of substance addiction. In PD patients, some personality profiles could play a role in development of ICDs or dopamine dysregulation syndrome. The MMPI-2 may be a useful test for PD patients in general, and for detecting ICD in particular.

**Key Words:** Parkinson disease, impulse control disorders, dopamine dysregulation syndrome, case-control study, MMPI-2

(*Cogn Behav Neurol* 2012;25:25–33)

For patients at different stages of Parkinson disease (PD), the prevalence of psychiatric disorders ranges from 12% to 90%. The most common disorder in the natural evolution of PD is depression. Treatment with levodopa and dopamine agonists can cause psychosis and

hypomania. Overdosing on antiparkinsonian agents can cause other recognized, although less frequent, psychiatric disorders: hypersexuality and certain addictive behaviors.<sup>1</sup> There is increasing evidence for disorders on the impulsive-compulsive spectrum, related to the disease itself, its pharmacologic management, or both.

In some PD patients, impulsive-compulsive behaviors could result from compulsive consumption of dopaminergic medication,<sup>2,3</sup> which could be explained by an insufficiency of the dopaminergic reward system.<sup>4</sup> Impulsive-compulsive problems are linked by their incentive-based or reward-based and repetitive natures and their overlap with addictions.<sup>5</sup> Patients cannot adequately anticipate the negative consequences of their actions and tend to pursue compulsive reward-seeking activities.<sup>6</sup> These complications of PD are seen most often in patients who are taking higher doses of antiparkinsonian drugs and in patients with a younger age at disease onset, preexisting or current depression, preexisting recreational drug or alcohol use, and high novelty-seeking personality traits.<sup>7</sup>

The behavioral, personality, and clinical correlates and other risk factors for these syndromes are not well understood. It is unknown whether behavior disorders such as impulse control disorders (ICD) and dopamine dysregulation syndrome arise simply from the use of dopaminergic medication or whether the primary pathologic features of PD play a role. The relationships among dopamine replacement therapy, underlying individual predisposing factors, and behavioral disturbances are still being debated.<sup>8</sup>

Repetitive and reward-seeking behaviors are probably related to aberrant dopaminergic stimulation.<sup>9</sup> The same pathophysiological mechanism may be at work in persons with substance addiction, dependence on drugs or alcohol, and impulse control disturbances.<sup>10</sup> Psychiatric patients with substance addiction or impulse control disturbances manifest specific personality traits that differ from those of healthy controls.<sup>11–13</sup> This difference raises the question of whether PD patients who develop ICD also differ in their personality characteristics from PD patients who do not develop ICD, and from healthy controls. The aim of our study was to evaluate the personality features measured by the clinical scales and subscales of the Minnesota Multiphasic Personality

Received for publication April 7, 2011; accepted December 20, 2011. From the Departments of \*Neurology, †Psychiatry, Palacky University Medical School, University Hospital, and ‡Department of Psychology, Philosophical Faculty, Palacky University Olomouc, Olomouc, Czech Republic.

The authors declare no conflicts of interest.

Reprints: Katerina Farnikova, MD, Department of Neurology, Palacky University Medical School, University Hospital, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, Czech Republic (e-mail: katmen@centrum.cz).

Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins

Inventory-2 (MMPI-2) questionnaire that could relate to ICD in PD patients.

The MMPI-2 is one of the most commonly used assessment tools in mental health in general, and particularly to evaluate personality traits in patients with substance abuse.<sup>14</sup> This rationally developed and empirically validated instrument consists of 567 true/false questions that assess a broad range of self-reported psychopathology. The extensive array of scales, established norms for a range of populations, and unparalleled breadth of research provide a solid foundation on which to evaluate the profiles of individuals with psychiatric problems for clinical description, case conceptualization, and treatment planning purposes.<sup>15</sup>

We hypothesized that:

1. PD patients would differ from controls in their MMPI-2 profile.
2. PD patients with ICD would differ from PD patients without ICD in their MMPI-2 profile clinical scales, subscales, and content scales.
3. PD patients with ICD would have a longer disease duration than those without ICD.
4. PD patients with ICD would be taking higher levodopa doses than those without ICD.
5. PD patients with ICD would have a higher probability of apparent addictive behavior (analogous to that of psychiatric patients with drug or alcohol addiction), with abnormalities in these MMPI-2 subscales: Social Responsibility (Re), Alienation—Self and Others (Si3), Addiction Acknowledgment Scale (AAS), and Addiction Potential Scale (APS).<sup>15</sup> Alienation—Self and Others (Si3) is a subscale of the Social Introversion clinical scale (Si), together with the subscales Shyness/Self-Consciousness (Si1) and Social Avoidance (Si2).<sup>15</sup>

## MATERIALS AND METHODS

### Patients

All of our study participants came from the inpatient service of the tertiary Movement Disorders Center, Department of Neurology, Olomouc-Palacky University Hospital, Czech Republic. We recruited 46 patients with PD, of whom 13 had ICD in their personal history and 33 did not. We recruited 56 control patients without PD, all of whom were periodically admitted for physiotherapy for chronic back pain.

We had evaluated all of the PD patients in detail when their illness was diagnosed. The protocol included neurological, psychological, and psychiatric examinations; cerebrospinal fluid examination; and magnetic resonance imaging of the brain, dopamine transporter imaging, perfusion single-photon emission computed tomography, and fluorodopa positron emission tomography brain imaging. We also performed neurophysiological examinations (electroencephalographic recordings, electromyography, and assessments of visual, auditory, somatosensory, and motor evoked potentials). We used the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria to diagnose PD.<sup>16</sup>

Patients with mild to moderate disease (Hoehn and Yahr PD stages I to IV) who agreed to complete the MMPI-2 questionnaire were eligible for the study. Inclusion criteria were the ability to understand and give informed consent, no dementia (by *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Edition criteria and Mini-Mental State Examination score  $\geq 25$ ), stable dopaminergic medication dose for 6 months before evaluation, and no antidepressant or antipsychotic medications. In total, 54 PD patients fulfilled the inclusion criteria and were asked to complete the questionnaire; 46 agreed.

The inclusion criteria for the control group were no history of neurological or psychiatric disease and no substance abuse or other disorders that could potentially affect their MMPI-2 scores.

All participants signed an informed consent form before entering the study. The consent forms and the study protocol were approved by the ethics committee of the Olomouc-Palacky University Hospital.

### Methods

Over 18 months, we evaluated each participant once with the MMPI-2 questionnaire. Participants completed a paper-and-pencil version of the test, answering each of the 567 questions as true or false. We calculated the MMPI-2 scale scores by summing the number of items for each scale, and we reported the results as *T*-scores.

Elevated *T*-scores for each scale reflect different aspects of psychopathology. We used the *T*-scores of individual basic clinical scales, clinical subscales, and content scales for comparisons among the groups. From the clinical subscales and content scales, we chose the scales with an expected high sensitivity for apparent addictive behavior.<sup>15</sup>

We used a modified version of the Minnesota Impulsive Disorders Interview to screen for ICD in the PD group. This instrument is used mainly to screen for pathological gambling, trichotillomania (compulsive pulling out of one's own hair), kleptomania (compulsion to steal unneeded objects), pyromania (compulsion to set or watch fires), intermittent explosive disorders, compulsive shopping, and compulsive sexual behavior.<sup>17,18</sup> Because the interview does not screen for binge eating, we used the proposed research criteria in the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Edition, Text Revision: a positive response to both gateway questions and  $\geq 3$  secondary questions.<sup>19,20</sup> We performed a neuro-psychiatric examination to establish dopamine dysregulation syndrome on the basis of the current working diagnostic criteria for compulsive dopaminergic drug use in PD and of dopamine dysregulation syndrome red flags.<sup>21</sup>

We recorded the PD patients' age, age at disease onset, disease duration, medication types, and daily dopaminergic medication doses.

### Statistical Analysis

We analyzed all the participants' demographic and baseline clinical characteristics using column statistics. The normal distribution of the demographic, clinical, and



psychological variables was determined by the Shapiro-Wilk test. We used an unpaired *t* test, a Mann-Whitney *U* test, a 1-way analysis of variance with a Tukey multiple comparison test, and a Kruskal-Wallis test with a Dunn multiple comparison test to compare the ages and individual MMPI-2 scale and subscale scores among the 2 PD patient groups and the control group.

We used Pearson correlation analysis to calculate the relationships between variables with normal distribution, and Spearman correlation for variables with non-normal distribution. We carried out linear regressions with age, disease duration, and levodopa dose as independent variables, and significant MMPI-2 scale and subscale scores as dependent variables, to identify the principal clinical variables that influence the typical personality profile of PD patients with ICD. The level of significance was set at  $P < 0.05$ . We used STATISTICA 9.0 software for all analyses.

## RESULTS

We studied 46 patients with PD (20 men and 26 women) and 56 controls without PD (17 men and 39 women). Demographic and clinical characteristics are shown in Table 1. We identified ICD in 13 PD patients (7 men and 6 women): hypersexuality in 5, binge eating in 4, and dopamine dysregulation syndrome in 5. One patient had both hypersexuality and dopamine dysregulation syndrome. None of our patients had compulsive shopping, pathological gambling, or punding (compulsive absorption in repetitive, excessive, usually purposeless tasks).

The mean age in our 2 PD groups was significantly older than that in the control group (1-way analysis of variance;  $F = 6.579$ ,  $df = 101$ ;  $P < 0.005$ ; Tukey multiple comparison tests: PD with ICD vs. controls:  $P < 0.05$ ; PD without ICD vs. controls:  $P < 0.01$ ; PD with ICD vs. PD without ICD: not significant). The 3 groups had no significant differences in sex distribution (Fisher exact test: not significant). Mean disease duration was 11.23 years in the PD patients with ICD and 5.45 years in the PD patients without ICD, a highly significant difference (unpaired *t* test:  $t = 3.943$ ,  $df = 44$ ;  $P < 0.0005$ ). The PD patients with ICD also took significantly higher mean daily doses of dopaminergic medication than those without ICD, about 900 mg versus 500 mg (unpaired *t* test:  $t = 3.650$ ,  $df = 44$ ;  $P < 0.001$ ). The 2 PD groups took

comparable mean daily doses of dopamine agonists, which can also influence the development of ICD in PD patients.

There was no correlation between levodopa dose and patient age. Similarly, age, age at disease onset, and levodopa use showed no correlation with any of the clinical MMPI-2 scales. However, there was a significant correlation between levodopa dose and disease duration (Pearson  $r = 0.4168$ ;  $P < 0.005$ ).

Table 2 and Figure 1 show the results for the tested MMPI-2 clinical scales. There were no statistically significant differences between the mean scores in the 2 PD subgroups, but significant differences on most scales between the PD subgroups and the controls. In both PD groups, 4 scores reached values above the pathologic threshold ( $T = 65$ ): Depression, Psychasthenia, Schizophrenia, and Social Introversion.

Table 3 and Figure 2 show the results for the tested MMPI-2 clinical subscales and content scales. Comparing clinical subscales and content scales that had mean scores higher than the pathologic value ( $T = 65$ ), we found only 1 item on which the PD patients with ICD scored significantly higher than the PD patients without ICD: Si3 (Alienation—Self and Others). The mean scores for the subscales Pa1 (Persecutory Ideas), Pa-O (Paranoia-Obvious), and Ho (Hostility) showed no differences between the PD patients with and without ICD; however, on these subscales the PD patients with ICD scored higher than the pathologic threshold value, and significantly higher than the controls. On these subscales, we found no difference between the PD patients without ICD and the controls.

## DISCUSSION

Two recently published papers reported the prevalence of ICD in PD patients at around 13%.<sup>19,22</sup> In these cohorts, 6% of patients were found to do compulsive shopping; 5.2%, pathological gambling; 4.3%, binge eating; and 3.5%, compulsive sexual behavior. The reported prevalence of compulsive medication use was 3.4% to 4%. Two or more ICDs were found in 3.9% of the patients.<sup>19,22</sup>

We found ICD in 13 of our 46 PD patients (28%). We found 5 patients with hypersexuality, 4 with binge eating, and 5 with dopamine dysregulation syndrome. One of our patients had 2 ICDs: dopamine dysregulation and hypersexuality.

TABLE 1. Main Demographic and Clinical Data of All Participants

	All Parkinson Disease Patients	Parkinson Disease Patients With Impulse Control Disorders	Parkinson Disease Patients Without Impulse Control Disorders	Healthy Controls
No.	46	13	33	56
Age (year)	64.57 ± 8.51	65.38 ± 7.41	63.82 ± 9.05	58.11 ± 8.48
Men:women	20:26	7:6	13:20	17:39
Age of disease onset (year)	57.46 ± 9.23	54.0 ± 8.46	58.4 ± 9.31	—
Disease duration (year)	7.09 ± 5.15	11.23 ± 4.19	5.45 ± 4.58	—
Levodopa dose (mg/day)	614.7 ± 378.1	901.9 ± 288.0	501.1 ± 351.0	—
Co-medication (frequency)	32 (69.6%)	10 (76.9%)	22 (66.7%)	—

**TABLE 2.** Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 Clinical Scale Profiles of Parkinson Disease Patients With and Without Impulse Control Disorders, and in Healthy Controls

	Hs	D	Hy	Pd	Pa	Pt	Sc	Ma	Si
PD with ICD	61.54 ± 9.744	70.08 ± 10.90	57.38 ± 12.31	51.08 ± 11.04	62.31 ± 8.21	67.46 ± 14.77	67.62 ± 13.97	54.23 ± 8.50	70.31 ± 7.49
PD without ICD	63.12 ± 25.40	70.88 ± 19.97	59.64 ± 17.31	51.21 ± 18.04	55.55 ± 24.19	65.15 ± 23.35	64.00 ± 22.63	50.85 ± 20.15	65.15 ± 13.54
Healthy controls	52.02 ± 9.96	55.36 ± 10.2	49.23 ± 11.12	41.16 ± 10.41	44.68 ± 13.4	49.38 ± 14.43	50.04 ± 16.04	44.18 ± 10.45	57.79 ± 10.01
F, d <sup>f</sup>	3.595; 101 < 0.05	10.97; 101 < 0.0001	5.463; 101 < 0.01	5.493; 101 < 0.01	5.813; 101 < 0.005	8.654; 101 < 0.0005	7.402; 101 < 0.001	5.813; 101 NS	6.386; 101 < 0.005
PD-ICD vs. PD-non-ICD	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PD-ICD vs. healthy controls	NS	P < 0.05	NS	NS	P < 0.05	P < 0.05	P < 0.05	NS	P < 0.01
PD-non-ICD vs. healthy controls	P < 0.05	P < 0.001	P < 0.01	P < 0.01	P < 0.05	P < 0.01	P < 0.01	NS	P < 0.05

PD indicates Parkinson disease; ICD, impulse control disorder; SD, standard deviation; Hs, Hypochondriasis; D, Depression; Hy, Conversion Hysteria; Pd, Psychopathic Deviance; Pa, Paranoid; Pt, Psychasthenia; Sc, Schizophrenia; Ma, Hypomania; Si, Social Introversion; NS, not significant.

Interestingly, despite the high prevalence of pathological gambling and compulsive shopping reported in recent papers, we did not find these behaviors in any of our patients. These differences could be explained by personality and behavioral characteristics of the population living in the region where we did the research.<sup>23</sup> Foremost among these characteristics are the desire for a large property, envy, avarice, great reluctance to spend money, and a great reluctance to share anything, including money. People with these characteristics might be more drawn to hypersexuality and binge eating, which usually cost much less money than pathological gambling or compulsive shopping. Our patients' behavior would be analogous to the relationship between specific personality traits and the development of a specific type of addiction, as described by Gerra et al.<sup>11</sup>

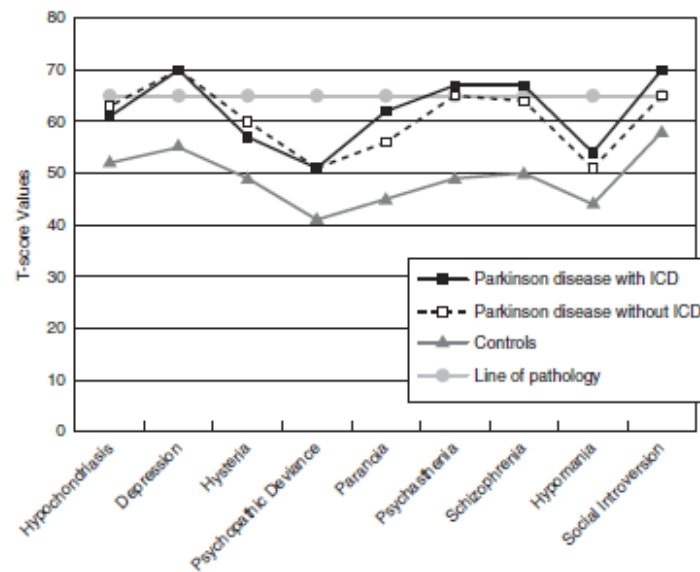
Dopaminergic dysfunction has been implicated in neurological and neuropsychiatric disorders such as PD, schizophrenia, and drug addiction.<sup>24</sup> ICDs (eg, pathological gambling, compulsive shopping, hypersexuality, binge eating, and punting) and compulsive medication use have been associated with dopaminergic therapy and are increasingly recognized in PD.<sup>17,24</sup> Because ICDs in the general population have similarities to disorders of substance addiction, they have been viewed as behavioral addictions.<sup>24,25</sup> Dopamine dysregulation syndrome in PD patients is associated with younger age, younger age at disease onset, higher impulsivity, higher sensation seeking, smoking, experimental drug use, and depressed mood. These associated factors suggest underlying mechanistic similarities with substance disorders.<sup>24</sup>

It is unknown whether behavioral disorders such as ICD and dopamine dysregulation syndrome are related simply to the use of dopaminergic medication, whether the primary pathologic features of PD play a role, or whether the disorders are related to underlying individual hereditary, biological, or psychological vulnerability.<sup>8</sup> Repetitive and reward-seeking behaviors are probably related to aberrant dopaminergic stimulation.<sup>9</sup> Psychiatric patients suffering from substance addiction or ICDs have specific personality traits.<sup>12,13</sup> A relationship between specific personality characteristics or specific MMPI-2 scales and dependence on a particular substance has been partially confirmed.<sup>11</sup> This relationship raises the question of whether PD patients who develop ICD differ in their personality characteristics from PD patients who do not develop ICD, and from healthy controls.

Several papers using a variety of techniques have investigated personal characteristics and their relationship to PD.<sup>26-31</sup> To our knowledge, our study is the first to address this question using the MMPI-2 questionnaire. Until now, the MMPI-2 has been used mainly in psychiatry.<sup>22,32</sup>

Our study successfully tested all of our hypotheses. We confirmed our first hypothesis, that the MMPI-2 scores of PD patients would differ from those of controls. Our PD patients and controls scored significantly differently on most of the MMPI-2 clinical scales, and our PD patients reached pathological values on 4 of the scale





**FIGURE 1.** Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 profile of clinical scales in patients with Parkinson disease with and without ICD, and in healthy controls. Unpaired *t* test (ICD vs. non-ICD);  $P < 0.01$ . ICD indicates impulse control disorder.

scores: Depression, Psychasthenia, Schizophrenia, and Social Introversion. The control group consisted of patients with chronic low back pain. Chronic pain can affect patients' mood, and might influence their responses on the MMPI-2 questionnaire. The depression scale values in our controls were in the higher range, but did not reach the pathological *T*-score threshold and were significantly lower than those in the PD patients.

