



**Non-motorické příznaky Parkinsonovej choroby a ich ovplyvnenie systémom
hlbokej mozgovej stimulácie subthalamického jadra**

Dizertační práce

Obor Neurologie

MUDr. Sandra Kurčová

Olomouc 2020

Autorské prehlásenie

Prehlasujem, že som dizertačnú prácu vypracovala samostatne s použitím uvedenej literatúry.

V Olomouci dňa

MUDr. Sandra Kurčová

Pod'akovanie

Rada by som sa pod'akovala svojej školiteľke doc. MUDr. Kateřine Menšíkové Ph.D. za ochotnú pomoc a spoluprácu. Moja vďaka taktiež patrí prof. MUDr. Petrovi Kaňovskému, CSc. za trpezlivé a odborné vedenie počas prípravy dizertačnej práce i celého doktorandského štúdia a môjmu otcovi prof. MUDr. Egonovi Kurčovi, PhD. za cenné rady a jazykovú korektúru.

Obsah

1. Všeobecná časť

1.1. Úvod.....	7
1.1.1 Pohľad do histórie.....	8
1.2. Parkinsonova choroba, jej non-motorické prejavy a histopatologické substráty.....	11
1.3. Pre-motorické príznaky úvodného štádia Parkinsonovej choroby.....	21
1.3.1. Hyposmia.....	21
1.3.2. Zanechanie fajčenia - včasný NMS Parkinsonovej choroby?.....	22
1.3.3. Poruchy spánku.....	22
1.3.3.1. Poruchy správania sa počas REM spánku.....	22
1.3.3.2. Insomnia.....	23
1.3.3.3. Syndróm nepokojných nôh a periodické pohyby končatín.....	24
1.3.3.4. Nadmerná denná spavosť.....	24
1.3.4. Autonómne dysfunkcie.....	25
1.3.4.1. Gastrointestinálne príznaky.....	25
1.3.4.2. Urogenitálne poruchy.....	28
1.3.4.3. Sexuálne dysfunkcie.....	28
1.3.4.4. Porucha termoregulácie.....	29
1.3.4.5. Poruchy zrakových funkcií.....	29
1.3.4.6. Kardiovaskulárne poruchy.....	30
1.3.5. Depresia.....	32
1.3.6. Anxieta.....	32
1.4. Non-motorické príznaky pokročilého štádia Parkinsonovej choroby.....	33
1.4.1. Neuropsychiatrické príznaky.....	33
1.4.1.1. Apatia.....	33
1.4.1.2. Kognitívny deficit a demencia.....	34

1.4.1.3.	Psychotické prejavy.....	35
1.4.1.4.	Poruchy kontroly impulzov.....	36
1.4.1.5.	Dopaminový dysregulačný syndróm.....	38
1.4.2.	Iné non-motorické príznaky.....	39
1.4.2.1.	Bolesť pri Parkinsonovej chorobe.....	39
1.4.2.2.	Únava.....	40
1.5.	Motorické prejavy úvodného štádia Parkinsonovej choroby.....	41
1.5.1.	Tremor.....	41
1.5.2.	Bradykinéza.....	41
1.5.3.	Rigidita.....	42
1.5.4.	Posturálna instabilita.....	42
1.6.	Farmakoterapia Parkinsonovej choroby.....	43
1.7.	Motorické prejavy pokročilého štádia Parkinsonovej choroby.....	44
1.8.	Terapia pokročilých štádií Parkinsonovej choroby.....	45
1.8.1.	Subkutánna terapia apomorfínovou pumpou.....	45
1.8.2.	Liečba intestinálnym gélom levodopa/karbidopa.....	45
1.8.3.	Hlboká mozgová stimulácia.....	46
1.8.3.1.	Hlboká mozgová stimulácia subthalamického jadra.....	47
1.8.3.1.1.	Komplikácie hlbkej mozgovej stimulácie subthalamického jadra.....	48
2.	Špeciálna časť	
2.1.	Bilateral subthalamic deep brain stimulation initial impact on non-motor and motor symptoms in Parkinson's disease - an open prospective single institution study.....	66
2.2.	Deep brain stimulation lead position impact on parkinsonian non-motor symptoms...	85
3.	Diskusia	117
4.	Záver	121
5.	Súhrn	122
5.1.	Súhrn slovenský.....	122