We also confirmed our second hypothesis, that PD patients with ICD would differ from PD patients without ICD in their MMPI-2 profile clinical scales, subscales, and content scales.

We confirmed our third hypothesis, that our PD patients with ICD would have a significantly longer disease duration than the PD patients without ICD.

We confirmed our fourth hypothesis, that PD patients with ICD would be taking a significantly higher mean daily levodopa dose than PD patients without ICD. Most studies show an association between ICD and dopamine agonists,<sup>2-4</sup> and some have shown a relationship between ICD and levodopa dose.<sup>9,19</sup> One multicenter study reported that the risk factors for ICD were treatment with dopamine agonists and high levodopa dose, probably associated with dopamine's receptor binding profile.<sup>9</sup> In our study, we found little difference between the 2 PD groups in concomitant medications, so medications other than levodopa were not likely to contribute to the development of ICD. Because PD is a gradually progressive disease, the amount of required dopaminergic therapy increases with the duration of disease. The possible factors affecting the development of ICD in PD patients are total daily dose of dopaminergic medication, primary pathologic features of

PD, and underlying individual vulnerability. Taking these factors into account, our PD patients without ICD had shorter disease duration and, of course, a much lower mean levodopa dose. It is possible that as their disease progresses and they need higher levodopa doses, these patients will also develop ICD.

We did not confirm our final hypothesis that PD patients with ICD would have higher scores than PD patients without ICD on the MMPI-2 subscales that are highly sensitive in detecting apparent addictive behavior: Social Responsibility (Re), Alienation—Self and Others (Si3), Addiction Acknowledgment Scale (AAS), and Addiction Potential Scale (APS).

Of all the MMPI-2 clinical scales, clinical subscales, and content scales that we tested, only 4 subscale scores differed significantly between PD patients with and without ICD. Of these 4, Si3 was the only scale fulfilling all significance criteria: the score was above the pathologic threshold for the PD patients with ICD, and it differentiated significantly among the PD patients with ICD, PD patients without ICD, and control group. This scale measures negative emotionality. High scores on the Social Introversion (Si) subscales indicate lower self-esteem; individuals with high scores are more publicly self-conscious and less social.

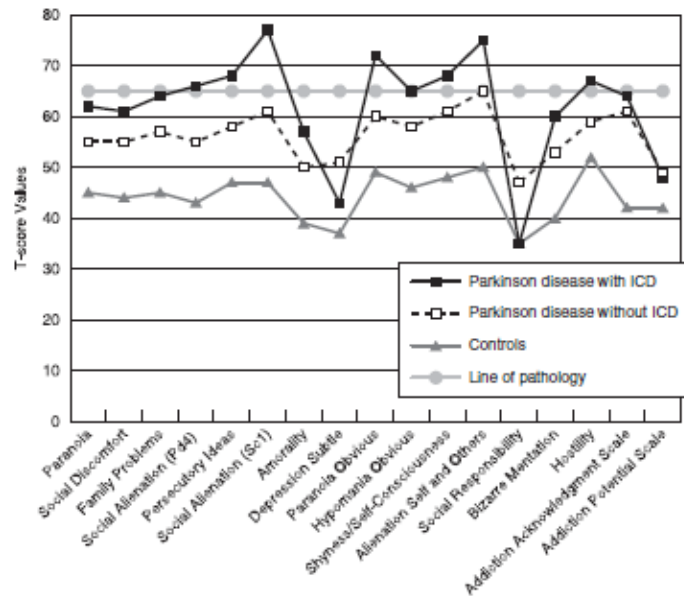
The 3 other scales important in differentiating between PD patients with and without ICD were Pa1 (Persecutory Ideas), Pa-O (Paranoia-Obvious), and Ho (Hostility). The mean scores for these scales were above the pathologic threshold in the PD patients with ICD; they were also higher in the PD patients with ICD than in controls. The mean scores for these scales in PD patients



**TABLE 3.** Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 Clinical Subscales and Content Scale Profiles in Parkinson Disease Patients With and Without Impulse Control Disorders, and in Healthy Controls

	Pa	SOD	FAM	Pa4	Pa1	Sc1	Mal	D-S	Pa-O	Ma-O	SI1	SI3	Re	BIZ1	BIZ2	Ho	AAS	APS
PD with ICD	62.31 ±8.21	60.77 ±9.98	64.31 ±7.92	66.08 ±8.21	68.15 ±11.02	77.08 ±15.21	57.46 ±9.46	43.08 ±11.66	72.23 ±9.72	65.46 ±6.91	68.38 ±9.76	74.92 ±9.32	35.23 ±11.58	55.08 ±17.05	60.23 ±8.61	67.77 ±6.53	64.38 ±21.48	48.08 ±7.53
PD without ICD	55.55 ±13.4	55.00 ±10.4	56.88 ±13.53	55.45 ±11.27	57.76 ±12.79	60.67 ±15.51	49.73 ±8.97	51.00 ±9.12	60.61 ±13.27	58.06 ±11.4	61.30 ±11.94	65.03 ±9.15	47.27 ±10.56	52.70 ±14.69	53.15 ±11.97	59.45 ±11.54	61.27 ±16.6	49.42 ±10.37
Healthy controls	44.68 ±24.19	43.52 ±21.25	44.68 ±26.79	43.18 ±26.34	47.00 ±29.34	47.50 ±30.1	39.11 ±24.46	37.21 ±19.28	49.27 ±29.3	46.52 ±26.43	48.38 ±26.9	50.34 ±27.66	35.70 ±14.42	41.63 ±27.82	40.16 ±25.99	52.63 ±20.99	42.61 ±27.26	42.29 ±16.19
<b>One-way ANOVA</b>	5; 81 <0.0005	—	—	7; 99 <0.0001	—	8; 63 <0.0005	—	7; 91 <0.0001	6; 11 <0.0005	5; 97 <0.0005	6; 63 <0.0005	—	9; 96 <0.00005	—	—	4; 73 <0.05	—	3; 12 <0.005
<b>Tukey Multiple Comparison Test</b>	NS	—	—	NS	—	NS	—	NS	NS	NS	NS	—	P < 0.05	—	—	NS	—	NS
PD-ICD vs. PD-non-ICD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
PD-ICD vs. healthy controls	P < 0.05	—	—	P < 0.01	—	P < 0.001	—	NS	P < 0.01	P < 0.05	P < 0.01	—	NS	—	—	P < 0.05	—	NS
PD-non-ICD vs. healthy controls	P < 0.05	—	—	P < 0.05	—	P < 0.05	—	P < 0.001	NS	P < 0.05	P < 0.05	—	P < 0.001	—	—	NS	—	NS
<b>Kruskal-Wallis Test</b>	—	P < 0.0005	P < 0.01	—	P < 0.01	—	P < 0.05	—	—	—	—	P < 0.001	—	NS	P < 0.0005	—	P < 0.05	—
<b>Dunn Multiple Comparison Test</b>	—	NS	NS	—	NS	—	NS	—	—	—	—	—	—	NS	NS	—	NS	—
PD-ICD vs. PD-non-ICD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
PD-ICD vs. healthy controls	—	P < 0.01	P < 0.01	—	P < 0.01	—	P < 0.05	—	—	—	—	—	—	NS	P < 0.01	—	NS	—
PD-non-ICD vs. healthy controls	—	NS	NS	—	NS	—	NS	—	—	—	—	—	—	NS	NS	—	NS	P < 0.05

PD indicates Parkinson disease; ICD, impulse control disorder; SD, standard deviation; ANOVA, analysis of variance; Pa, Paranoid; SOD, Social Discomfort; FAM, Family Problems; Pa4, Social Alienation; Pa1, Bereavement Ideas; Sc1, Social Alienation; Mal, Anomaly; D-S, Depression-Suicide; Pa-O, Paranoid-Obsious; Ma-O, Hypomania-Obsious; SI1, Shyness/Self-Consciousness; SI3, Alienation-Self and Others; Re, Social Responsibility; BIZ, Bizarre Mentation; Ho, Hostility; AAS, Addiction Acknowledgment Scale; APS, Addiction Potential Scale; NS, not significant.



**FIGURE 2.** Mean scores of Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 clinical subscales and content scales in patients with Parkinson disease with and without impulse control disorders, and in healthy controls. Unpaired *t* test:  $P < 0.01$ .

without ICD did not differ from those of the controls. However, these 3 scales showed no significant difference between the PD groups with and without ICD. This finding may reflect the fact that patients with high scores in the Pa1 scale had “ideas of external influence.” They externalized blame for their problems, frustrations, and failures. With an extreme degree of externalization, and with a high dose of levodopa, they had “persecutory ideas.”

The Paranoia-Obvious scale identified obvious indicators of emotional disturbance. The level of some of our patients’ responses was clearly psychotic, denoting delusions and paranoid thought processes. The men with high scores ( $T > 65$ ) on the Hostility scale were rated as being hotheaded, bossy, demanding, and argumentative; the women were rated as being nervous, fearful, and depressed, and having paranoid tendencies.

### Addiction

The subscales expected to show high sensitivity for apparent addictive behavior were Social Responsibility (Re), Alienation—Self and Others (Si3), the Addiction Acknowledgment Scale (AAS), and the Addiction Potential Scale (APS). Our only significant finding was a higher Alienation—Self and Others (Si3) subscale in the PD group with ICD than the PD group without ICD. The 2 PD groups had no significant differences on the APS.

According to several authors, factors such as younger age, younger age at disease onset, higher impulsivity, experimental drug use, and depressed mood

suggest underlying mechanistic similarities between PD patients and patients with substance abuse disorders.<sup>31</sup> Scores on the AAS and APS subscales are typically higher in drug addicts.<sup>12,14,27,31</sup> It is interesting that in our study, neither the AAS nor the APS subscale showed a statistically significant increase in PD patients with ICD over those without ICD. This finding would suggest different personality correlates in the genesis of PD with ICD from those in the general population with addiction. To confirm this finding, we plan future studies comparing groups of PD patients with ICD and groups of drug addicts. We realize that all of our conclusions are limited because we do not know our PD patients’ premorbid personality profiles, which may be decisive in the development of ICD.

Neither of our PD groups’ mean scores on the AAS reached pathological limits, but as this score usually decreases with age by about 8 to 9 *T*-score points,<sup>32</sup> our result was significant because of the older age of our PD patients relative to the normative data for the national version of the MMPI-2. We found a significant difference of nearly 20 *T* points between the control group and the PD patients without ICD. We found an even greater difference of almost 22 *T* points between the control group and the PD patients with ICD; however, the result was not statistically significant because of the small sample.

The authors of an AAS/APS study<sup>14</sup> recommended an optimal diagnostic and predictive value in the combination of both scales. They also suggested that the AAS is

a more effective scale than the APS. Accordingly, we found a higher deviation range of AAS *T*-score values than APS *T*-score values between our PD patients with and without ICD (3 *T* points), and between the PD patients without ICD and the control group (18 *T* points). The deviation range of APS *T*-score values was much lower: only 1 *T* point between PD patients with and without ICD, and 7 *T* points between the PD patients without ICD and the control group.

### Depression

We observed a statistically significant decrease in depressive symptoms with longer dopaminergic treatment. However, the results suggest that PD patients with ICD tend not to reveal obvious symptoms of depression, probably because they are trying to hide the fact that they are depressed.

### Paranoid Symptoms

On the scale of evident paranoid symptoms, in which people admit to having delusions and paranoid mind processes, the scores were significantly higher in both of our PD groups than the controls. These high values were probably related to the PD patients' dopaminergic medication, which at high doses can cause paranoid symptoms. The Bizarre Mentation (BIZ) scale scores were not significantly elevated. This scale captures severe symptoms of mental disorders, such as paranoid thoughts and feelings; auditory, visual, and olfactory hallucinations; and other, more permanent psychotic processes. We expected higher saturation of the Paranoia-Obvious (Pa-O) scale in our PD patients with ICD during dopaminergic treatment. We also believe that dopaminergic therapy can provoke a mild manic excitement, which is characterized by an unstable mood. Hypomania manifests itself at both behavioral and cognitive levels.

### Social Alienation

Our PD patients with ICD showed major abnormalities in their social contacts, particularly in social alienation and indifference to the social environment. These abnormalities were caused by multiple factors. The patients' motor problems limited their activities of daily life. Social isolation worsened still further in the many patients who had comorbid cognitive and, particularly, executive disorders. Indifference to the social environment is especially notable in patients with mild dysexecutive syndrome. In our study, abnormalities in contact with the social environment were evident in the significant increase in the values of the clinical scale S1 (Social Introversion). In its subscales, PD patients with ICD reached pathological limits on S13 (Alienation-Self and Others). They had problems expressing opinions and conclusions, and could be indecisive.

### CONCLUSIONS

To our knowledge, this is the first study to evaluate the MMPI-2 comprehensively in assessing PD patients with ICD. However, our findings should be viewed in the

context of their substantial limitations: the small number of patients with ICD, the exclusive focus on patients treated in the tertiary Movement Disorders Center at the Department of Neurology in the University Hospital, and the fact that the patients were not assessed before they began dopaminergic treatment.

Still, our results suggest that the MMPI-2 may be a useful tool for detecting ICD in PD patients. All PD patients should probably be screened for their personality traits and psychopathology with the MMPI-2, and neurologists and psychiatrists should be aware of the potential of dopaminergic treatment to induce ICD.

### REFERENCES

- Martín Fernández M, Martín González T. Pathological gambling and hypersexuality due to dopaminergic treatment in Parkinson's disease. *Actas Esp Psiquiatr*. 2009;37:118-122.
- Beam J, Evans A, Kellehr M, et al. Recognition of a dopamine replacement therapy dependence syndrome in Parkinson's disease: a pilot study. *Drug Alcohol Depend*. 2004;76:305-310.
- Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:423-428.
- Molina JA, Sáinz-Artiga MJ, Fraile A, et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord*. 2000;15:869-872.
- Weintraub D. Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008;64(suppl. 2):S93-S100.
- Antonini A, Cilia R. Behavioural adverse effects of dopaminergic treatments in Parkinson's disease: incidence, neurobiological basis, management and prevention. *Drug Saf*. 2009;32:475-488.
- O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2009;23:157-170.
- Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2007;64:1089-1096.
- Voon V, Hassan K, Zurovski M, et al. Prevalence of repetitive and reward seeking behaviors in Parkinson's disease. *Neurology*. 2006;67:1254-1257.
- Wolters EC, Werf YD, Heuvel OA. Parkinson's disease-related disorders in the impulsive-compulsive spectrum. *J Neurol*. 2008;255:48-56.
- Gerra G, Bertacca S, Zaimovic A, et al. Relationship of personality traits and drug choice by cocaine addicts and heroin addicts. *Subst Use Misuse*. 2008;43:317-330.
- Weed NC, Butcher JN, McKenna T, et al. New measures for assessing alcohol and drug abuse with the MMPI-2: the APS and AAS. *J Pers Assess*. 1992;58:389-404.
- Goldstein RZ, Alia Klein N, Leskovic AC, et al. Anger and depression in cocaine addiction: association with the orbitofrontal cortex. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2005;138:13-22.
- Clements R, Heintz JM. Diagnostic accuracy and factor structure of the AAS and APS scales of the MMPI-2. *J Pers Assess*. 2002;79:564-582.
- Butcher JN, Dahlstrom WG, Graham JR, et al. *The Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 (MMPI-2) Manual for Administration and Scoring*. Minneapolis, MN: University of Minnesota Press; 1989.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181-184.
- Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2006;63:969-973.
- Isaias IU, Siri C, Cilia R, et al. The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23:411-415.
- Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. 2010;67:589-595.

20. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
21. Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:393–398.
22. Voon V, Fernagut PO, Wickens J, et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol*. 2009;8:1140–1149.
23. Gescheidt T, Bares M. Impulse control disorders in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg*. 2011;111:3–9.
24. Potenza MN. Non-substance and substance addictions. *Addiction*. 2009;104:1016–1017.
25. Green RL, Weed NC, Butcher JN, et al. A cross-validation of MMPI-2 substance abuse scales. *J Pers Assess*. 1992;58:405–410.
26. Hubble JP, Venkatesh R, Hassamein RE, et al. Personality and depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis*. 1993;181:657–662.
27. Menza M. The personality associated with Parkinson's disease. *Curr Psychiatry Rep*. 2000;2:421–426.
28. Gatto NM, Bordelon Y, Gatz M, et al. Personality characteristics and motor skills attributed to occupation in Parkinson's disease. *Cogn Behav Neurol*. 2011;24:18–25.
29. Ishihara L, Brayne C. What is the evidence for a premorbid parkinsonian personality: a systematic review. *Mov Disord*. 2006;8:1066–1072.
30. Isaias IU, Ch Siri, Cilia R, et al. The relationships between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23:411–415.
31. Antonini A, Ch Siri, Santangelo G, et al. Impulsivity and compulsivity in drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:464–468.
32. Sawrie SM, Kabat MH, Dietz CB, et al. Internal structure of the MMPI-2 addiction potential scale in alcoholic and psychiatric inpatients. *J Pers Assess*. 1996;66:177–193.



## **2.3 Muskuloskeletální problémy jako iniciální manifestace Parkinsonovy choroby: retrospektivní studie**

### **Abstrakt**

**Cíl:** Cílem této studie bylo posoudit prevalenci muskuloskeletálních potíží v prodromální fázi Parkinsonovy nemoci (PN) ještě před stanovením diagnózy PN.

**Metodika:** Provedli jsme retrospektivní hodnocení 82 pacientů s PN. Hodnocení proběhlo na základě záznamů hospitalizovaných pacientů v chorobopisech a ambulantních (vstupních) zpráv. Zaznamenány byly iniciální potíže, které donutily pacienty vyhledat lékařskou pomoc a následně stanovené diagnózy; dále byly symptomy retrospektivně hodnoceny jako možné prodromální symptomy PN.

**Výsledky:** Muskuloskeletální bolesti byly přítomny jakožto prodromální symptom u 27 (33%) případů. Tyto symptomy byly primárně diagnostikovány nejčastěji jako osteoartritida páteře nebo degenerativní onemocnění páteře, syndrom zmrzlého ramene a syndrom karpálního tunelu. Průměrná doba od první manifestace těchto symptomů do nasazení dopaminergní léčby byla u skupiny pacientů s muskuloskeletálními bolestmi 6,6 roku. U skupiny pacientů s PN, u nichž se onemocnění manifestovalo klasickými motorickými příznaky, kterým nepředcházely muskuloskeletální problémy byla průměrná doba od začátku příznaků do zahájení dopaminergní léčby 2,3 roku. Signifikantního a rychlého zlepšení sledovaných muskuloskeletálních příznaků po nasazení dopaminergní léčby bylo dosaženo u 23 (85%) případů.

**Závěry:** U jedné třetiny pacientů, u nichž se následně rozvinuly motorické příznaky PN, byly iniciálním symptomem onemocnění muskuloskeletální bolesti. U 85% případů bylo dosaženo významného zlepšení muskuloskeletálních potíží po zahájení dopaminergní terapie. Naše zjištění naznačují, že muskuloskeletální bolesti mohou být poměrně častým příznakem časného stadia PN.

**Klíčová slova:** Parkinsonova choroba - muskuloskeletální bolesti - dopaminergní léčba

## **Úvod:**

Parkinsonova nemoc (PN) je neurodegenerativní onemocnění, charakterizované tetradou příznaků - bradykinezií, rigiditou, třesem a posturální instabilitou. K manifestaci PN dochází na podkladě progresivní ztráty nigrálních neuronů, která vede k striatální dopaminergní denervaci. Nicméně, nigrostriatální denervace je pouhou částí skryté alfa-synukleinopatie, a klinický obraz PN je mnohem komplexnější, než pouhé motorické postižení.

K dalším, velmi častým symptomům patří poruchy čichu, vyčerpanost, bolesti, autonomní dysfunkce, fragmentace spánku, a deprese. I přesto, že muskuloskeletální bolesti mohou být přítomny až u 70% pacientů s PN [1] a jsou důležitým zdrojem disability, není jim často věnována dostatečná pozornost, což vede k tomu, že jsou chybně diagnostikovány a neadekvátně léčeny. Jejich vliv na kvalitu života, který může být v iniciální fázi nemoci dosti značný, je relativně podceňován.

Smyslem naší práce bylo posoudit prevalenci muskuloskeletálních bolestí jako jednoho ze symptomů PN.

## **Pacienti a metodika:**

Provedli jsme retrospektivní hodnocení pacientů s PN, kteří byli periodicky sledováni v terciárním nadregionálním centru pro diagnostiku a léčbu neurodegenerativních onemocnění Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc; diagnóza PN byla stanovena na základě klinických diagnostických kritérií United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UK-PDSBB). Do studie bylo zařazeno 82 pacientů: 52 mužů a 30 žen. Průměrný věk byl u mužů 61,5 (SD = 6,7) let a 66,2 (SD = 11,3) let u žen. Průměrný věk v začátku onemocnění (stanovení diagnózy PN a zahájení dopaminergní léčby) byl u mužů 57,4 (SD = 7,2) let a 61,5 (SD = 10,8) let u žen. Průměrná doba trvání onemocnění byla u mužů 5,3 (SD = 2,4) let a 6,1 (SD = 3,2) let u žen. U všech pacientů byla detailně zhodnocena nemocniční dokumentace pacientů, vstupní a kontrolní ambulantní zprávy a záznamy z dokumentace praktických lékařů. Naše pozornost byla zaměřena na přítomnost muskuloskeletálních příznaků v osobní anamnéze pacientů s již známou diagnózou PN. Byly zaznamenány iniciální potíže, které donutily pacienty vyhledat lékařskou pomoc: senzitivní symptomy muskuloskeletálního systému, zejména bolesti zad, bolesti končetin, bolesti kloubů, parestézie a dysestézie končetin a trupu. Současně byly zaznamenány výsledky paraklinických vyšetření, včetně RTG, CT a MR páteře nebo kloubů a EMG vyšetření periferních nervů horních a dolních

končetin. Byly zdokumentovány diagnózy, které byly v jednotlivých případech pro tyto symptomy stanoveny. Dále byly zaznamenány jednotlivé druhy terapie, které pacienti pro tyto symptomy podstoupili, a reakce symptomů na stanovenou léčbu.

Následně byli pacienti rozděleni do dvou skupin. První skupina byla složena z pacientů s PN, u kterých byly v osobní anamnéze přítomny výše zmiňované senzitivní symptomy (n=45). Do druhé skupiny byli zařazeni pacienti s PN bez muskuloskeletálních potíží v osobní anamnéze. (n=37). Byla zaznamenána doba zahájení dopaminergní terapie a její efekt na sledované symptomy. Efekt této terapie byl posuzován na základě subjektivního hodnocení pacientů. V případech přítomnosti pohybových poruch rezultujících z bolesti zad nebo kloubů byl efekt terapie hodnocen rovněž na základě provedeného klinického vyšetření.

## **Výsledky**

V první skupině bylo celkem 45 (54,8%) pacientů s PN (Tabulka 1), ve druhé skupině bylo celkem 37 (45,1%) pacientů s PN.

V první skupině došlo u 18 pacientů k odeznění nebo podstatnému zmírnění muskuloskeletálních problémů po rutinní fyzikální a analgetické terapii. Ve zbývajících případech (n=27) byly nejčastějším problémem bolesti bederní páteře, které byly přítomny u 12 (44,4%) případů (Tabulka 1). Tyto byly ve většině případů diagnostikovány jako symptomy degenerativního onemocnění páteře (spondylarthróza nebo spondylóza). Bolesti kloubů mělo v osobní anamnéze 9 (33,3%) pacientů, tyto byly obvykle klasifikovány jako tzv. syndrom zmrzlého ramene (periarthritis humeroscapularis) nebo artróza (Tabulka 1). Distální parestázie horních končetin byly přítomny u 6 (22,2%) případů a byly klasifikovány jako syndrom karpálního tunelu; EMG vykazovalo u těchto pacientů pouze lehký typ postižení. (Tabulka 1). Téměř všech 27 pacientů první skupiny podstoupilo před stanovením diagnózy PN dlouhodobou a neefektivní léčbu. Poměrně velká část těchto pacientů podstoupila i léčbu chirurgickou: 7 z 12 pacientů se stanovenou diagnózou degenerativního onemocnění páteře podstoupilo operaci pro foraminální stenózu či herniaci disku a to i přes to, že nálezy při MR vyšetření páteře nebyly nijak významné; 3 z 6 (50%) pacientů s diagnózou syndromu karpálního tunelu podstoupili chirurgický zákrok, i to přes pouze nevýznamný EMG nález. U 8 z 9 (88,9%) pacientů s diagnózou syndromu zmrzlého ramene nebo artrózy byla opakovaně provedena intraartikulární aplikace kortikosteroidů. Ani u jednoho pacienta této skupiny neměl žádný z těchto invazivních zákroků požadovaný efekt.

Signifikantní zlepšení muskuloskeletálních symptomů po nasazení dopaminergní léčby bylo pozorováno u 23 (85%) pacientů této skupiny. Díky pozitivní odezvě na dopaminergní terapii byly tyto muskuloskeletální problémy zpětně hodnoceny jako projevy časného stadia PN.

Průměrná doba od první manifestace symptomů (muskuloskeletální bolesti u první skupiny a typických motorických projevů PN u skupiny druhé) do zahájení dopaminergní léčby byla u první skupiny pacientů 6,6 (SD = 2,4) roku a u druhé skupiny 2,3 (SD = 1,4) roku.

Pacienti první skupiny, ve srovnání s pacienty druhé skupiny, byli významně méně často iniciálně odesláni k neurologickému vyšetření, mnohem častěji u nich bylo indikováno rehabilitační, ortopedické nebo revmatologické vyšetření. U 11 (29,7%) pacientů druhé skupiny byl iniciálním symptomem PN klidový třes. Z toho důvodu bylo u těchto jedinců snazší stanovení diagnózy PN a zahájení dopaminergní terapie již v časném stadiu onemocnění.

## **Diskuze**

Bolest, jako jeden ze symptomů PN, byla popsána již před několika lety. Dokonce již James Parkinson ve svém původním popisu “the shaking palsy” (třaslavé obrny), popisoval bolest, nebo revmatismus jako jeden ze symptomů této poruchy [2]. Rozšiřující se znalosti funkce bazálních ganglií umožňují hlubší pohled do možných příčin vzniku bolestí u PN, nicméně přesný mechanismus většiny bolestivých syndromů spojených s PN zůstává stále nejasný.

Muskuloskeletální bolesti mohou mít v kontextu PN mnoho příčin, včetně rigidity a skeletálních deformit. Všeobecně jsou uznávány dvě kategorie: primární bolestivé syndromy způsobené neurologickou dysfunkcí nejasné patofyziologie a bolestivé syndromy sekundární, jež jsou podrobně definovány [3]. Primární bolestivé syndromy se manifestují intermitentně, difúzně s obtížně definovatelným bolestivým pocitem, jakými jsou proximální svalové napětí, nebo křečové bolesti, artralgie, tuhost kloubů nebo bolest v distribuční zóně nervového kořene a kmene. Tento druh bolestivých vjemů může provázet jak ranná, tak pozdní stadia PN [3]. Hlavní symptomy PN se objevují díky progresivní ztrátě nigrálních neuronů, vedoucí k striatální dopaminergní denervaci [4]. Avšak nigrální denervace je pouhou částí skryté alfa-synukleinopatie, a klinické symptomy jsou mnohem komplexnější, než pouhé motorické poruchy [4]. Předpokládá se, že pacienti naplní kritéria pro diagnózu PN ve chvíli, kdy dojde k degeneraci zhruba 30% neuronů substantia nigra [5, 6, 7]. Patologické a funkční odhady na základě výsledků vyšetření pomocí zobrazovacích metod se zmiňují o tom, že tzv. premotorická fáze, jež předchází nástupu klinické motorické symptomatiky, může trvat 5 až 7



let [5, 8, 9]. V tomto období se může již postupně objevovat rigidita bez zjevné bradykineze, hypokineze nebo tremoru, ale s výslednými muskuloskeletálními bolestmi.

Muskuloskeletální bolesti se mohou objevovat už u 70% pacientů s PN [1]. Nicméně, toto číslo zahrnuje všechny stádia PN. V naší studii jsme se zaměřili na muskuloskeletální bolesti v nejčasnějších stádiích manifestace PN. Bolestivé rameno bývá časným a někdy i iniciálním symptomem PN [10]. V jedné retrospektivní studii u 60 pacientů s PN byla fybromyalgie a bolestivé rameno signifikantně mnohem častější během prvních 10 let před začátkem onemocnění než u kontrolních jedinců stejného věku a pohlaví [8]. V naší studii jsme našli muskuloskeletální bolesti v téměř 33% případů, což je významné hlavně vzhledem k faktu, že tato manifestace vedla ke zpoždění adekvátní terapie až o více než 4 roky. Hlavním důvodem je snad nedostatečné povědomí PN u některých lékařů, kteří nezávážnou diagnózu PN při subjektivně udávaných muskuloskeletálních potížích. Muskuloskeletální bolesti, stejně jako mnoho dalších méně typických symptomů PN, významně ovlivňují kvalitu života i socioekonomický aspekt léčby PN [11, 12, 13]. Tyto symptomy často vedou k nepřiměřenému odesílání ke specialistům a k nevhodné terapii [14]. V již dříve zmíněné studii 60 pacientů s PN se uvádí, že tito pacienti také mnohem častěji navštěvovali lékaře – praktiky i specialisty - v tzv. premotorické fázi onemocnění než tomu bylo u kontrolních jedinců [8]. V naší studii zahrnovala léčba muskuloskeletárních příznaků dlouhodobou (a neefektivní) fyzioterapii, intraartikulární injekce steroidů, chirurgické výkony pro degenerativní onemocnění páteře nebo syndrom karpálního tunelu. Takováto intervence má nejen negativní vliv na život pacientů, ale také značně zvyšuje náklady na zdravotnickou péči. Jsme si však při interpretaci našich výsledků vědomi limitace retrospektivní studie, včetně ztížené objektivizace hodnocení bolesti a rozdílech v populacích pacientů a metodách sběru dat.

## **Literatura:**

1. Beiske AG, Loge JH, Ronningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain* 2009; 141(1-2):173-7.
2. Truong DD, Bhidayasiri R, Wolters E. Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 2008; 266(1-2):216-28.
3. Collagne C, Burde MA. Musculoskeletal problems of neurogenic origin. *J Clin Rheumatol* 2000; 14:325-43.
4. Wolters E. Variability in the clinical expression of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2008; 266(1-2):197-203.
5. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114:2283-301.
6. Greffard S, Verny M, Bonnet AM, Beinis JY, Gallinari C, Meaume S, et al. Motor score of the Unified Parkinson Disease Rating Scale as a good predictor of Lewy body-associated neuronal loss in the substantia nigra. *Arch Neurol.* 2006; 63:584-8.
7. Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, Ghaemi M, Weisenbach S, Jacobs AH, et al. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F18 activity. *Arch Neurol.* 2005; 62: 378-82.
8. Gonera EG, Hof M, Berger HJ, van Weel C, Horstink MW. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1997; 12(6): 871 - 6.
9. Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle GV, Brooks DJ. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F] dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 64(3): 314 - 9.
10. Starney W, Davidson A, Jankovic J. Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson's disease. *J Clin Rheumatol* 2008; 14: 253 - 4.
11. Dhawan V, Healy DG, Pal S, Chaudhuri KR. Sleep-related problems of Parkinson's disease. *Age Ageing.* 2006; 35(3): 220 - 8.

12. Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2005; 5(4): 275 - 83.
13. Chaudhuri KR, Naidu Y. Early Parkinson's disease and non-motor issues. *J Neurol* 2008; 255 (Suppl 5): 33 - 8.
14. Merello M. Non-motor disorders in Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2008; 47(5): 261-70.



## Musculoskeletal problems as an initial manifestation of Parkinson's disease: A retrospective study

Katerina Farnikova<sup>a,\*</sup>, Alois Krobot<sup>b</sup>, Petr Kanovsky<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Neurology, Palacky University Medical School, University Hospital, Olomouc, Czech Republic

<sup>b</sup> Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Palacky University Medical School, University Hospital, Olomouc, Czech Republic

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 22 January 2012

Received in revised form 19 April 2012

Accepted 1 May 2012

Available online 30 May 2012

#### Keywords:

Parkinson's disease

Musculoskeletal pain

Dopaminergic treatment

### ABSTRACT

**Objective:** The purpose of this study was to review the prevalence of musculoskeletal pain in the prodromal phase of PD, before the PD diagnosis is made.

**Methods:** A retrospective review of 82 PD patients was performed. Hospital inpatient notes and outpatient clinic admission notes were reviewed. The initial complaints prompting patients to seek medical attention were noted, as were the initial diagnoses. The symptoms were considered retrospectively to be associated with PD.

**Results:** Musculoskeletal pain was present as a prodromal PD symptom in 27 (33%) cases initially diagnosed with osteoarthritis, degenerative spinal disease, and frozen shoulder. The mean time from the initial symptom appearance to dopaminergic treatment was 6.6 years in the musculoskeletal pain group and 2.3 years in the group with typical PD signs. Significant improvement of musculoskeletal pain after the initiation of dopaminergic treatment was present in 23 (85%) cases.

**Conclusions:** Of the PD patients who went on to develop motor features of PD, one third manifested musculoskeletal pain as the initial symptom. A good response to L-DOPA therapy was seen in 85% of cases presenting with musculoskeletal pain. Our findings suggest that musculoskeletal pain may be a significant feature in earlier PD stages.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disorder characterized by bradykinesia, rigidity, and rest tremor. PD symptoms are due to a progressive loss of nigral neurons causing striatal dopaminergic denervation. However, nigral degeneration is only part of the underlying alpha-synucleinopathy, and clinical symptoms go far beyond motor disorders.

Olfactory disturbances, fatigue, pain, autonomic dysfunction, sleep fragmentation, and depression are frequently seen. Although musculoskeletal pain can occur in up to 70% of PD patients [1] and can be an important source of disability, it often is not formally assessed and thus it is frequently misdiagnosed or under-diagnosed. The impact on quality of life, which could be substantial in the initial phase of the disease, is relatively neglected.

The purpose of this study was to review the prevalence of musculoskeletal pain as a presenting PD complaint.

### 2. Patients and methods

We performed a retrospective review of 82 cases of patients with PD who were periodically examined and followed-up in the tertiary Parkinson's disease center at the Department of Neurology in the Olomouc University Hospital. PD diagnosis was reached using the United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UK-PDSBB) criteria. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the relevant local committee charged with ensuring subject protection. All subjects gave their informed consent. The hospital in-patient notes, outpatient records, and records from the documentation of general practitioners were reviewed, focusing on the presence of musculoskeletal problems in the personal history of patients with a known PD diagnosis. The initial presenting complaints prompting patients to seek medical attention were noted. Attention was particularly paid to the presence of assorted sensitive symptoms of the musculoskeletal system, especially back pain with or without reduced mobility, limb pain, joint pain with or without impaired movement, and tingling and dysesthesias of extremities. Paraclinical test findings, including X-ray, CT scan or MRI of the spine or joints, and EMG of the upper and lower limbs, were recorded. The diagnoses were documented. The types of therapy that the patients underwent and the individual responses to treatment were also recorded. Subsequently, the patients were divided

\* Corresponding author at: Department of Neurology, Palacky University Medical School, University Hospital, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, Czech Republic. Tel.: +420 588 443 430; fax: +420 585 428 201.

E-mail address: [katmen@centrum.cz](mailto:katmen@centrum.cz) (K. Farnikova).

into two groups. The first group consisted of PD patients with the above-mentioned sensory symptoms ( $n=45$ ). In the second group were PD patients without musculoskeletal complaints in their personal history ( $n=37$ ). The time of dopaminergic treatment initiation and the response to treatment were recorded at the time of PD diagnosis. The effect of treatment on individual problems was assessed based on subjective patient evaluation. In the presence of a movement disorder accompanying back or joint pain, treatment effect was also based on a clinical evaluation.

There were 82 patients: 52 men and 30 women. The mean age was 61.5 (SD = 6.7) years in men and 66.2 (SD = 11.3) years in women. The mean age at disease onset (PD diagnosis and treatment initiation) was 57.4 (SD = 7.2) years in men and 61.5 (SD = 10.8) years in women. The mean disease duration was 5.3 (SD = 2.4) years in men and 6.1 (SD = 3.2) years in women.

### 3. Results

The first group had 45 (54.8%) PD patients (Table 1). The second group had 37 (45.1%) PD patients.

In the first group, in 18 patients the musculoskeletal problems were resolved by routine physical and analgesic therapy. In the remaining cases ( $n=27$ ), the lower back pain was the most frequent complaint, seen in 12 (44.4%) cases (Table 1) and classified as a symptom of a degenerative spine disease (spondylarthrosis or spondylosis). Joint pain was present in 9 (33.3%) cases and was usually classified as "frozen shoulder" (periarthrosis humeroscapularis) syndrome or arthrosis (Table 1). Distal paresthesias of the upper limbs was present in 6 (22.2%) cases, and was classified as carpal tunnel syndrome, even in the presence of only very mild EMG signs of that disorder (Table 1). Almost all of the 27 patients in the first group underwent long-term ineffective physiotherapy prior to the subsequent (and appropriate) diagnosis of PD. A sizable proportion of these patients underwent surgical intervention due to long-term musculoskeletal problems prior to the diagnosis of PD. Seven of 12 patients diagnosed with degenerative spinal disease underwent surgery for foraminal stenosis and disc herniation, even though MRI findings were not significant. Three of 6 (50%) patients diagnosed with carpal tunnel syndrome underwent surgery, despite only non-specific EMG findings. Eight of 9 (88.9%) patients diagnosed with "frozen shoulder" or arthrosis underwent repeated intraarticular steroid injections. None of these invasive treatments in this group of patients had any beneficial effect. Significant improvement of musculoskeletal symptoms was recorded after dopaminergic treatment initiation in 23 (85%) patients of this group. Due to the dopaminergic treatment response, these musculoskeletal problems were considered to be early PD symptoms.