5.2. Summary.....	126
6. Zoznam použitej literatúry.....	130
7. Zoznam publikácií.....	152
7.1. Práce súvisiace s dizertačnou prácou.....	152
7.1.1. Pôvodné vedecké publikácie uverejnené v recenzovaných vedeckých časopisoch s IF.....	152
7.1.2. Prehľadné/súborné vedecké práce uverejnené v časopisoch s IF.....	152
7.1.3. Publikované abstrakty.....	153
7.1.4. Zoznam prednášok/posterov prednesených na verejných odborných fórach.....	153
7.2. Ostatné publikácie	153
7.2.1. Pôvodné vedecké publikácie uverejnené v recenzovaných vedeckých časopisoch s IF.....	153
7.2.2. Prehľadné / súborné vedecké práce uverejnené v ostatných recenzovaných vedeckých časopisoch.....	154
7.2.3. Zoznam prednášok/posterov prednesených na verejných odborných fórach.....	155
8. Prílohy.....	156

1. Všeobecná časť

1.1. Úvod

Mojou témou postgraduálneho štúdia bolo ovplyvnenie non-motorických symptómov Parkinsonovej choroby pomocou terapie hlbokou mozgovou stimuláciou subthalamického jadra.

V úvode dizertačnej práce sa venujem krátkemu historickému náhľadu na Parkinsonovu chorobu. Všeobecná časť opisuje jednotlivé non-motorické a motorické prejavy Parkinsonovej choroby, ich výskyt, progresiu v čase a dopad na kvalitu života pacientov s touto diagnózou. Obrazová príloha dokumentuje postup patologických zmien v priebehu ochorenia a výskyt Lewyho teliesok v jednotlivých oblastiach centrálného nervového systému. Ďalšia časť všeobecného úvodu opisuje terapiu iniciálnych aj pokročilých štádií Parkinsonovej choroby.

Špeciálna časť sa zaoberá výsledkami samotného výskumu. Prvá časť prezentuje počiatočný vplyv hlbokoj mozgovej stimulácie na non-motorické a motorické symptómy Parkinsonovej choroby. Druhá časť pojednáva o určení presnej lokalizácie elektród hlbokoj mozgovej stimulácie subthalamického jadra za využitia softwarového systému SureTune™. Na základe týchto výsledkov sme sa pokúsili vyhodnotiť vplyv umiestnenia elektród na jednotlivé non-motorické domény Parkinsonovej choroby.

Non-motorické príznaky Parkinsonovej choroby majú omnoho väčší dopad na celkovú kvalitu života pacientov s touto diagnózou ako samotné symptómy motorické. V práci som sa pokúsila predstaviť súčasný stav poznania o non-motorických prejavoch tohto ochorenia a poukázať na ich možné terapeutické ovplyvnenie pomocou hlbokoj mozgovej stimulácie subthalamického jadra.

1.1.1. Pohľad do histórie

James Parkinson opísal príznaky ochorenia, ktoré v súčasnosti nesie jeho meno pred viac ako 200 rokmi. Je však známe, že opis choroby, nazývanej pôvodne „paralysis agitans“, je omnoho starší než ten najčastejšie zmieňovaný a zverejnený v diele „An Essay on the Shaking Palsy“, publikovanom Jamesom Parkinsonom v londýnskom nakladateľstve Sherwood, Neely and Jones v roku 1817 (Parkinson 1817).

Symptómy Parkinsonovej choroby trápia ľudstvo na všetkých kontinentoch už mnoho storočí a preto nie je prekvapujúce, že poznámky o nich nachádzame v učených spisoch všetkých významných civilizácií. Opisy prejavov parkinsonského syndrómu, pod názvom „Kampavata“, sú zaznamenané v starovekej indickej ajurvédскеj literatúre starej viac ako 2500 rokov pred Kristom. Toto ochorenie liečili strukovinou (*Mucuna pruriens*) a až dnešná veda preukázala, že semená tejto rastliny obsahujú prírodný derivát levodopy - základného terapeutického piliera Parkinsonovej choroby v súčasnosti. Zmienky o tomto ochorení nachádzame aj v čínskych lekárskejších textoch z obdobia 500 rokov pred Kristom, ľudia s parkinsonskými príznakmi sú ďalej opisovaní aj v Biblii, v Starom a v Novom zákone. So symptómami tohto ochorenia sa stretávame v staroveku aj v práci „De tremore“ jedného z najvýznamnejších lekárov tejto doby Galéna (129-216), ktorý rozlišoval tremor pri činnosti a tremor kľudový. Tento jeho prínos do medicíny potvrdil o mnoho storočí neskôr aj samotný James Parkinson.