The mean time from appearance of first signs (i.e. musculoskeletal pain in the first group and typical motor PD signs in the second group) to dopaminergic treatment initiation was 6.6 (SD = 2.4) years in the first group and 2.3 (SD = 1.4) years in the second group.

In comparison with patients in the second group, patients in the first group were significantly less likely to be initially referred to a neurologist. They were more likely referred either to rehabilitation specialists or to orthopedic and rheumatological services than the patients who

presented with more typical motor PD symptoms as first complaints. In the second group, 11 (approximately one third) PD patients were prevalently tremulous. It was thus easier to make a diagnosis of PD and initiate dopaminergic treatment at an earlier stage of the disease.

### 4. Discussion

Painful sensory complaints have long been described in Parkinson's disease. Indeed, in his original description of "the shaking palsy" in 1817, James Parkinson's patients described pain or "rheumatism" as a symptom of the disorder [2].

Increased understanding of the basal ganglia networks has provided further insights into the cause of pain in PD, although the exact mechanisms of most PD-related pain syndromes remain unclear.

Musculoskeletal pain in the context of PD can have many causes, including rigidity and skeletal deformity. Two categories are generally distinguished: primary pain syndrome caused by neurological dysfunction of unclear pathophysiology, and pain syndrome secondary to well-defined [3]. Primary pain syndrome manifests as intermittent, diffuse and hard-to-define painful sensations such as proximal muscle tension or cramp-like pain, arthralgia, joint stiffness or pain in the distribution of a nerve root and trunk. These types of painful sensations may accompany both early and advanced stages of PD [3]. The cardinal symptoms of PD are due to a progressive loss of nigral neurons causing striatal dopaminergic denervation [4]. However, nigral degeneration is only a part of the underlying pathology, and clinical symptoms go far beyond motor parkinsonism [4]. It is thought that by the time patients fulfill the criteria for a diagnosis of PD, there may be degeneration of approximately 30% of neurons in the substantia nigra [5–7]. Pathological and functional neuroimaging estimates have suggested that the premotor phase following the onset of nigral loss lasts between 5 and 7 years [5,8,9]. During this period, rigidity may already be gradually developing with no apparent bradykinesia, hypokinesia, or tremor, but with resultant musculoskeletal pain.

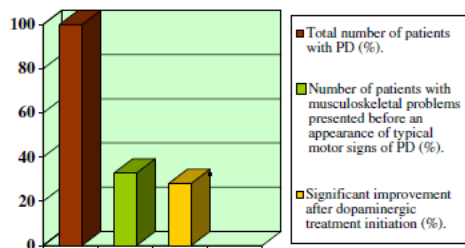
Musculoskeletal pain can occur in up to 70% of PD patients [1]. However, this figure includes all stages of PD (Fig. 1). In our study, attention was focused on musculoskeletal pain as the earliest manifestation of PD. Shoulder pain is known to be an early and sometimes initial symptom of PD [10]. In one retrospective study of 60 PD patients, fibromyalgia and shoulder pain were significantly more common during the 10 years before disease onset than in same-age and sex-matched controls [8]. In our study, musculoskeletal pain was present in 32.9% of cases, this certainly is not enough, especially if this manifestation of PD has led to a 3.8 to 4.3 year delay in initiating adequate therapy. The main reason is probably the insufficient PD awareness of some physicians, who do not consider a diagnosis of early PD for subjective musculoskeletal subjective complaints. Musculoskeletal pain, as well as many other less typical symptoms of PD, significantly affects quality of life and the socioeconomic costs of PD [11–13]. These symptoms very often lead to a high proportion of potentially inappropriate specialist referrals and to inadequate treatments [14]. Also, in the previously mentioned retrospective study of 60 PD patients, these PD patients also made more visits to general practitioners and medical specialists in the premotor phase of the disease than the control subjects [8]. In our study, the treatments included

**Table 1**

Total number of patients with present musculoskeletal problems before appearance of typical motor signs of PD, and the diagnoses which were mistakenly made in both groups other number of patients with improvement of prodromal musculoskeletal problems after dopaminergic treatment initiation.

	Total number of patients with present musculoskeletal problems before appearance of typical motor signs of PD	Total number of patients with improvement after dopaminergic treatment initiation
Total number of patients	27	23
Degenerative spinal disease	12	6
Frozen shoulder, arthrosis	9	2
Carpal tunnel syndrom	6	3

Abbreviations: PD – Parkinson's disease.



Abbreviations:  
PD – Parkinson's disease

**Fig. 1.** Image of total number of patients with PD (red column), number of patients presenting with musculoskeletal problems before the appearance of typical PD motor signs (green column), and number of patients with significant improvement after dopaminergic treatment initiation (yellow column).

long-term (and ineffective) physiotherapy, steroid injections to the humeroscapular joints, and surgical interventions for degenerative spinal disease or carpal tunnel syndromes. Such interventions not only have a negative impact on the quality of life of patients, but also increase the healthcare costs. In interpreting our results, we are aware of the limitations of a retrospective study, including difficulties with objective measurements of pain, exclusion of pain syndromes thought unrelated to PD, the variations in patient population, and methods of data collection.

## References

- [1] Beiske AG, Loge JH, Ronningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *Pain* 2009;141(1–2):173–7.
- [2] Truong DD, Bhidayasiri R, Wolters E. Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2008;266(1–2):216–28.
- [3] Collagne C, Burde MA. Musculoskeletal problems of neurogenic origin. *J Clin Rheumatol* 2000;14:325–43.
- [4] Wolters E. Variability in the clinical expression of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2008;266(1–2):197–203.
- [5] Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991;114:2283–301.
- [6] Greffard S, Vercy M, Bonnet AM, Beinis JY, Gallinari C, Meaume S, et al. Motor score of the Unified Parkinson Disease Rating Scale as a good predictor of Lewy body-associated neuronal loss in the substantia nigra. *Arch Neurol* 2006;63:584–8.
- [7] Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, Ghaemi M, Weisenbach S, Jacobs AH, et al. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F18 activity. *Arch Neurol* 2005;62:378–82.
- [8] Gønera EG, Hof M, Berger HJ, van Weel C, Horstink MW. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12(6):871–6.
- [9] Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle GV, Brooks DJ. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(3):314–9.
- [10] Starney W, Davidson A, Jankovic J. Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson's disease. *J Clin Rheumatol* 2008;14:253–4.
- [11] Dhawan V, Healy DG, Pal S, Chaudhuri KR. Sleep-related problems of Parkinson's disease. *Age Ageing* 2006;35(3):220–8.
- [12] Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005;5(4):275–83.
- [13] Chaudhuri KR, Naidu Y. Early Parkinson's disease and non-motor issues. *J Neurol* 2008;255(Suppl. 5):33–8.
- [14] Merello M. Non-motor disorders in Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2008;47(5):261–70.

### 3. Diskuze

Počátek 21. století, vzdálený již téměř 200 let od prvního popisu onemocnění Jamesem Parkinsonem a více než 140 let od jeho prvního pojmenování Jean-Martinem Charcotem, přinesl zásadní změnu v pohledu na PN, dosud vnímanou jako onemocnění extrapyramidového systému rozvíjející se na podkladě neurodegenerativního postižení substantia nigra, s klinickým obrazem charakterizovaným základní tetradou příznaků – klidový třesem, rigiditou, bradykinesou a posturální nestabilitou, s dobrou odpovídací na dopaminergní léčbu. V dnešní době je PN považována za multisystémové onemocnění, manifestující se řadou motorických a non-motorických projevů, jejichž podkladem je vedle postižení dopaminergního nigrostriatálního systému současně dysfunkce řady extranigrálních struktur centrálních i periferních, asociovaných s dalšími neuromediátory. O rozvoj tohoto poznání se zasloužilo především zavedení dopaminergních preparátů do léčby PN. Navzdory jejich výbornému efektu na motorické příznaky byly postupně u pacientů trpících PN identifikovány a popisovány další problémy a symptomy, které na dopaminergní léčbu nereagovaly, nebo jejich intenzita kolísala v závislosti na aktuálním hybném stavu a dávce dopaminergní léčby, eventuelně byly označeny přímo za její nežádoucí účinek. Bylo tak popsáno široké spektrum NMS neuropsychiatrických, autonomních, senzorických a spánkových (Chaudhuri et al. 2006). S dalším rozvojem poznání patofyziologie PN bylo čím dál více jasnější, že některé z těchto NMS mohou významně předcházet manifestaci motorických příznaků, a to až o mnoho let. Konkrétně se jedná o hyposmii (Haehner et al. 2007), obstipaci (Abbott et al. 2001), poruchy chování v REM spánku (Iranzo et al. 2006), některé autonomní poruchy (Goldstein 2006), depresi (Schuurman et al. 2002) a bolest (Bareš 2000). Tyto příznaky jsou dnes ve vztahu k PN označovány jako pre-motorické. To, že skutečně ve fázi rozvoje takovýchto příznaků, konkrétně bolesti, pacienti nejeví ani diskrétní známky motorické symptomatologie, jsme ověřili i ve vlastním souboru (Farníková et al. 2012).

Přestože byla na základě klinicko-patologických korelačních studií identifikována řada struktur centrálního a periferního nervového systému, v nichž byla detekována přítomnost Lewyho tělísek a Lewyho neuritů, a jejichž dysfunkce by tak mohla stát za rozvojem NMS, jejich přesné patologické a biochemické substráty se zatím přesně objasnit nepodařilo. Z Braakova stagingu progrese patologických změn (Braak et al. 2003) a z výsledků dalších klinicko-patologických studií si můžeme udělat určitou představu o vývoji onemocnění.



Nicméně je nutno si uvědomit, že tyto nálezy jsou založeny čistě na přítomnosti Lewyho tělísek a Lewyho neuritů, jejichž konkrétní vztah k patogenezi onemocnění nebyl zatím objasněn. Není totiž známo, zda je přítomná synukleinopatie příčinou degenerace neuronů nebo zda reprezentuje protektivní mechanismy, anebo zda je jen jakýmsi epifenomémem primárního patologického procesu. Rovněž jsme teprve na začátku poznání toho, zda je přítomná synukleinopatie jediným patologickým substrátem PN nebo zda se zde uplatňují i další varianty neurodegenerativního procesu. Konkrétně se jedná o tau-patologii či alzheimerovské patologii, jejichž koincidence může (dosud) nečekaně ovlivňovat výsledný klinický obraz, podobně jako bylo recentně popsáno u některých atypických parkinsonských syndromů, včetně našich dvou případů (Compta et al. 2009, Mooney et al. 2011, Menšíková et al. 2013). Otázku, jakou skutečnou roli hrají Lewyho tělíska v patogenezi PN, přinášejí i jejich nálezy v mozkových strukturách jedinců, bez jakýchkoli klinických projevů PN. Tento typ patologického nálezu je označován jako Incidental Lewy body pathology (ILB). Prevalence ILB roste s věkem a její hodnota je uváděna kolem 10% (Langstone 2006).

Jak již bylo řečeno, některé NMS se manifestují již v pre-motorické fázi onemocnění a podkladem jejich rozvoje je pravděpodobně samotný patologický proces postihující odpovídající nervové struktury. K rozvoji dalších NMS dochází kdykoli v dalším průběhu onemocnění. V jejich patogenezi se nepochybně primárně účastní progresse onemocnění samotného, většinou ale současně s vlivem dopaminergní medikace (a vice versa). Míra ovlivnění rozvoje NMS progresí onemocnění či medikací je u jednotlivých příznaků odlišná. Některé NMS byly ještě nedávno považovány za nežádoucí efekt dopaminergní léčby. Nicméně, s přibývajícím poznatky byly popsány jejich možné patologické koreláty a některé z nich jsou dnes dokonce řazeny k symptomům pre-motorického stadia. Jedním z příkladů je ortostatická hypotenze (OH). OH byla dlouhodobě považována za vedlejší účinek dopaminergní léčby. Výsledky recentních studií však nasvědčují tomu, že podkladem rozvoje OH jsou degenerativní změny v sympatickém nervovém systému, jež se podílí na inervaci kardiovaskulárního systému. Úbytek neuronů spojený s přítomností Lewyho tělísek byl prokázán v sympatických gangliích včetně ganglium stellatum a v sympatických nervových vláknech myokardu a epikardu, ještě před postižením substantia nigra patologickým procesem (Orimo et al. 2008, Fujishiro et al. 2008). Přítomnost OH byla navíc zaznamenána i v případech zatím neléčené PN (Bonuccelli et al. 2003). Dalším NMS, který byl dlouhou dobu dáván čistě do souvislosti s dopaminergní léčbou, jsou zrakové halucinace. Bylo provedeno několik studií zaměřených na sledování souvislosti mezi dávkami, způsobem užívání nebo



délkou podávání dopaminergních preparátů a rozvojem zrakových halucinací (Goetz et al. 1998, Holroyd et al. 2001). Jednoznačná souvislost prokázána nebyla. Naopak, v dnešní době jsou zrakové halucinace považovány za projev neuronální ztráty a „Lewy body“ patologie zejména v oblasti předního a dolního temporálního kortexu, amygdaly a pars reticulata substantia nigra (Harding 2002). Za patognomické jsou rovněž považovány podobné změny v kortexu frontálního a parietálního laloku (Papapetropoulos et al. 2006). Ne zcela jednoznačná je situace v případě nadměrně denní spavosti (EDS). Podle výsledku některých prací, nebyla prokázána souvislost mezi tíží a délkou trvání PN, což by svědčilo pro roli dopaminergní léčby při rozvoji těchto potíží (Bareš et al. 2003, Kaynak et al. 2005, Gjerstad et al. 2006). Nicméně, v některých dalších pracích byla EDS označena za rizikový faktor pozdějšího rozvoje PN (Cormella et al. 2007, Lim et al. 2009).

Naopak, dopaminergní léčba hraje hlavní roli při rozvoji non-motorických fluktuací a behaviorálních komplikací PN. Non-motorické fluktuace jdou většinou ruku v ruce s motorickými fluktuacemi a jsou obvykle asociovány s „off“ stavy hybnosti. Podkladem rozvoje těchto poruch jsou neuroadaptační změny v okruzích bazálních ganglií, navozené chronickou repetitivní stimulací, spojené s rozvojem hypersensitizace a tolerance striatálních dopaminových receptorů (Nutt 2007). Podobný mechanismus je předpokládán i při rozvoji Leesova syndromu a pundingu, reprezentujících formu léky indukované psychomotorické senzitivace (Evans et al. 2006, Silveira-Moriyama et al. 2006). V případě poruch kontroly impulsů (ICD) je souvislosti jejich rozvoje v souvislosti s dopaminergní terapií téměř nezpochybnitelná. Některé ze studií, týkající se výskytu gamblingu u pacientů s PN, prokázaly jeho asociaci s léčbou dopaminovými agonisty dokonce až v 98% případů (Gallagher et al. 2007, Gescheidt et al. 2012). Zvýšená frekvence ICD byla prokázána rovněž u jiných onemocnění v souvislosti s léčbou dopaminergními preparáty, jako je syndrom neklidných nohou (Cornelius et al. 2010) a progresivní supranukleární paralýza (O'Sullivan et al. 2010). V několika případech byla popsána i souvislost ICD s podáváním L-DOPA (Voon et al. 2006).

Vliv dopaminergní medikace a progresu samotného onemocnění nejsou jedinými faktory podílejícími se na rozvoji NMS. Předpokládá se nezbytný vliv určité individuální predispozice. Zejména v případě ICD a Leesova syndromu jsou uváděny některé rizikové faktory, které mohou hrát určitou roli a na které je třeba myslet. Patří mezi ně mužské pohlaví, začátek onemocnění v mladém věku, impulzivita a osobnostní rysy spojené s vyhledáváním příjemných pocitů, anamnesa deprese a zneužívání alkoholu a drog (Evans et al. 2005). Jaké

konkrétní mechanismy predisponují mužskou populaci k rozvoji ICD není přesně známo. Výsledky zobrazovacích studií, srovnávající muže a ženy po expozici odměňujícím podnětům, ukazují zvýšené uvolňování dopaminu ve ventrálním striatu (Munro et al. 2006) a zvýšenou aktivaci mezokortikolimbického systému právě u mužů (Hoeft et al. 2008). Předchozí anamnesa impulsivity nebo závislosti je v případě PN s ICD méně častá, ve srovnání s běžnou populací (Gallagher et al. 2007). Určitý potenciál pro rozvoj ICD může představovat i klinická forma PN. Zcela nedávno byla v případech pacientů s akineticko-rigidní formou onemocnění zaznamenána větší tendence k impulsivnímu a rizikovému chování, ve srovnání s pacienty s tremor dominantní formou (Singh-Curry et al. 2010). Zdá se, že rozvoj ICD u pacientů s PN lze do určité míry předvídat na základě instrumentálního psychologického vyšetření (jak ukázala naše vlastní studie), a na základě takovéto predikce upravit terapeutický plán (Farníková et al. 2012).

Vedle předpokládané individuální predispozice, která může být dána, jak již bylo uvedeno výše, pohlavím, formou onemocnění či předchozí anamnesou návykového chování, je v případě rozvoje ICD zvažována i role genetických faktorů. V běžné populaci (nepostížené PN) se zdá být těsná souvislost mezi individuální vulnerabilitou vůči rizikovému chování a geneticky podmíněnými variantami jednotlivých neurotransmitterových systémů, zejména dopaminergních mezokortikolimbických okruhů (Brewer et al. 2008, Forbes et al. 2009). Právě mesolimbická dopaminergní transmise je významným způsobem zapojena v motivační významnosti podnětů a modulaci na odměně závislého chování. Konkrétně rozsah a vzorec uvolňování dopaminu ve ventrálním striatu jsou spojovány s poruchami zahrnujícími zvýšené vyhledávání odměny, jako jsou závislost poruchy kontroly impulsů (Berridge et al. 2003). Recentně bylo posáno několik lokusů souvisejících s dysfunkcí jednotlivých neuromediátorových systémů a jejich vztah k různým typům závislosti a ICD (Perez de Castro et al. 2002, Kreek et al 2005, Lee et al. 2009).

Klinický obraz PN, jak je dnes již všeobecně známo, je doprovázen širokým spektrem NMS. Tyto významným způsobem ovlivňují kvalitu života pacientů a některé z nich mohou mít až devastující psychosociální následky. Z toho důvodu by této problematice měla být věnována zvláštní pozornost. Základem správné diagnostiky NMS je nepochybně trvalé povědomí o této možnosti manifestace onemocnění a cílené pátrání po těchto příznacích již při odebrání anamnesy od pacientů a rodinných příslušníků. Užitečnými nástroji k jejich detekci mohou být dotazníky a škály zaměřené na jejich jednotlivé domény. Těchto byla v minulosti

vytvořena celá řada, z níž byly mezinárodní společností MDS vybrány ty nejvalidnější, jež byly označeny jako „doporučené pro používání“.