Geniálny Leonardo da Vinci žijúci na prelome 15. a 16. storočia (1452-1519) taktiež vo svojich dielach opísal niektoré typické prejavy tejto choroby. V ďalšom storočí príznaky podobné týmto uverejnil holandský lekár a vedec Franciscus Sylvius (1614-1672). Rovnako slávny anglický dramatik, básnik a herec William Shakespeare opísal vo svojich dielach mnoho neurologických a psychiatrických ochorení vrátane epilepsie, porúch spánku, paralýzy a demencie. Dobrý opis Parkinsonovej choroby nachádzame v jeho diele Henry VI., ktoré bolo po prvýkrát predstavené verejnosti počas divadelnej sezóny v rokoch 1590-1591 (Finger 1994). Aj sám legendárny profesor Jean-Martin

Charcot odkazoval na Shakespeara pri opise niektorých neurologických ochorení počas svojej výučby.

Za čias Jamesa Parkinsona sa vedelo len veľmi málo o patofyziologickom podklade tremoru. Parkinson vo svojom diele citoval Françoisisa Boissiera de Sauvages de la Croix (1706-1767), ktorý ako prvý opísal charakteristické parkinsonské festinácie pri chôdzi a zaradil ich k typickým príznakom „shaking palsy“. Vyjadril presvedčenie, že tieto prejavy ochorenia sa môžu objaviť až 10-12 rokov po tremore. Prekvapujúce však je, že nezahrnul ku kardinálnym príznakom ochorenia rigiditu, ktorú de Sauvages de la Croix zdôrazňuje v kontexte festinácií. James Parkinson ďalej vo svojej práci cituje Hieronyma Davida Gaubia tiež opisujúceho festinácie a Guiliema Junckera, ktorý zmieňoval existenciu rôznych druhov tremoru (Stern 1989).

Neskorší autori ako Johannes von Oppolzer (1808-1871) kladú dôraz na trvalú svalovú kontrakciu a stuhnutosť pacientov s „paralysis agitans“. V 1911 Harold N. Moyer (1858-1923) zaznamenal, že odpor končatín pri natiahnutí nie je stály, ale skôr intermitentný a prirovnal ho k ozubenému kolesu, na základe čoho sa zaužíval výraz „fenomén ozubeného kolesa“. Moyer si povšimol, že tento príznak nie je prítomný u žiadneho iného ochorenia a považoval ho za prvý patognomický symptóm tohto ochorenia (Finger 1994).

Parkinson jasne vymedzil takmer všetky ostatné hlavné symptómy ochorenia, ktoré v súčasnosti nesie jeho meno. Typický začiatok ochorenia bol datovaný nad 50 rokov a ochorenie bolo považované za progresívne. Zaznamenal tiež, že pacienti majú problém iniciovať pohyb a pri chôdzi robia malé kroky s minimálnymi synkinézami. Taktiež si u pacientov povšimol nadmerné slinenie (ptyalizmus) dominantne postihujúce pacientov počas príjmu potravy, čo môžeme považovať za jednu z prvotných zmienok o non-motorických prejavoch ochorenia (Finger 1994).

Asi 60 rokov potom, čo bola Parkinsonova esej poprvýkrát publikovaná, na ňu nadviazal francúzsky neurológ Jean-Martin Charcot. Charcot bol prvý, kto skutočne ocenil Parkinsonov prínos do medicíny a pomenoval ochorenie po ňom. Charcot a jeho študenti opísali klinické príznaky ochorenia a zdôraznili bradykinézu ako samostatný symptóm. Jean-Martin Charcot sa pokúsil toto

ochorenie špecificky liečiť a ako prvý opísal dobrý efekt výťažku z rastliny ľuľkovec zlomocný (*Atropa belladonna*) na parkinsonské motorické príznaky. Ďalšie klinické štúdie a taktiež opisy patologických zmien nachádzame prevažne vo francúzskej neurologickej škole. Paul Richer, francúzsky anatóm, fyziológ, výtvarník a sochár, jeden z Charcotových asistentov v nemocnici La Salpêtrière, uverejnil niekoľko prác, ktoré sa pokúsili znázorniť abnormality a deformácie postúry u pacientov s Parkinsonovou chorobou. Ďalší zo Charcotových spolupracovníkov, Édouard Brissaud, ako prvý poukázal na poškodenie substantia nigra ako podkladu Parkinsonovej choroby.

V roku 1920 uskutočnili Trétiakoff, Foix a Nicolesco histopatologické štúdie stredného mozgu vo vzťahu k tomuto ochoreniu. Najucelenejšia patologická analýza Parkinsonovy choroby a jasné vymedzenie mozgových kmeňových lézií bola realizovaná v roku 1953 Greenfieldom a Bosanquetom (Pfeiffer et al. 2013).

Frederic Henry Lewy objavil ako prvý lekár v mozgoch pacientov s Parkinsonovou chorobou neobyčajné proteíny. V tomto čase však vedci neboli schopní určiť ich presnú úlohu. Svoj objav publikoval v Neurologickej príručke v roku 1912, prirovnávajúc ich k skorším nálezom španielskeho neurológa Gonzala Rodrígueza Laforu, ktorému sa v roku 1913 podarilo uverejniť ďalší prípad. Lafora uznal Lewyho za objaviteľa patologických teliesok a pomenoval intracelulárne telieska po ňom.

V roku 1958 slávny biochemik a farmakológ Arvid Carlsson zistil, že liek rezerpín, ktorý sa vyrábal z rastliny *Rauwolfia hadovitá* (používaná v tom čase na znižovanie krvného tlaku), vyvoláva u pozorovaných králikov parkinsonské symptómy. Carlssonovi sa podarilo preukázať funkciu dopamínu v mozgu pri prenose nervových signálov a poukázať na jeho úlohu pri schizofrénii a Parkinsonovej chorobe. Jeho prínos bol v roku 2000 ocenený Nobelovou cenou.

Na základe jeho práce sa podarilo Ehringerovi a Hornykiewiczovi dokázať, že práve nedostatok dopamínu v bazálnych gangliách zohráva kľúčovú úlohu v genéze kardinálnych príznakov Parkinsonovej choroby. V nadväznosti na tento

objav Wather Birkmayer vo Viedni a André Barbeau v Montreale vykonali úspešne pokus o liečebné ovplyvnenie ochorenia pomocou látky levodopa.

1.2. Parkinsonova choroba - non-motorické prejavy a histopatologické substráty

Parkinsonova choroba (PCh) je chronické progresívne ochorenie nervovej sústavy, ktoré sa prejavuje typickým extrapyramídovým hypokineticko-rigidným syndrómom. Predstavuje druhé najčastejšie neurodegeneratívne ochorenie s prevalenciou 0,3% v celkovej populácii, 1% vo veku nad 60 rokov a dokonca 5% vo veku nad 85 rokov. Incidencia v populácii kolíše medzi 8-18/100 000/rok. PCh je medzi chronickými ochoreniami považovaná za terapeutickú výzvu, nakoľko výrazne ovplyvňuje kvalitu života pacientov a zvyšuje náklady na ošetrovateľskú starostlivosť (Lee et al. 2016). Neurologické prejavy PCh sú podmienené predovšetkým progresívnou degeneráciou dopamínerných neurónov v bazálnych gangliách. Táto degenerácia spôsobuje nefyziologickú aktivitu subthalamického jadra vedúcu k nadmerným výstupom z globus pallidus, ktoré inhibujú vôľové pohyby a sú teda zodpovedné za kardinálne prejavy ochorenia - bradykinézu, rigiditu, tremor a posturálnu instabilitu. Za symptómy PCh sú taktiež zodpovedné dysregulácie v ďalších neurotransmitterových systémoch - serotonínernom, cholínernom a noradrenergnom.

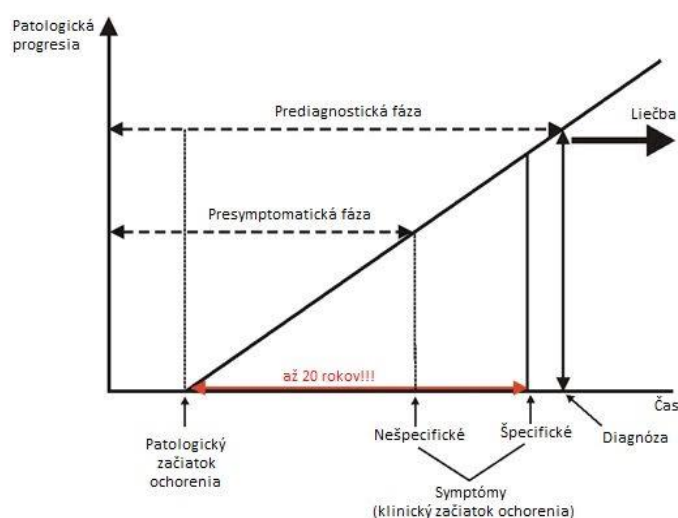
Už James Parkinson uviedol skutočnosť, že klasické motorické príznaky PCh sú sprevádzané celým radom ďalších symptómov (napr. poruchy spánku, obštipácia, poruchy defekácie, siallorhoe alebo močové dysfunkcie), ktoré dnes označujeme ako non-motorické (Parkinson 1817).