Hlavní pozornost by měla být věnována především pre-motorickým symptomům onemocnění. Jejich časně rozpoznání bude přínosem nejenom pro zlepšení funkčního stavu pacienta, ale rovněž může přispět k rozšíření znalostí o podstatě neuropatologického substrátu onemocnění. Pre-motorické symptomy mohou být užitečným screeningovým nástrojem Parkinsonovy nemoci. Jejich časná identifikace může přispět ke stanovení diagnózy již v pre-motorickém stadiu, kdy by patrně bylo možné ovlivnění dalšího průběhu onemocnění neuroprotektivními nebo „průběh onemocnění modifikujícími“ („disease modifying“) léky, pokud tyto budou v budoucnu k dispozici.

#### 4. Závěr

Poruchy chování, kterými jsou poruchy impulzivity (ICD - impulse control disorder) a dopaminový dysregulační syndrom (DDS – dopamine dysregulation syndrome) spolu se somatosenzitivními příznaky, zahrnujícími zejména bolest, představují pouze úzké spektrum non-motorických projevů PN. V každém případě jde o symptomy, které jsou velmi často opomíjeny, mylně diagnostikovány a nedostatečně léčeny, v důsledku čehož dochází k negativnímu ovlivnění kvality života a socioekonomických aspektů léčby PN. Poruchy chování mohou mít navíc devastující psychosociální následky. Z toho důvodu by měla být těmto poruchám věnována zvýšená pozornost a zvýšené diagnostické úsilí, s cílem je včas a správně odhalit a začít adekvátně léčit.

Výsledky naší první práce naznačují, že určité osobnostní charakteristiky pacientů s PN by mohly představovat potenciální riziko pro rozvoj ICD nebo DDS. Naše studie je první studií používající k hodnocení pacientů s PN a ICD MMPI-2 dotazník. Jsme si vědomi určitých limitací našich zjištění: malý počet pacientů s ICD, exkluzivní zaměření na pacienty terciálního centra, a skutečnosti, že osobnostní profil pacientů nebyl hodnocen před zahájením dopaminergní léčby. Přesto však naše výsledky ukazují, že MMPI-2 by mohl být obecně použitelným testem k detekci rozvíjející se ICD u pacientů s PN. Pokud budeme brát v úvahu, že osobnostní profil a přítomnost určité psychopatologie mohou být predispozičními faktory rozvoje ICD, pak by takto měli být testováni všichni pacienti s PN ještě před zahájením dopaminergní léčby.

Výsledky druhé práce ukazují, že muskuloskeletální bolesti mohou být poměrně častým příznakem počátečního stadia PN. V naší studii jsme zjistili přítomnost různých typů muskuloskeletálních bolestí jako iniciálních symptomů tohoto onemocnění v téměř 33% případů, což je významné hlavně vzhledem k faktu, že tato manifestace vedla ke zpoždění adekvátní terapie až o více než 4 roky. Muskuloskeletální bolesti, stejně jako mnoho dalších méně typických symptomů PN, významně ovlivňují kvalitu života i socio-ekonomický aspekt léčby PN. Z tohoto důvodu by jejich diagnostice měla být věnována zvýšená pozornost a rovněž by mělo být neustále zvyšováno obecné povědomí možnosti jejich manifestace jako jednoho ze symptomů PN.

## 5. Souhrn

### 5.1 Souhrn český

Non-motorické příznaky (NMS) jsou způsobeny postižením řady extranigrálních struktur jak centrálních tak periferních. Mohou se manifestovat v kterékoli fázi onemocnění. Ve většině případů jsou špatně diagnostikovány a neadekvátně léčeny. Jelikož mohou ovlivňovat kvalitu života pacientů s PN často mnohem významněji než příznaky motorické, je nezbytná jejich časná diagnostika a odpovídající léčba.

V našich pracech jsme referovali o výsledcích naší snahy o zjištění, zda a jak jsou tyto poruchy diagnostikovány a vůbec diagnostikovatelné, a zda by zlepšené diagnostické úsilí mohlo vést k lepší léčitelnosti non-motorických příznaků již v počátečním období jejich manifestace.

Cílem první práce bylo zhodnocení některých osobnostních charakteristik pacientů s PN a jejich možné asociace s rozvojem poruch z impulsivně-kompulsivního spektra. Vycházeli jsme z určité analogie s nálezy u osob se závislostí na návykových látkách, u narkomanů a alkoholiků, a u jedinců s primárními impulzivními poruchami, kteří manifestují specifické osobnostní znaky, které jsou odlišné od zdravých kontrolních subjektů. Tato známá odlišnost nás vedla k otázce, zda se pacienti s PN, u kterých dojde k rozvoji ICD, také odlišují ve svých osobnostních charakteristikách od pacientů s PN, u kterých se ICD nerozvinou, a od zdravých kontrolních jedinců.

Zařazeno bylo 46 pacientů s PN. Kontrolní skupinu tvořilo 56 pacientů bez PN, kteří byli náhodně hospitalizováni pro algický vertebrogenní syndrom. Skupina pacientů s PN byla na základě přítomnosti nebo absence ICD následně rozdělena na dvě podskupiny.

Pro screening ICD ve skupině pacientů s PN byla použita modifikovaná verze Minnesota Impulsive Disorders Interview (MIDI). Vzhledem k tomu, že dotazník MIDI nepokrývá doménu patologického přejídání se, byla pro hodnocení této poruchy použita doporučená kritéria DSM-IV. Diagnóza DDS byla stanovena na základě současných diagnostických kritérií pro kompulzivní užívání dopaminergní medikace u pacientů s PN a přítomnosti tzv. „červených vlajek“ neboli „red flags“ dopaminového dysregulačního syndromu.

K hodnocení osobnostních charakteristik jsme použili klinické škály a subškály dotazníku Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 (MMPI-2). MMPI-2 je jedním z nejběžněji užívaných evaluačních nástrojů, který se používá zejména pro hodnocení osobnostních rysů u

pacientů se závislostí na návykových látkách. Účastníci vyplňovali papírovou formu dotazníku a museli odpovědět na všech 567 „true/false“ otázek. Skóre MMPI-2 škál bylo vypočítáno jako součet počtu položek pro každou škálu. Tyto výsledky byly označeny jako T-skóre. Zvýšené hodnoty T-skóre pro jednotlivé škály reflektovaly různé aspekty psychopatologie. Pro srovnání všech tří skupin pacientů byla použita T-skóre jednotlivých základních klinických škál, klinických subškál a obsahových škál. Z klinických subškál a obsahových škál byly vybrány škály s předpokládanou vysokou citlivostí pro patrné návykové chování.

V rámci naší studie byly ICD přítomny u 13 z celkového počtu 46 pacientů (28%). V 5 případech se jednalo o hypersexualitu, ve 4 případech o patologické přejídání se a u 5 případů o dopaminový dysregulační syndrom. V jednom případě byla současně zjištěna přítomnost 2 poruch a to DDS a hypersexuality. I přes vysokou prevalenci patologického hráčství a kompulzivního nakupování, zmiňovanou v současných výzkumech, se nám přítomnost těchto poruch u naší skupiny pacientů nepodařilo prokázat.

Následně jsme provedli srovnání všech tří skupin pacientů; PN s ICD, PN bez ICD a kontrolní soubor. Potvrdili jsme naši první hypotézu, že pacienti s PN budou mít odlišný MMPI-2 profil ve srovnání s kontrolní skupinou. Hodnoty průměrných skóre klinických škál u obou podskupin pacientů s PN nedosahovaly statisticky významných rozdílů, ovšem mezi podskupinami pacientů s PN a kontrolním souborem byly u většiny škál signifikantní rozdíly. V obou podskupinách pacientů s PN hodnoty průměrných skóre u 4 škál dosahovaly nad patologickou hranici ( $T = 65$ ): deprese, psychastenie, schizofrenie a sociální introverze.

Podarilo se také potvrdit naši druhou hypotézu, že pacienti s PN a ICD se liší od pacientů s PN bez ICD v klinických subškálách a obsahových škálách MMPI-2. Při srovnání klinických subškál a obsahových škál, v nichž bylo dosaženo hodnot průměrných skóre vyšších než patologické hodnoty ( $T = 65$ ) byla nalezena pouze 1 položka, v níž dosáhli pacienti s PN a ICD signifikantně vyšších hodnot než pacienti s PN bez ICD: Si3 (Alienation-Self and Others, odcizení sobě a druhým). V hodnotách průměrných skóre pro subškály Pa1 (Persecutory Ideas, persekující myšlenky), Pa-O (Paranoia-Obvious, zjevná paranoia), a Ho (Hostility, hostilita) nebyly prokázány rozdíly mezi pacienty s PN s ICD a bez ICD, avšak skóre ve skupině s ICD dosahovala v těchto škálách vyšších hodnot než je patologický práh, a signifikantně vyšších hodnot ve srovnání s kontrolní skupinou; v těchto subškálách nebyl prokázán rozdíl mezi pacienty s PN bez ICD a kontrolní skupinou.

Naši třetí hypotézu, že pacienti s PN s ICD mají delší dobu trvání onemocnění než ti bez ICD, jsme také potvrdili. Průměrná délka trvání onemocnění byla ve skupině pacientů s PN a ICD

11,23 roku a ve skupině pacientů s PN bez ICD pouze 5,45 roku, což byl velmi signifikantní rozdíl (nepárový  $t$  test:  $t = 3,943$ ,  $df = 44$ :  $p < 0,0005$ ).

Potvrdili jsme také naši čtvrtou hypotézu – pacienti s PN a ICD užívali signifikantně vyšší průměrné denní dávky L-DOPA než pacienti s PN bez ICD. Průměrná denní dávka dopaminergní medikace byla signifikantně vyšší ve skupině pacientů s PN a ICD než ve skupině bez ICD; přibližně 900 mg versus 500 mg (nepárový  $t$  test:  $t = 3,650$ ,  $df = 44$ :  $p < 0,001$ ). Obě skupiny pacientů s PN užívaly srovnatelné průměrné denní dávky dopaminových agonistů.

Nepodařilo se nám potvrdit naši poslední hypotézu, že pacienti s PN a ICD by ve srovnání s PN bez ICD mohli dosáhnout vyšších skóre v subškálách MMPI-2 s předpokládanou vyšší senzitivitou pro detekci závislostních poruch: Social Responsibility (Re) (sociální povinnosti), Alienation-Self and Others (Si3) (odcizení sobě a druhým), Addiction Admission Scale (AAS) (škála přípuštění závislosti), a Addiction Potential Scale (APS) (škála potencionální závislosti). Signifikantní zvýšení skóre bylo zjištěno jenom ve škále Alienation-Self and Others (Si3) (odcizení sobě a druhým) u pacientů s PN a ICD oproti pacientům s PN bez ICD. Ze všech testovaných MMPI-2 klinických škál, klinických subškál a obsahových škál, bylo u 4 subškál dosaženo signifikantního rozdílu mezi pacienty s PN s a bez ICD. Z těchto 4 subškál byla Si3 jedinou škálou, která splňovala všechny kritéria významnosti: skóre bylo nad patologickým prahem pro pacienty s PN a ICD a signifikantně se lišilo mezi pacienty s PN a ICD, pacienty s PN bez ICD a kontrolní skupinou. Další tři škály důležité pro diferenciaci mezi pacienty s PN s a bez ICD byly Pa1 (Persecutory Ideas, persekuční myšlenky), Pa-O (Paranoia-Obvious, zjevná paranoia), a Ho (Hostility, hostilita). Průměrná skóre pro tyto škály dosahovala u pacientů s PN a ICD nad patologické prahové hodnoty, a rovněž byla vyšší, než u jedinců kontrolní skupiny. Mezi skupinou PN bez ICD a kontrolní skupinou se hodnoty skóre těchto škál významněji nelišily.

Naše studie je první studií, která použila k hodnocení pacientů s PN a ICD MMPI-2 dotazník. Jsme si vědomi určitých limitací našich zjištění. Přesto však naše výsledky ukazují, že MMPI-2 by mohl být obecně použitelným testem k detekci rozvíjející se ICD u pacientů s PN. Pokud budeme brát v úvahu, že osobnostní profil a přítomnost určité psychopatologie mohou být predispozičními faktory rozvoje ICD, pak by takto měli být testováni všichni pacienti s PN ještě před zahájením dopaminergní léčby.

Cílem druhé práce bylo posoudit prevalenci muskuloskeletálních bolestí jako jednoho ze symptomů PN. Provedli jsme retrospektivní hodnocení, při němž jsme se zaměřili na muskuloskeletální bolesti v nejčasnějších stádiích rozvoje PN.

Provedli jsme retrospektivní hodnocení 82 pacientů s PN. U všech pacientů byla detailně zhodnocena nemocniční dokumentace, vstupní a kontrolní ambulantní zprávy a záznamy z dokumentace praktických lékařů. Zaznamenány byly iniciální potíže, které donutily pacienty vyhledat lékařskou pomoc, stanovené diagnózy a efekt doporučené terapie. Následně byli pacienti rozděleni do dvou skupin. První skupina byla složena z pacientů s PN, u kterých byly v osobní anamnéze přítomny zaznamenané senzitivní symptomy ( $n=45$ ). Do druhé skupiny byli zařazeni pacienti s PN bez muskuloskeletálních potíží v osobní anamnéze ( $n=37$ ). V první skupině došlo u 18 pacientů k odeznění nebo podstatnému zmírnění muskuloskeletálních problémů po rutinní fyzikální a analgetické terapii. Ve zbývajících případech ( $n=27$ ) byly nejčastějším problémem bolesti bederní páteře, které byly přítomny u 12 (44,4%) případů, bolesti kloubů mělo v osobní anamnéze 9 (33,3%) pacientů a distální parestázie horních končetin byly přítomny u 6 (22,2%) pacientů. Téměř všech 27 pacientů první skupiny podstoupilo před stanovením diagnózy PN dlouhodobou a neefektivní léčbu. Poměrně velká část těchto pacientů podstoupila i léčbu chirurgickou. Signifikantní zlepšení muskuloskeletálních symptomů po nasazení dopaminergní léčby bylo pozorováno u 23 (85%) pacientů této skupiny. Díky pozitivní odezvě na dopaminergní terapii byly tyto muskuloskeletální problémy zpětně hodnoceny jako projevy časného stadia PN.

Průměrná doba od první manifestace symptomů (muskuloskeletální bolesti u první skupiny a typických motorických projevů PN u skupiny druhé) do zahájení dopaminergní léčby byla u první skupiny pacientů 6,6 (SD = 2,4) roku a u druhé skupiny 2,3 (SD = 1,4) roku.

Výsledky práce ukazují, že muskuloskeletální bolesti mohou být poměrně častým příznakem počátečního stadia PN. V naší studii jsme našli muskuloskeletální bolesti v téměř 33% případů, což je významné hlavně vzhledem k faktu, že tato manifestace vedla ke zpoždění adekvátní terapie až o více než 4 roky. Muskuloskeletální bolesti, stejně jako mnoho dalších méně typických symptomů PN, významně ovlivňují kvalitu života i socio-ekonomický aspekt léčby PN. Z toho důvodu by jejich diagnostice měla být věnována zvýšená pozornost a rovněž by mělo být neustále zvyšováno povědomí možnosti jejich manifestace jako jednoho ze symptomů PN.



## 5.2 Summary

Non-motor symptoms (NMS) in Parkinson's disease (PD) are caused by affecting a number of both central and peripheral extranigral structures. They can be manifested in any phase of disease. In most cases they are diagnosed wrongly and treated inadequately. As they can affect the quality of life in patients with PD often much more significantly than motor symptoms, their early diagnosis and appropriate treatment are necessary.

In our studies, we reported on the results of our aim to find out whether and how these disorders are diagnosed and if they are diagnosable at all and whether improved diagnostic efforts could lead to better treatment possibilities of non-motor symptoms in the initial period of their manifestation.

The aim of the first study was to evaluate some personality characteristics of PD patients and their possible associations with the development of disorders of the impulsive-compulsive spectrum. We drew from a certain analogy with findings in persons with addictive drug addiction, in addicts and alcoholics and in persons with primary impulse control disorders (ICD) which manifest specific personality signs that are different from healthy control individuals. This known difference led us to the question whether PD patients in whom ICD developed differ also in their personality characteristics from PD patients in which ICD did not develop and from healthy control individuals.

The assignment included 46 PD patients. The control group comprised 56 non-PD patients who were randomly hospitalized for algic vertebral syndrome. The group of PD patients was then divided into two subgroups based on the presence or absence of ICD.

The modified version of Minnesota Disorders Interview (MIDI) was used for the screening of ICD in the PD patients group. With regard to the fact that the MIDI questionnaire does not cover the domain of pathological overeating, the recommended criteria of DSM-IV were used to evaluate this disorder. The DDS diagnosis was established based on the current diagnostic criteria for compulsive use of dopaminergic medication in PD patients and the presence of so-called "red flags" of the dopamine dysregulation syndrome.

To evaluate personality characteristics, we used the clinical scales and subscales of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 (MMPI-2) questionnaire. The MMPI-2 is one of the most commonly used evaluation tools which is used particularly to evaluate personality characteristics in patients with addictive drug addition. The participants filled in the hardcopy questionnaire and they had to answer all 567 true/false questions. The score of MMPI-2 scales

was calculated as a sum of the number of items for each scale. These results were marked T-scores. Increased T-score values for individual scales reflected various aspects of psychopathology. To compare all of the three groups of patients, we used the T-scores of individual basic clinical scales, clinical subscales and content scales. From the clinical subscales and content scales, scales with an anticipated high sensitivity for apparent addictive behaviour were chosen.

Within our study, ICD was present in 13 out of the total number of 46 patients (28 %). In 5 cases, it was hypersexuality, in 4 cases it was pathological overeating and in 5 cases it was dopamine dysregulation syndrome. In one case, simultaneous presence of two disorders was found – DDS and hypersexuality. In spite of a high prevalence of pathological gambling and compulsive shopping mentioned in present research studies, we could not prove the presence of these disorders in our group of patients.

Then we carried out a comparison of all of the three groups of patients; PD with ICD, PD without ICD, and the control group. We have confirmed our first hypothesis that the patients with PD have a different MMPI-2 profile compared to the control group. The values of average scores of clinical scales in both subgroups of PD patients did not reach statistically significant differences, but significant differences were in most scales between the subgroups of patients with PD and the control group. In both subgroups of PD patients, the values of average scores in 4 scales reached above the pathological limit ( $T = 65$ ): depression, psychasthenia, schizophrenia, and social introversion.

We could also confirm our second hypothesis that the patients with PD and ICD differ from the patients with PD without ICD in clinical subscales and content scales of MMPI-2. When comparing the clinical subscales and content scales in which the values of average scores were higher than pathological values ( $T = 65$ ), only 1 item was found in which the patients with PD and ICD reached significantly higher values than the patients with PD without ICD: Si3 (Alienation-Self and Others). In the values of average scores for subscales Pa1 (Persecutory Ideas), Pa-O (Paranoia-Obvious), and Ho (Hostility), differences were not proven between the patients with PD with ICD and without ICD, but the scores in the group with ICD reached higher values in these scales than the pathological limit and significantly higher values compared to the control group; no difference was proven in these subscales between the patients with PD without ICD and the control group.

We have also confirmed our third hypothesis that the patients with PD with ICD have a longer duration of the disease than those without ICD. The average duration of the disease was 11.23 years in the group of patients with PD and ICD and only 5.45 years in the group of patients

with PD without ICD, which was a very significant difference (unpaired  $t$  test:  $t = 3.943$ ,  $df = 44$ :  $p < 0.0005$ ).

We have also confirmed our fourth hypothesis – the patients with PD and ICD used significantly higher average daily doses of L-DOPA than the patients with PD without ICD. The average daily dose of dopaminergic medication was significantly higher in the group of patients with PD and ICD than in the group without ICD: approximately 900 mg versus 500 mg (unpaired  $t$  test:  $t = 3.650$ ,  $df = 44$ :  $p < 0.001$ ). Both groups of PD patients used comparable average daily doses of dopamine agonists.

We could not confirm our last hypothesis that the patients with PD and ICD could reach, in comparison with the patients with PD without ICD, higher scores in the subscales of MMPI-2 with the anticipated higher sensitivity for detection of addiction disorders: Social Responsibility (Re), Alienation-Self and Others (Si3), Addiction Admission Scale (AAS), and Addiction Potential Scale (APS). A significant score increase was only found in the Alienation-Self and Others (Si3) scale in the patients with PD and ICD compared to the patients with PD without ICD.

Out of all tested MMPI-2 clinical scales, clinical subscales and content scales, a significant difference was shown in 4 subscales between the patients with PD with and without ICD. Out of these 4 subscales, Si3 was the only scale meeting all significance criteria: the score was above the pathological limit for patients with PD and ICD and it differed significantly between the patients with PD and ICD, patients with PD without ICD and the control group. Other three scales important for differentiation between the patients with PD and without ICD were Pa1 (Persecutory Ideas), Pa-O (Paranoia-Obvious), and Ho (Hostility). The average scores for these scales were above the pathological limit values in patients with PD and ICD and they were also higher than in individuals of the control group. The values of these scales did not differ significantly between the PD group without ICD and the control group.

Our study is the first study using the MMPI-2 questionnaire to evaluate patients with PD and ICD. We are aware of certain limitations of our findings. Despite this, however, our results show that the MMPI-2 could be a generally usable test for detection of developing ICD in patients with PD. If we take into consideration that the personality profile and presence of certain psychopathology may be predisposition factors of ICD development, then all patients with PD should be tested in this way before starting the dopaminergic treatment.

The aim of the second study was to evaluate prevalence of musculoskeletal pain as one of PD symptoms. We carried out a retrospective evaluation in which we focused on musculoskeletal pain in the earliest stages of PD development.

We carried out a retrospective evaluation of 82 patients with PD. In all patients, we evaluated in details their hospital documentation, the admission and follow-up outpatient reports and the documentation records from their general practitioners. Initial problems which made the patients seek medical advice were recorded, as well as established diagnoses and the effect of recommended therapies.

Then the patients were divided into two groups. The first group was comprised of patients with PD in whom the above-mentioned sensitive symptoms ( $n = 45$ ) were present in their personal medical records. The other group included patients with PD without musculoskeletal problems in their personal medical records ( $n = 37$ ). In the first group, the musculoskeletal problems subsided or significantly alleviated in 18 patients after a routine physical and analgesic therapy. In the remaining cases ( $n = 27$ ) the most frequent problem was low back pain which was present in 12 (44.4 %) cases; arthrodynia was present in the personal medical records of 9 (33.3 %) patients and distal paraesthesia of upper limbs was present in 6 (22.2 %) cases. Almost all of 27 patients of the first group underwent a long-term and ineffective treatment before the PD diagnosis was established. A relatively large part of these patients underwent also surgical treatments. A significant improvement in musculoskeletal symptoms after starting dopaminergic treatment was observed in 23 (85 %) patients of this group. Thanks to the positive response to the dopaminergic therapy, these musculoskeletal problems were evaluated retrospectively as signs of the early stage of PD. The mean time from the first manifestation of symptoms (musculoskeletal pain in the first group and typical motor signs of PD in the second group) until the start of dopaminergic treatment was 6.6 (SD = 2.4) years in the first group and 2.3 (SD = 1.4) years in the second group.

The results of our studies show that musculoskeletal pain can be a relatively frequent symptom of the early stage of PD. In our study, we found musculoskeletal pain in almost 33 % cases, which is significant mainly in relation to the fact that this manifestation led to a delay in adequate therapy by more than 4 years. Musculoskeletal pain, as well as many other less typical PD symptoms, significantly affect the quality of life and the socioeconomic aspect of PD treatment. For this reason, greater attention should be paid to its diagnosis and also the awareness of its manifestation as one of the PD symptoms should be continuously increased.

## 6. Seznam použité literatury

Aarsland D, Kvaloy JT, Andersen K et al. The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *J Neurol* 2007; 254: 38 – 45.

Aarsland D, Perry R, Brown A et al. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol* 2005; 58: 773 – 776.

Abbott RD, Petrovitch H, White LR et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 456 – 462.

Adler CH. Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20(suppl 11): S23 – S29.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

Andreasen NC. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City, Iowa: University of Iowa; 1984.

Ashour R, Tintner R, Jankovic J. „Striatal“ hand and foot deformities in Parkinson disease. *Lancet Neurol* 2005; 4: 423 - 431.

Attems J, Jellinger KA. The dorsal motor nucleus of the vagus is not obligatory trigger site of Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008; 34: 466 - 467.

Badiola N, de Oliveira RM, Herrera F et al. Tau enhances alpha-synuclein aggregation and toxicity in cellular models of synucleinopathy *PLoS One* 2011; 6: e26609.

Bareš M. Sensitive symptom of Parkinson's disease. *Cesk Slov Neurol N* 2001; 64: 139 - 143

Bares M, Kanovsky P, Rektor I. Excessive daytime sleepiness and „sleep attacks“ induced by entacapone. *Fundam Clin Pharmacol* 2003 Feb; 17(1): 113 - 116.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561 - 571.

Beiske AG, Loge JH, Ronningen A et al. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *Pain* 2009; 141: 173 - 177.

Benarroch EE, Schmeichel AM, Parisi JE. Involvement of the ventrolateral medulla in parkinsonism with autonomic failure. *Neurology* 2000; 54: 963 – 968.

Bergner B, Bobbitt R, Carter W et al. The sickness impact profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care* 1981; 19: 787- 805.

Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. *Trends Neurosci* 2003; 26: 507–513.

- Bienfait KL, Menza M, Mark MH et al. Impulsive smoking in a patient with Parkinson's disease treated with dopamine agonists. *J Clin Neurosci* 2010 Apr; 17(4): 539–540.
- Boeve BF, Dickson DW, Olson EJ et al. Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. *Sleep Med* 2007; 8(1): 60-64.
- Bonfanti AB, Gatto EM. Kleptomania, an unusual impulsive control disorder in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2010 Jun; 16(5): 358 – 359.
- Bonuccelli U, Lucetti C, Del Dotto P et al. Orthostatic hypotension in de novo Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003; 60:1400 – 1404.
- Boshes B, Wachs H, Brumlik J et al. Studies of tone, tremor and speech in normal persons and parkinsonian patients. *Neurology* 1960; 10: 805-813.
- Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247(Suppl 2): 3–10.
- Braak H, Del Tredici K, Rub U et al. Staging of brain pathology related to Sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
- Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 121 – 34.
- Braak H, Müller CM, Rüb U et al. Pathology associated with sporadic Parkinson's disease – where does it end? *J Neural Transm* 2006; 70: 89 – 97.
- Braak H, Rub U, Jansen Steur EN, Del Tredici K et al. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 1404 – 1410.
- Braak H, Sastre M, Bohl JR et al. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol* 2007; 113: 421-429.
- 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.
- Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R et al. Cardiac uptake of [123I] MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 1999; 53: 1020 –1025.
- Bravi D, Mouradian MM, Roberts JW et al. Wearing-off fluctuations in Parkinson's disease: contribution of postsynaptic mechanisms. *Ann Neurol* 1994; 36: 27 - 31.
- Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005; 20: 1557 - 1563.
- Brewer JA, Potenza MN. The neurobiology and genetics of impulse control disorders: relationships to drug addictions. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 63–75.

- Bronnick K, Alves G, Aarsland D et al. Verbal memory in drugnaive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology* 2010; 25(1): 114–124.
- Bronte-Stewart HM, Minn AY, Rodrigues K et al. Postural instability in idiopathic Parkinson's disease: the role of medication and unilateral pallidotomy. *Brain* 2002; 125: 2100 – 2014.
- de Boer AG, Wijker W, Speelman JD et al. Quality of life in patients with Parkinson's disease: development of a questionnaire. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 70 - 74.
- Brown RG, Dittner A, Findley L et al. The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 49 - 55.
- Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 445 – 454.
- Büttner T, Kuhn W, Müller T et al. Distorted color discrimination in 'de novo' parkinsonian patients. *Neurology* 1995; 45: 386 – 387.
- Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): A new instrument for psychiatric research and practice. *Psychiatry Research* 1989; 28(2): 193 - 213.
- Calne DB, Dubini A, Stern G. Did Leonardo describe Parkinson's disease? *New Engl J Med* 1989; 320: 594.
- Calne SM, Kumar A. Young onset Parkinson's disease. Practical management of medical issues. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 133 – 142.
- Calne S, Schulzer M, Mak E et al. Validating a quality of life Rating Scale for Idiopathic Parkinsonism: Parkinson's Impact Scale (PIMS). *Parkinsonism Relat Disord* 1996; 2: 55 - 61.
- Cedarbaum JM, Kutt H, McDowell FH. Clinical significance of the relationship between O-methyldopa levels and levodopa intake. *Neurology* 1988; 37: 856 - 859.
- Cilia R, Cho SS, van Eimeren T et al. Pathological gambling in patients with Parkinson's disease is associated with fronto-striatal disconnection: A path modeling analysis. *Mov Disord* 2011; 26(2): 225–233.
- Colosimo C, De Michele M. Motor fluctuations in Parkinson's disease: pathophysiology and treatment. *Europ J Neurology* 1999; 6: 1 - 21.
- Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov Disord* 2007; 22 Suppl 17: 367 - 373.
- Compta Y, Marti MJ, Rey MJ et al. Parkinsonism, dysautonomia, REM behaviour disorder and visual hallucinations mimicking synucleinopathy in a patient with progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2009; 80: 578 - 579.

Cornelius JR, Tippmann-Peikert M, Slocumb NL et al. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study. *Sleep* 2010; 33(1): 81 – 87.

Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol Rev* 2011; 91: 1161 – 1218.

Cummings JL, Mega M, Gray K et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-2314.

Currier RD. Did John Hunter give James Parkinson an idea? *Arch Neurol* 1996; 53: 377 – 378.

Defer GL, Widner H, Marié RM et al. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov. Disord* 1999; 14: 572 – 584.

Del Tredici K, Rub U, De Vos RA et al. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 413– 426.

Devos D, Tir M, Maurage CA et al. ERG and anatomical abnormalities suggesting retinopathy in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2005; 65: 1107 – 1110.

Dickson DW, Fujishiro H, Orr C et al. Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15 Suppl 3: 1 - 5.

Djaldetti R, Baron J, Ziv I et al. Gastric emptying in Parkinson's disease: patients with and without response fluctuations. *Neurology* 1995; 46: 1051 - 1054.

Dostrovsky JO, Hutchinson WD, Lozano AM. The globus pallidus deep brain stimulation and Parkinson disease. *Neuroscientist* 2002; 8: 284 - 290.

Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP et al. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* 1984; 94: 176 – 178.

Emre M, Aarsland D, Brown R et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689 – 1707.

EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16: 199-208.

Evans AH, Giovannoni G. Dopamine dysregulation syndrome: “Lees Syndrome”. In: Ockelford J, Butter J (Eds). *Essays for Andrew*. Dorset, UK: Remous, 2008: 169 - 180.

Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004; 19: 397 - 405.

Evans AH, Lawrence AD, Potts J et al. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 65: 1570-1574.



- Evans AH, Lawrence AD, Cresswell SA et al. Compulsive use of dopaminergic drug therapy in Parkinson's disease: reward and anti-reward. *Mov Disord* 2010; 25: 867 - 876.
- Evans AH, Pavese N, Lawrence AD et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol* 2006; 59: 852 - 858.
- Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 2006; 8(11): 1481 - 1489.
- Fabbrini G, Mouradian MM, Juncos JL et al. Motor fluctuations in Parkinson's disease: Central pathophysiological mechanism, Part I. *Ann Neurol* 1988; 24: 366 - 371.
- Fahn S, Elton RL. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Goldstein M, Marsden D, Calne BD, eds. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, New Jersey: MacMillan; 1987: 153 - 163.
- Farníková K, Obereignerů R, Kaňovský P et al. Comparison of personality characteristics in Parkinson disease patients with and without impulse control disorders and in healthy volunteers. *Cogn Behav Neurol* 2012; 25: 25 – 33
- Farníková K, Krobot A, Kaňovský P. Musculoskeletal problems as an initial manifestation of Parkinson's disease: a retrospective study. *J Neurol Sci* 2012; 319: 102 - 104
- Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 14: 2283 – 2301.
- Fenelon G. Psychosis in Parkinson's disease: phenomenology, frequency, risk factors, and current understanding of pathophysiologic mechanisms. *CNS Spectr* 2008; 13: 18 – 25.
- Fenelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010 Feb 15; 289(1-2): 12 - 17.
- Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W. Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 2003; 299(5614): 1898 - 1902.
- Fletcher P, Leake A, Marion MH. Patients with Parkinson's disease dementia stay in the hospital twice as long as those without dementia. *Mov Disord* 2011; 26: 919.
- Forbes EE, Brown SM, Kimak M et al. Genetic variation in components of dopamine neurotransmission impacts ventral striatal reactivity associated with impulsivity. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 60 – 70.
- Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 1: 98 - 103.
- Fujishiro H, Frigerio R, Burnett M et al. Cardiac sympathetic denervation correlates with clinical and pathologic stages of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23(8): 1085 - 1092.

- Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH et al. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. *Mov Disord* 2007; 22: 1757 – 1763.
- Galpern WR, Lang AE. Interface between tauopathies and synucleinopathies: a tale for two proteins. *Ann Neurol* 2006; 59: 449 – 458.
- Gao X, Chen H, Schwarzschild MA et al. Erectile function and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007; 16: 1446 – 1450.
- Garcia Ruiz P. Neurologia biblica. *Rev Neurol* 1996; 24: 580 – 581.
- Gardner-Thorpe C. James Parkinson (1755 – 1824). *J Neurol* 2010; 257: 492 – 493.
- Gasser T. Mendelian forms of Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 587 – 596.
- Gebhart GF. Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 27: 729 - 737.
- Gescheidt T, Bares M. Impulse control disorders in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg* 2011; 111(1): 3 - 9.
- Gescheidt T, Czekoova K, Urbanek T et al. Iowa Gambling Task in patients with early-onset Parkinson's disease: strategy analysis. *Neurol Sci* 2012; 33: 1329 - 35
- Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000; 68: 423 – 428.
- Giovannoni G, Van Schalkwyk J, Fritz VU et al. Bradykinesia akinesia incoordination test (BRAIN TEST): An objective computerised assessment of upper limb motor function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 624 - 629.
- Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T et al. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease? *Neurology* 2006; 67: 853 – 858.
- Goetz CG, Fan W, Leurgans S et al. The malignant course of “benign hallucinations” in Parkinson's Disease. *Arch Neurol* 2006; 63(5): 713 – 716.
- Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martinin P et al. Movement Disorder Society – sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): process, format and clinimetric testing plan. *Mov Disord* 2007; 22: 41 - 47.
- Goetz CG, Nutt JG, Stebbins GT. The unified dyskinesias rating scale: presentation and clinimetric profile. *Mov Disord* 2008; 23: 2398 – 2403.
- Goetz CG, Pappert EJ, Blasucci LM. Intravenous levodopa in chronically treated hallucinating Parkinson's disease patients: high dose pharmacological challenge does not precipitate visual hallucination. *Neurology* 1998; 50: 515 – 517.

- Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 2006; 16: 46 – 54.
- Grant JE. *Impulse Control Disorders: A Clinician's Guide to Understanding and Treating Behavioral Addictions*. New York, NY: WW Norton and Company; 2008.
- Guy W. Abnormal Involuntary Movement Scale. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Washington, DC: US Government Printing Office; 1976: 534 - 537.
- Ha AD, Jankovic J. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012 Apr; 27(4): 485 – 491.
- Haehner A, Hummel T, Hummel C et al. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 839 – 842.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960 Feb; 23: 56 - 62.
- Hanagasi HA, Akat S, Gurvit H et al. Pain is common in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113: 11 - 13.
- Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002; 125: 391 - 403.
- Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1990; 31: 2473 – 2475.
- Hauser RA, Zesiewicz TA, Adler CH et al. A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 75 - 81.
- Hawkes CH. The prodromal phase of Sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord* 2008; 23: 1799 - 1807.
- Hedlund JL, Vieweg BW. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): a comprehensive review. *J Oper Psychiatry* 1980; 11: 48 - 65.
- Hely MA, Reid WG, Adena MA et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23: 837 – 844.
- Hicks AA, Petursson H, Jonsson T et al. A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 52: 549 – 555.
- Hirayama M. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006; 253(Suppl 7): 42 – 47.
- Hoefl F, Watson CL, Kesler SR et al. Gender differences in the mesocorticolimbic system during computer game-play. *J Psychiatr Res* 2008; 42: 253 – 258.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427 - 442.

Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 734 – 738.

Hornykiewicz O. Basic research on dopamine in Parkinson's disease and the discovery of the nigrostriatal dopamine pathway: the view of an eyewitness. *Neurodegener Dis* 2008; 5: 114 - 117.

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

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181 - 184.

Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S et al. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 140 – 148.

Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 1497 – 1499.

Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y et al. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002; 125: 861 - 870.

Hunt SM, McEwen J, McKenna SP. Measuring health status: a new tool for clinicians and epidemiologists. *J R Coll Gen Pract* 1985; 35: 185 - 188.

Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54: 1916 – 1921.

Chaudhuri KR. Autonomic dysfunction in movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 505 – 511.

Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5: 235 – 245.

Chaudhuri KR, Martinez Martin P, Schapira AH et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord* 2006; 21: 916 - 923.

Chaudhuri KR, Martinez – Martin P, Brown RG et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007; 22: 1901 - 1911.

Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 629 - 635.

Cheng AVT, Ferrier IN, Morris CM et al. Cortical serotonin-2 receptor binding in Lewy body dementia, Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Sci* 1991; 106(1): 50 - 55.

Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 572 – 577.