Recentne sa uvádza, že non-motorické symptómy (NMS) sa vyskytujú až u 100% pacientov s PCh (Pfeiffer et al. 2016). NMS determinujú stupeň neurologického poškodenia a kvalitu života pacientov často omnoho viac ako príznaky motorické a preto je potrebné na tieto myslieť a v prípade potreby ich adekvátne liečiť. Špeciálne je potrebné myslieť na tie NMS, ktoré môžu mať

výrazný vplyv na život pacienta, ale nemusia byť bezpodmienečne zistiteľné počas štandardného neurologického vyšetrenia (Martinez-Martin et al. 2011). Devastujúci vplyv NMS na kvalitu života („health-related quality of life“–HRQoL) bol opakovane demonštrovaný mnohými rozsiahlymi štúdiami uskutočnenými v zahraničí a rovnako aj u nás (Valkovic at al. 2014, Soh et al. 2011, Shearer et al. 2012). Napriek tomu zostávajú v klinickej praxi NMS frekventne nerozpoznané z dôvodu, že ich pacienti spontánne nezmieňujú a zdravotnícky personál po nich cielene nepátra (Gallagher et al. 2010, Bonnet et al. 2012).

NMS sa môžu manifestovať v ktorejkoľvek fáze ochorenia a okrem deficitu dopamínu sa na ich vzniku podieľajú dysfunkcie noradrenergného, serotonínogeného a cholinergného systému. Tieto NMS môžu dokonca predbiehať vlastný vznik a rozvoj klasického obrazu PCh až o niekoľko desiatok rokov. V týchto prípadoch označujeme predmetné NMS ako pre-motorické (obr. 1). Ďalšie NMS sa objavujú až v neskorom štádiu ochorenia a zapadajú do klinického obrazu pokročilej PCh.

Obr. 1. Rozvoj špecifických symptómov PCh môže niekedy trvať až 20 rokov, avšak rad non-motorických príznakov sa môže objaviť už mnoho rokov pred rozvojom motorickej symptomatiky (prevzaté z Mitchell AW, et al. Biomarkers and Parkinson’s disease. Brain 2004; 127: 1693–1705).



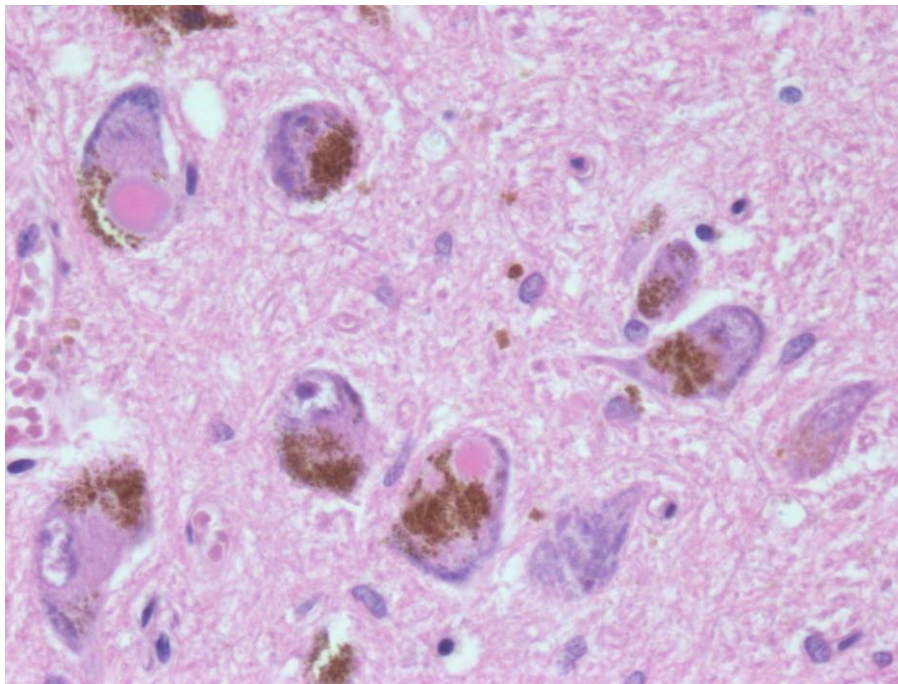
Recentná štúdia u pacientov s pokročilou PCh preukázala fluktuáciu niektorých NMS (okrem dysfágie, nadmerného potenia a močovej urgencie) spolu s motorickou fluktuáciou a na ich častejší výskyt a väčšiu závažnosť v „off“ fáze v porovnaní s „on“ (Storch et al. 2013). Prevalencia týchto non-motorických fluktuácií sa podľa predchádzajúcich štúdií pohybuje v širokom rozpätí od 17% (Hillen 1996) až do 100% (Witjas et al. 2002) pacientov s motorickými fluktuáciami. Multicentrická štúdia realizovaná v Japonsku zaznamenala, že pacienti s psychiatrickými a senzorickými symptómami vykazujú vyššiu frekvenciu levodopou indukovaných fluktuácií. Tieto sú pravdepodobne reakciou na aplikovanú dopamínernú medikáciu. Zlepšená identifikácia na levodope závislých non-motorických fluktuácií môže viesť k modifikácii terapie s cieľom zmierniť prejavy týchto NMS (Seki et al. 2013).