Jankovic J. Essential tremor: A heterogeneous disorder. *Mov Disord* 2002; 17: 638 - 644.

Jankovic J. Pathophysiology and clinical assessment of parkinsonian symptoms and signs. In Pahwa R, Lyons K, Koller WC (ed): *Handbook of Parkinson's disease*. New York, Marcel Dekker, 2003, pp 71-107.

Jefferson M. James Parkinson 1755 – 1824. *BMJ* 1973; 2: 601 – 603.

Jellinger KA. Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuropathol* 1991; 14: 153 – 97.

Jellinger KA. Morphological substrates of parkinsonism with and without dementia: a retrospective clinico-pathological study. *J Neural Transm* 2007; 72: 91 – 104.

Jellinger KA. Synucleinopathies. *Encyclop Mov Disord* 2010; 3: 203 – 207.

Jellinger KA. Interactions between alpha-synuclein and other proteins in neurodegenerative disorders. *ScientificWorld Journal* 2011; 11: 1893 – 1907.

Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord* 2012; 27: 8 – 30.

Jellinger KA, Attems J. Prevalence and impact of vascular and Alzheimer pathologies in Lewy body disease. *Acta Neuropathol* 2008; 115: 427 – 436.

Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V et al. The PDQ-8: development and validation of a short-form Parkinson's disease questionnaire. *Psychol Health* 1997; 12: 805 - 814.

Jost WH. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2003; 250 (suppl 1): 28 – 30.

Juri C, Rodriguez-Oroz M, Obeso JA. The pathophysiological basis of sensory disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010; 289: 60 - 65.

Kashihara K, Imamura T. Amantadine may reverse puning in Parkinson's disease -observation in a patient. *Mov Disord* 2008; 23: 129 – 130.

- Katzenschlager R et al. Mucuna pruriens in Parkinson's disease: a double-blind clinical and pharmacological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1672 – 1677.
- Katzenschlager R, Schrag A, Evans A et al. Quantifying the impact of dyskinesias in PD. The PDYS-26: a patient-based outcome measure. *Neurology* 2007; 69: 555 - 563.
- Katzenschlager R, Ziljman J, Evans A et al. Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1749 - 1752.
- Kay SR, Opler LA, Lindermayer JP. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardization. *Br J Psychiatry* 1989; 155(suppl 7): 59 – 65.
- Kaynak D, Kiziltan G, Kaynak H et al. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur J Neurol* 2005; 12: 199 – 207.
- 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: 1200–1213.
- Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997; 278: 52 - 58.
- Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 217 - 238.
- Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER et al. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci* 2005; (11): 1450 – 1457.
- Krupp LB, La Rocca NG, Muir-Nash J et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121 - 1123.
- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998; 339: 1044 - 1053.
- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. *N Engl J Med* 1998; 339: 1130 - 1143.
- Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006; 59: 591 – 596.
- Lee JY, Lee EK, Park SS et al. Association of DRD3 and GRIN2B with impulse control and related behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24(12): 1803–1810.
- Lees AJ. Unresolved issues relating to the shaking palsy on the celebration of James Parkinson's 250th birthday. *Mov Disord* 2007; 22 (suppl. 17): 327 – 34.
- Lei P, Ayton S, Finkelstein DI et al. Tau protein: relevance to Parkinson's disease. *Int Biochem Cell Biol* 2010; 42: 1775 - 1778.

Leverenz JB, Umar I, Wang Q et al. Proteomic identification of novel proteins in cortical Lewy bodies. *Brain Pathol* 2007; 17: 139 - 145.

Lewis SJ, Foltynie T, Blackwell AD et al. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 343 - 348.

Lim SY, Fox SH, Lang AE. Overview of the extranigral aspects of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 167 - 172.

Louis ED, Lewy G, Mejia-Santana H et al. Risk of action tremor in relatives of tremor-dominant and postural instability gait disorder PD. *Neurology* 2003; 61: 931 - 936.

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.

Manyan B. Paralysis agitans and levodopa in „Ayurveda“. Ancient Indian medical treatise. *Mov Disord* 1990; 5: 47 – 48.

Marinus J, Visser M, Martinez-Martin P et al. A short psychosocial questionnaire for patients with Parkinson's disease: the SCOPA-PS. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 61 – 67.

Marinus J, Visser M, van Hilten JJ et al. Assessment of sleep and sleepiness in Parkinson disease. *Sleep* 2003; 26: 1049 - 1054.

Marinus J, Visser M, Verwey NA et al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 61: 1222 - 1228.

Marras C, Lang A. Invited article: changing concepts in Parkinson disease: moving beyond the decade of the brain. *Neurology* 2008; 70(21): 1996 – 2003.

Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007; 22: 1623 – 1629.

Martinez-Martin P, Tolosa E, Hernandez B et al. Validation of the "QUICK" questionnaire - A tool for diagnosis of "wearing-off" in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 830 - 836.

Mattis S. *Dementia Rating Scale Professional Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, Inc; 1988.

McKeith IG, Dickson DW, Lowe J et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863 – 72.

Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1: 277 – 299.

Menšíková K, Matěj R, Tučková L et al. Progressive supranuclear palsy phenotype mimicking synucleinopathies. *J Neurol Sci* 2013, in print



- Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; 66: 355 - 474.
- Mioschi E, Dawson K, Mitchell J et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 1078 - 1085.
- Miwa H, Morita S, Nakanishi I et al. Stereotyped behaviors or punding after quetiapine administration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10(3): 177 - 180.
- Miyamoto T. Olfactory dysfunction in Parkinson disease and REM sleep behavior disorder *Brain Nerve*. 2012; 64(4): 356- 363.
- Molina JA, Sa'inz-Artiga MJ, Fraile A et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord* 2000; 15(5): 869 - 872.
- Moller JC, Eggert KM, Unger M et al. Clinical risk benefit assessment of dopamine agonists. *Eur J Neurol* 2008; 15: 15 – 23.
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382 - 389.
- Mooney T, Tampiyappa A, Robertson T et al. Dual pathology of corticobasal degeneration and Parkinson's disease in a patient with clinical features of progressive supranuclear palsy. *Neurol India* 2011; 59: 887 – 890.
- Mulhearn RJ. The history of James Parkinson and his disease. *Austr New Zeal J Med* 1971; 1: 1 – 6.
- Muller A, Abolmaali N, Hummel T et al. Cardinal symptoms of idiopathic Parkinson disease. *Akt Neurol* 2003; 30: 239 - 243.
- Munro CA, McCaul ME, Wong DF et al. Sex differences in striatal dopamine release in healthy adults. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 966 – 974.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695 - 699.
- Nebe A, Ebersbach G. Pain intensity on and off levodopa in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1233 – 1237.
- Nguyen-Legros J. Functional neuroarchitecture of the retina: Hypothesis on the dysfunction of retinal dopaminergic circuitry in Parkinson's disease. *Surg Radiol Anat* 1988; 10: 137–144.
- Nolano M, Provitera V, Estraneo A et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain* 2008; 131: 1903 - 1911.
- Nutt JG. Continuous dopaminergic stimulation: is it the answer to the motor complications of levodopa? *Mov Disord* 2007; 22: 1 – 9.



Okun MS, McDonald WM, DeLong MR. Refractory nonmotor symptoms in male patients with Parkinson disease due to testosterone deficiency: a common unrecognized comorbidity. *Arch Neurol* 2002; 59: 807 – 811.

Oguro H, Ward R, Bracewell M et al. Automatic activation of motor programs by object affordances in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2009 Sep 29; 463(1): 35 – 36.

Ondo WG, Lai D. Olfaction testing in patients with tremor-dominant Parkinson's disease: is this a distinct condition? *Mov Disord* 2005; 20: 471 - 475.

Orimo S, Uchihara T, Nakamura A et al. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131: 642 – 650.

O'Sullivan SS, Djamshidian A, Ahmed Z et al. Impulsive-compulsive spectrum behaviors in pathologically confirmed progressive supranuclear palsy. *MovDisord* 2010 Apr 15; 25(5): 638 – 642.

O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Punding in Parkinson's disease. *Practical Neurology* 2007; 7: 397 – 399.

Papapetropoulos S, McCorquodale DS, Gonzalez J et al. Cortical and amygdalar Lewy body burden in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: 253 – 256.

Parkinson J. Some account of the effects of lightning. *Memoirs Med Soc London* 1789; 2: 493.

Parkinson J. Dangerous sports. A tale addressed to children. Symonds, London 1800.

Parkinson J. Observations on the nature and cure of gout, on node of the joints; and on the influence of certain articles of diet, in gout, rheumatism and gravel. Whittington, London 1805.

Parkinson J. Observations on the excessive indulgence of children. Sherwood, London 1807.

Parkinson J. Organic remains of a Former World (3 volumes). Sherwood, Neely and Jones, London 1808 – 1811.

Parkinson J. Case of hydrophobia. *London Med Reposit* 1814; 1 (pt.4): 389 – 392.

Parkinson J, Parkinson JM. A case of diseased appendix vermiformis. *Med Chir Trans* 1816; 3: 57.

Parkinson J. The essay on shaking palsy. Sherwood, Neely and Jones, London 1817.

Parkinson J. Observations on the necessity of parochial fever wards, with remarks on the present extensive spread of fever. Sherwood, London 1818.

Parkinson J. On the treatment of typhoid fever. *London Med Reposit* 1824, 10: 197 – 200.

- Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R et al. The development and validation of a short measure of functioning and well-being for individuals with Parkinson' disease. *Qual Life Res* 1995; 4: 241 - 248.
- Perez de Castro I, Ibanez A, Saiz-Ruiz J et al. Concurrent positive association between pathological gambling and functional DNA polymorphisms at the MAO-A and the 5-HT transporter genes. *Mol Psychiatry* 2002; 7(9): 927 – 928.
- Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N et al. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 77 – 81.
- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045 - 2047.
- Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M et al. Idiopathic REM sleep behaviour disorder in the transition to degenerative disease. *Mov Disord* 2009; 24: 2225 – 2232.
- Rajput A, Dickson DW, Robinson CA et al. Parkinsonism, Lrrk2 G2019S and tau neuropathology. *Neurology* 2006; 67: 1506 - 1508.
- Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM et al. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 18: 738 - 750.
- Randolph C. Repeatability Battery for the Assessment of Neuropsychological Status Manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1998.
- Raudino F. The Parkinson's disease before James Parkinson. *Neurol Sci* 2012; 33: 945 – 948.
- Reimer J, Grabowski M, Lindvall O et al. Use and interpretation of on/off diaries in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 396 - 400.
- Remy P, Doder M, Lees A et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128: 1314 – 1322.
- Richard IH. Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2005; 96: 42 – 55.
- Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 2000; 95(Suppl 2): 91 - 117.
- Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 41: 1356 - 1364.
- Rush JA. Handbook of Psychiatric Measures, American Psychiatric Association, 2000, 166 - 168.
- Sabbagh MN, Adler CH, Lahti TJ et al. Parkinson disease with dementia: comparing patients with and without Alzheimer pathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23: 295 – 297.
- Sakakibara R, Tateno F, Kishi M et al. Pathophysiology of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease* 2012; 46: 565 – 571.

Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a porter version. *Clin Gerontol* 1986; 5: 165 - 173.

Shulman JM, DeJager PL, Feany MB. Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2010; 6: 193 - 222.

Schenck C, Mahowald MW. REM sleep behaviour disorder: Clinical, developmental and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep* 2002; 55: 281 - 288.

Scherder E, Wolters E, Polman C et al. Pain in Parkinson's disease and multiple sclerosis: its relation to the medial and lateral pain systems. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 1047 - 1056.

Schestatsky P, Ehlers JA, Rieder CR et al. Evaluation of sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: 486 – 491.

Schrag A, Ben Shlomo Y, Quinn NP. Cross-sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson's disease and parkinsonism in London. *BMJ* 2000; 321: 21 – 22.

Schuurman AG, van den Akker M, Ensink KT et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology* 2002; 58: 1501 – 1504.

Schwab RS, England AC. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: Gillingham FJ, Donaldson IML, eds. *Third symposium on Parkinson's disease*. Edinburgh: E. and S. Livingstone; 1969: 152 - 157.

Silveira-Moriyama L, Evans AH, Katzenschlager R et al. Punding and dyskinesias. *Mov Disord* 2006; 21: 2214 – 2217.

Singh-Curry V, Bunzeck N, O'Sullivan S et al. Novelty-seeking and risk-taking behaviour in subtypes of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 20 - 21.

Smeding HMM, Goudriaan AE, Foncke EMJ et al. Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(5): 517 - 519.

Smets EM, Garssen B, Bonke B et al. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995; 39: 315 - 325.

Snaith RP, Zigmond AS. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). In: Rush AJ, editor. *Handbook of Psychiatric Measures*. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000: 547 - 548.

Sockeel P, Dujardin K, Devos D et al. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 579 - 584.

Sokoloff P, Giros B, Martres MP et al. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990; 347: 146 – 151.

Song YJ, Huang Y, Halliday GM. Clinical correlates of similar pathologies in parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2011; 26(3): 499 - 506.

Stacy M, Bowron A, Guttman M et al. Identification of motor and non-motor wearing off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinical assessment. *Mov Disord* 2005; 20: 726 - 733.

Stacy MA, Murphy JM, Greeley DR et al. On behalf of the COMPASS-I Study Investigators. The sensitivity and specificity of the 9 - item Wearing-off Questionnaire. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 205 - 212.

Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ et al. Reliability, validity and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4(2): 134 - 139.

Stern G. Did parkinsonism occur before 1817? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52 (Spec. suppl.): 11 – 12.

Stern MB, Lang A, Poewe W. Toward a redefinition of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 54 – 60.

Stien R. Shakespeare on parkinsonism. *Mov Disord* 2005; 20: 768 – 771.

Stoessl AJ. Positron emission tomography in premotor Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13 Suppl 3: 421 - 424.

Suarez GA, Opfer-Gehrking TL, Offord KP et al. The Autonomic Symptom Profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology* 1999; 52: 523 - 528.

Thomsen TR, Rodnitzky RI. Juvenile parkinsonism: epidemiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2010; 24: 467 – 477.

Uc EY, Rodnitzky RI. Juvenile parkinsonism. *Sem Pediatr Neurol* 2003; 62 – 7.

Van de Warrenburg BP, Lammens M, Lucking CB et al. Clinical and pathological abnormalities in a family with parkinsonism and parkin gene mutation. *Neurology* 2001; 56: 555 - 557.

Voon V, Hassan K, Zurowski M et al. Prospective prevalence of pathological gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66(11): 1750 - 1752.

Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64(8): 1089 – 1096.

Vossius C, Larsen JP, Janvin C et al. The economic impact of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 1541 – 1544.

- Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM et al. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The SCOPA-AUT. *Mov Disord* 2004; 19: 1306 - 1312.
- Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S et al. Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Messner's plexuses. *Acta Neuropathol* 1988; 76: 217 – 221.
- Weintraub D, Hurtig HI. Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1491 – 1498.
- Weintraub D, Koester J, Potenza MN et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010 May; 67(5): 589 – 95. Cross-sectional study on ICD frequency.
- Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63(7): 969 – 973.
- Welsh M, McDermott MP, Holloway RG et al. Development and testing of the Parkinson's disease quality of life scale (PDQUALIF). *Mov Disord* 2003; 18: 637 - 645.
- Wenning GK, Ebersbach G, Verny M et al. Progression of falls in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Mov Disord* 1999; 14: 947 – 950.
- Wenning GK, Shephard B, Hawkes C et al. Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 274 - 280.
- Williams DR. James Parkinson's London. *Mov Disord* 2007; 22: 1857 – 1859.
- Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 468 – 473.
- Williams JR, Marsh L. Validity of the Cornell scale for depression in dementia in Parkinson's disease with and without cognitive impairment. *Mov Disord* 2009; 24: 433 - 437.
- Willis GL. Parkinson's disease as a neuroendocrine disorder of circadian function: dopamine-melatonin imbalance and the visual system in the genesis and progression of the degenerative process. *Rev Neurosci* 2008; 19: 245 – 316.
- Wills J, Jones J, Haggerty T et al. Elevated tauopathy and alpha-synuclein pathology in postmortem Parkinson's disease brains with and without dementia. *Exp Neurol* 2010; 225: 210 - 218.
- Wink B, Harris J. A model of the Parkinsonian visual system: support for the dark adaptation hypothesis. *Vision Res* 2000; 40: 1937 – 1946.
- Winter Y, von Campenhausen S, Arend M et al. Health-related quality of life and its determinants in Parkinson's disease: results of an Italian cohort study. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 265 – 269.
- Wszolek ZK, Pfeiffer RF, Tsuboi Y et al. Autosomal dominant parkinsonism associated with variable synuclein and tau pathology. *Neurology* 2004; 62: 1619 - 1622.

Yahr M. A physician for all seasons. James Parkinson 1755 – 1824. Arch Neurol 1978; 35: 185 – 188.

Zhang Z, Dong Z, Roman GC. Early description of Parkinson's disease in ancient China. Arch Neurol 2006; 63: 782 – 784.

Zung WW. A self-rating depression scale. Arch Gen Psychiatry 1965 Jan;1 2: 63 - 70.

## **7. Publikace**

### **7.1 Práce související s dizertační prací**

#### **7.1.1 Původní vědecké publikace uveřejněné v recenzovaných vědeckých časopisech s IF**

**Farníková K**, Obereignerů R, Kaňovský P, Praško J. Comparison of personality characteristics in Parkinson disease patients with and without impulse control disorders and in healthy volunteers. *Cogn Behav Neurol* 2012; 25: 25 - 33. **IF<sub>2011</sub> 1,342**

**Farníková K**, Krobot A, Kaňovský P. Musculoskeletal problems as an initial manifestation of Parkinson's disease: a retrospective study. *J Neurol Sci* 2012; 319: 102 - 104. **IF<sub>2011</sub> 2,353**

Bareš M, Rektorová I, Jech R, **Farníková K**, Roth J, Růžička E, Kaňovský P, Rektor I, Pavlík T, Uhlířová L, Vydlák J. Does WOQ-9 help to recognize symptoms of non-motor wearing-off in Parkinson's disease? *J Neural Transm* 2012; 119: 373 – 380. **IF<sub>2011</sub> 2,730**

#### **7.1.2 Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech**

**Menšíková K**, Kaňovský P, Hlušík P. James Parkinson a jeho doba. *Neurol pro praxi* 2013 – přijato do tisku

**Menšíková K**, Nestrašil I, Praško JP. Behaviorální komplikace dopaminergní terapie v pokročilé fázi Parkinsonovy nemoci. *Neurol pro praxi* 2013 – přijato do tisku

#### **7.1.3 Publikovaná abstrakta**

**Farníková K**, Micenková M, Nestrašil I, Kaňovský P. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease and spinocerebellar ataxia: A pilot study. *Park Rel Disord* 2007; 13 (Suppl 2): 46.

**Farníková K**, Obereignerů R, Štecková T, Kaňovský P. Complex cognitive and behavioral dysfunction. *Mov Disord* 2008; 23 (Suppl S): 275 – 276.

**Farníková K**, Obereignerů R. Kontinuální dopaminergní terapie a její behaviorální komplikace. *Psychiatrie* 2009; 13 (Suppl 1): 34.

**Farníková K**, Kaňovský P. Prodromal non-motor symptoms of Parkinson's disease, long-term ineffective non-dopaminergic treatment and subsequent response to dopaminergic medication: a retrospective study. *Eur J Neurol* 2009; 16: 529.

**Farníková K**, Kaňovský P. Prodromal non-motor symptoms of Parkinson's disease, long-term ineffective non-dopaminergic treatment and subsequent response to dopaminergic medication: a retrospective study. *J Neurol Sci* 2009; 285 (Suppl 1): 287.

**Farníková K**, Kaňovský P. Prodromal non-motor symptoms of Parkinson's disease, long-term ineffective non-dopaminergic treatment and subsequent response to dopaminergic medication: a retrospective study. *Mov Disord* 2009; 24: 525.

Bareš M, Rektorová I, Jech R, **Farníková K**, Rektor I, Roth J, Růžička E, Kaňovský P, Chroust K, Pavlík T. Epidemiology of wearing-off symptoms among the population of Parkinson's disease patients on L-DOPA in the Czech Republic: the results of EWO study. *J Neurol Sci* 2009; 285 (Suppl 1): 127.

Rektorová I, Bareš M, Jech R, **Farníková K**, Rektor I, Roth J, Růžička E, Kaňovský P, Chroust K, Pavlík T. Gender differences in motor and non-motor clinical manifestation of Parkinson's disease – analysis of the EWO study. *J Neurol Sci* 2009; 285 (Suppl 1): 288.

Bareš M, Rektorová I, Jech R, **Farníková K**, Rektor I, Roth J, Růžička E, Kaňovský P, Chroust K, Pavlík T. Prevalence of wearing-off symptoms among Czech Parkinson's disease patients treated with L-DOPA – Pilot analysis of the EWO study. *Mov Disord* 2009; 24: 379 – 380.

**Farníková K**, Obereignerů R. Kontinuální dopaminergní terapie a její behaviorální komplikace. *Cesk Slov Neurol Neurochir* 2009; 72 (Suppl 2): S100.

**Farníková K**. Dopaminergní terapie a její efekt v non-motorických doménách. *Psychiatrie* 2010; 14 (Suppl 1): 21.

**Farníková K**, Obereignerů R, Kaňovský P. Predictors of Impulse Control Disorders in MMPI-2 in Patients Suffering from Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Neurology* 2010; 74 (Suppl 2): 74 – 75.



**Farníková K**, Obereignerů R, Kaňovský P. Predictors of Impulse Control Disorders in MMPI-2 in Patients Suffering from Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Mov Disord* 2010; 25(Suppl S): 279.

**Farníková K**, Obereignerů R, Kaňovský P. Predictors of Impulse Control Disorders in MMPI-2 in Patients Suffering from Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Eur J Neurol* 2010; 17 (Suppl 3): 373.

**Farníková K**, Obereignerů R, Kaňovský P. Význam MMPI-2 v detekci a predikci ICD u pacientů s Parkinsonovou nemocí – pilotní studie. *Cesk Slov Neurol Neurochir* 2010; 73 (Suppl 2): 53.

Rektorová I, Bareš M, Jech R, **Farníková K**, Rektor I, Roth J, Růžička E, Kaňovský P, Chroust K, Pavlík T. Gender differences in motor and non-motor clinical manifestation of Parkinson's disease – analysis of the EWO study. *Mov Disord* 2010; 25 (Suppl S): 324.

Rektorová I, Bareš M, Jech R, **Farníková K**, Rektor I, Roth J, Růžička E, Kaňovský P, Chroust K, Pavlík T. Non-motor symptoms in 217 patients with Parkinson's disease as measured by MOCA and MADRS – analysis of the EWO study. *Mov Disord* 2010; 25(Suppl S): 324.

**Farníková K**, Obereignerů R, Kaňovský P, Praško JP. Prediktory poruchy kontroly impulzů v MMPI-2 u pacientů trpících Parkinsonovou chorobou – pilotní studie. *Psychiatrie* 2011; 15 (Suppl 1): 58.

#### **7.1.4 Seznam přednášek/posterů přednesených na veřejných odborných fórech**

**Farníková K**, Micenková M, Nestrašil I, Kaňovský P. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease and spinocerebellar ataxia: A pilot study. 17<sup>th</sup> WFN World Congress on Parkinson's Disease & Related Disorders, Amsterdam, Netherlands 2007.

**Farníková K**, Obereignerů R, Štecková T, Kaňovský P. Complex cognitive and behavioral dysfunction. 13<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Paris, France 2008.

**Farníková K**, Obereignerů R. Kontinuální dopaminergní terapie a její behaviorální komplikace. 51. česko-slovenská psychofarmakologická konference, Jeseník 2009.

**Farníková K**, Kaňovský P. Prodromal non-motor symptoms of Parkinson's disease, long-term ineffective non-dopaminergic treatment and subsequent response to dopaminergic medication: a retrospective study. 13<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Neurological Societies, Florence, Italy 2009.

**Farníková K**, Kaňovský P. Prodromal non-motor symptoms of Parkinson's disease, long-term ineffective non-dopaminergic treatment and subsequent response to dopaminergic medication: a retrospective study. 19<sup>th</sup> World Congress of Neurology, Bangkok, Thailand 2009.

**Farníková K**, Obereignerů R. Kontinuální dopaminergní terapie a její behaviorální komplikace. 23. slovenský a český neurologický sjezd, Bratislava 2009.

**Farníková K**, Kaňovský P. Prodromal non-motor symptoms of Parkinson's disease, long-term ineffective non-dopaminergic treatment and subsequent response to dopaminergic medication: a retrospective study. 13<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Paris, France 2009.

**Farníková K**. Dopaminergní terapie a její efekt v non-motorických doménách. 52. česko-slovenská psychofarmakologická konference, Jeseník 2010.

**Farníková K**, Obereignerů R, Kaňovský P. Predictors of Impulse Control Disorders in MMPI-2 in Patients Suffering from Parkinson's Disease: A Pilot Study. 62<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Toronto, Canada 2010.

**Farníková K**, Obereignerů R, Kaňovský P. Predictors of Impulse Control Disorders in MMPI-2 in Patients Suffering from Parkinson's Disease: A Pilot Study. 14<sup>th</sup> Congress of European Federation of Neurological Societies, Geneva, Switzerland 2010.

**Farníková K**, Obereignerů R, Kaňovský P. Predictors of Impulse Control Disorders in MMPI-2 in Patients Suffering from Parkinson's Disease: A Pilot Study. 14<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Buenos Aires, Argentina 2010.

**Farníková K**, Obereignerů R, Kaňovský P. Význam MMPI-2 v detekci a predikci ICD u pacientů s Parkinsonovou nemocí – pilotní studie. 24. český a slovenský neurologický sjezd, Hradec Králové 2010.

**Farníková K**, Oberreignerů R, Kaňovský P, Praško JP. Prediktory poruchy kontroly impulzů v MMPI-2 u pacientů trpících Parkinsonovou chorobou - pilotní studie. 53. česko-slovenská psychofarmakologická konference, Jeseník 2011.

## **7.2. Ostatní publikace**

### **7.2.1 Původní vědecké publikace uveřejněné v recenzovaných vědeckých časopisech s IF**

**Farníková K**, Kaňovský P, Nestrašil I, Otruba P. Sporadický „guamský parkinsonský komplex nebo koincidence více neurodegenerativních onemocnění? Cesk Slov Neurol Neurochir 2008; 71: 342 – 351. **IF<sub>2008</sub> 0,319**

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

**Farníková K**, Kaňovský P, Nestrašil I, Otruba P. Coexistence of parkinsonism, dementia and upper motor neuron syndrome in four Czech patients. J Neuro Sci 2010; 296: 47 – 54. **IF<sub>2010</sub> 2,167**

**Farníková K**, Ehrmann J, Tučková L, Kaňovský P. Parkinsonova nemoc s fenotypem progresivní supranukleární paralýzy – kazuistika. Cesk Slov Neurol Neurochir 2011; 74/107(6): 695 – 699. **IF<sub>2011</sub> 0,279**

**Menšíková K**, Matěj R, Tučková L, Rusina R, Ehrmann J, Kaňovský P. Progressive supranuclear palsy phenotype mimicking synucleinopathies. J Neurol Sci 2013 – in print. DOI: 10.1016/j.jns.2013.03.008 **IF<sub>2011</sub> 2,353**

### **7.2.2 Přehledné / souborné vědecké práce uveřejněné v časopisech s IF**

**Farníková K**, Bareš M, Nestrašil I, Kaňovský P. Parkinsonské fenotypy – na cestě k nové nosologii atypických parkinsonských syndromů. Cesk Slov Neurol Neurochir 2011; 74/107(6): 641 – 653. **IF<sub>2011</sub> 0,279**

**Menšíková K**, Kaňovský P, Kaiserová M, Nestrašil I, Bareš M. Proměnlivá tvář parkinsonské neurodegenerace. *Cesk Slov Neurol Neurochir* 2013; 76/109(1): 26-34. **IF<sub>2011</sub> 0,279**

### **7.2.3 Přehledné / souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech**

Kaňovský P, **Farníková K**. Farmakoterapie pokročilé Parkinsonovy nemoci ve světle doporučených postupů. *Neurol pro praxi* 2011; 11(4): 244 – 249.

### **7.2.4 Publikovaná abstrakta**

**Farníková K**, Micenková M, Kaňovský P. Autonomní dysfunkce u neurodegenerativních onemocnění: ortostáza. *Cesk Slov Neurol Neurochir* 2007; 70 (supplementum): S69.

Kaňovský P, **Farníková K**, Nestrašil I, Vranová H, Nevrlý M, Urbánek K. Sporadický „guamský parkinsonský komplex“ nebo koincidence více neurodegenerativních onemocnění? *Cesk Slov Neurol Neurochir* 2007; 70 (supplementum): S12 – S13.

**Farníková K**, Kaňovský P, Nestrašil I, Otruba P. Sporadic Guam parkinsonian complex or the co-incidence of several neurodegenerative conditions: the report of 4 Czech cases suffering from parkinsonism, amyotrophic lateral sclerosis and dementia. *Eur J Neurol* 2008; 15(Suppl 3): 17.

Kaňovský P, Bareš M, **Farníková K**, Nestrašil I, Kubova D, Rektorova I, Rektor I, Ressler P. Suppression of L-DOPA induced dyskinesias in advanced Parkinson's disease by continuous subcutaneous infusions of apomorphine – 10 years experience. *Eur J Neurol* 2008; 15 (Suppl 3): 113.

**Farníková K**, Kaňovský P, Nestrašil I, Otruba P. Sporadic Guam parkinsonian complex or the co-incidence of several neurodegenerative conditions: the report of 4 Czech cases suffering from parkinsonism, amyotrophic lateral sclerosis and dementia. *Neurology* 2008; 70(Suppl 1): 386.

**Farníková K**, Kaňovský P, Nestrašil I, Otruba P. Sporadic Guam parkinsonian complex or the co-incidence of several neurodegenerative conditions: the report of 4 Czech cases

suffering from parkinsonism, amyotrophic lateral sclerosis and dementia. *J Neurol* 2008; 255 (Suppl 2): 404.

Franc D, **Farníková K**, Kaňovský P. Parkinsonský syndrom způsobený chronickou expozicí manganu – kazuistika. *Cesk Slov Neurol Neurochir* 2010; 73 (Suppl 2): 59.

**Farníková K**. Korelace psychologicko-psychiatrického profilu s motorickou symptomatologií parkinsonismu a její odpovědí na farmakoterapii. *Psychiatrie* 2011; 15 (Suppl 1): 20.

**Farníková K**, Kaňovský P, Praško J, Obereignerů R. Neuropsychological profile in atypical parkinsonian syndromes. *Eur J Neurol* 2011; 18 (Suppl 2): 237.

**Farníková K**, Kaňovský P. „PSP – like“ Parkinson’s disease, or can we really reliably diagnose using clinical and paraclinical methods? A case report. *Mov Disord* 2011; 26 (Suppl 2): 336.

**Farníková K**, Tučková L. Inspirační stridor jako iniciální příznak multisystémové atrofie typu MSA-P: klinicko-patologická kazuistika. *Neurol pro praxi* 2011; 12 (Suppl E): E12 – E13.

**Farníková K**, Obereignerů R, Praško JP, Kaňovský P. Neuropsychological profile in Atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 2011; 76 (Suppl 4): 215.

**Farníková K**, Kaiserová M, Mikulicová L, Jugas P, Ovečka J, Kaňovský P. Prevalence neurodegenerativního parkinsonismu v izolované populaci jihovýchodní Moravy. *Cesk Slov Neurol Neurochir* 2011; 74 (Suppl): 29 – 30.

**Farníková K**, Kaňovský P. Diagnostika a diferenciální diagnostika psychogenních poruch motoriky. *Psychiatrie* 2012; 16 (Suppl 1): 28.

Vašík M, **Farníková K**, Tučková L, Matěj R, Kaňovský P. Richardson’s syndrome presenting as atypical MSA: Clinicopathologic case report. *Mov Disord* 2012; 27 (Suppl 1): 398.

**Farníková K**, Jugas P, Mikulicová L, Ovečka J, Kaňovský P. Prevalence of Neurodegenerative Parkinsonism in the Isolated Population of South-Eastern Moravia, Czech Republic. *Neurology* 2012; 78 (Suppl 1): 205.

**Farníková K**, Kaňovský P, Kaiserová M, Mikulicová L, Vašík M, Jugas P, Ovečka J. Prevalence of neurodegenerative parkinsonism in the isolated population of south-eastern Moravia, Czech Republic. *J Neurol* 2012; 259: 30 – 31.

**Farníková K**, Kaňovský P, Kaiserová M, Mikulicová L, Vašík M, Jugas P, Ovečka J. Prevalence of neurodegenerative parkinsonism in the isolated population of south-eastern Moravia, Czech Republic. *Mov Disord* 2012; 27 (Suppl 1): 1.

**Menšíková K**, Kaňovský P, Kaiserová M, Mikulicová L, Bartoníková T, Vašík M, Jugas P, Ovečka J, Šáchová L, Dvorský F, Krša J, Janout V. Prevalence neurodegenerativního parkinsonismu v izolované populaci jihovýchodní Moravy – regionální epidemiologická studie. *Cesk Slov Neurol Neurochir* 2012; 75 (Suppl 1): S30.

**Menšíková K**. Staré a nové masky neurodegenerativního parkinsonismu. *Cesk Slov Neurol Neurochir* 2012; 75 (Suppl 1): S31.

**Menšíková K**. Staré a nové masky neurodegenerace. *Psychiatrie* 2013; 17 (Suppl 1): 14.

### **7.2.5 Seznam přednášek/posterů přednesených na veřejných odborných fórech**

**Farníková K**, Micenková M, Kaňovský P. Autonomní dysfunkce u neurodegenerativních onemocnění: ortostáza. 21. český a slovenský neurologický sjezd, Praha 2007.

**Farníková K**, Kaňovský P, Nestrašil I, Otruba P. Sporadic Guam parkinsonian complex or the co-incidence of several neurodegenerative conditions: the report of 4 Czech cases suffering from parkinsonism, amyotrophic lateral sclerosis and dementia. 12<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Neurological Societies, Madrid, Spain 2008.

**Farníková K**, Kaňovský P, Nestrašil I, Otruba P. Sporadic Guam parkinsonian complex or the co-incidence of several neurodegenerative conditions: the report of 4 Czech cases suffering from parkinsonism, amyotrophic lateral sclerosis and dementia. 18th Meeting of the European Neurological Society, Nice, France 2008.

**Farníková K**, Kaňovský P, Nestrašil I, Otruba P. Sporadic Guam parkinsonian complex or the co-incidence of several neurodegenerative conditions: the report of 4 Czech cases suffering from parkinsonism, amyotrophic lateral sclerosis and dementia. 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Chicago, USA 2008.

**Farníková K.** Korelace psychologicko-psychiatrického profilu s motorickou symptomatologií parkinsonismu a její odpovědi na farmakoterapii. 53. česko-slovenská psychofarmakologická konference, Jeseník 2011..

**Farníková K,** Kaňovský P, Praško J, Obereignerů R. Neuropsychological profile in atypical parkinsonian syndromes. 15<sup>th</sup> Congress of the European Federation of the Neurological Societies, Budapest, Hungary 2011.

**Farníková K,** Kaňovský P. „PSP – like“ Parkinson’s disease, or can we really reliably diagnose using clinical and paraclinical methods? A case report. 15<sup>th</sup> International Congress of Parkinson’s Disease and Movement Disorders, Toronto, Canada 2011.

**Farníková K,** Tučková L. Inspirační stridor jako iniciální příznak multisystémové atrofie typu MSA-P: klinicko-patologická kazuistika. VIII. symposium praktické neurologie, Brno 2011.

**Farníková K,** Obereignerů R, Praško JP, Kaňovský P. Neuropsychological profile in atypical parkinsonian syndromes. 63<sup>rd</sup> Annual Meeting of American Academy of Neurology, Honolulu, Hawaii 2011.

**Farníková K,** Kaiserová M, Mikulicová L, Jugas P, Ovečka J, Kaňovský P. Prevalence neurodegenerativního parkinsonismu v izolované populaci jihovýchodní Moravy. 25. český a slovenský neurologický sjezd, Brno 2011.

**Farníková K,** Jugas P, Mikulicová L, Ovečka J, Kaňovský P. Prevalence of Neurodegenerative Parkinsonism in the Isolated Population of South-Eastern Moravia, Czech Republic. 64<sup>th</sup> Annual Meeting of American Academy of Neurology, New Orleans, USA 2012.

**Farníková K,** Kaňovský P, Kaiserová M, Mikulicová L, Vašík M, Jugas P, Ovečka J. Prevalence of neurodegenerative parkinsonism in the isolated population of south-eastern Moravia, Czech Republic – 22<sup>nd</sup> Meeting of the European Neurological Society, Prague, Czech Republic, 2012.

**Farníková K,** Kaňovský P, Kaiserová M, Mikulicová L, Vašík M, Jugas P, Ovečka J. Prevalence of neurodegenerative parkinsonism in the isolated population of south-eastern Moravia, Czech Republic. 16<sup>th</sup> International Congress of Parkinson’s Disease and Movement Disorders, Dublin, Ireland 2012.

**Menšíková K**, Kaňovský P, Kaiserová M, Mikulicová L, Bartoníková T, Vašík M, Jugas P, Ovečka J, Šáchova L, Dvorský F, Krša J, Janout V. Prevalence neurodegenerativního parkinsonismu v izolované populaci jihovýchodní Moravy – regionální epidemiologická studie. 26. český a slovenský neurologický sjezd, Martin 2012.

**Menšíková K**. Staré a nové masky neurodegenerativního parkinsonismu. 26. český a slovenský neurologický sjezd, Martin 2012.

**Menšíková K**. Staré a nové masky neurodegenerace. 55. česko-slovenská psychofarmakologická konference, Jeseník 2013.



## **8. Přílohy**