V posledných rokoch bolo poukázané aj na určité rozdiely v manifestácii NMS medzi obidvoma pohlaviami. Jedna štúdia zaznamenala, že v porovnaní so zdravými jedincami sú vybrané NMS typicky prítomné v premotorickom alebo včasnom štádiu PCh viac frekventné v skupine mužov ako žien. V skupine zatiaľ neliečených pacientov s PCh inklinovali muži viac k sexuálnym dysfunkciám a k problémom s vnímaním chuti a čuchu v porovnaní so ženským pohlavím (Picillo et al. 2013).

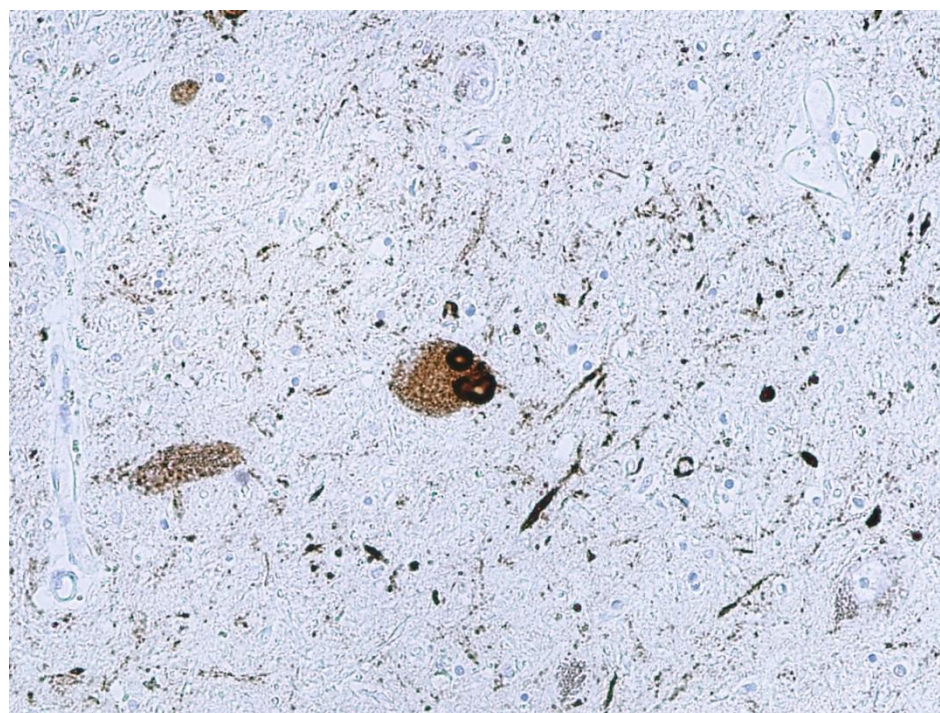
NMS PCh sú spôsobené poškodením centrálnych a/alebo periférnych extranigrálnych štruktúr. Najpravdepodobnejšou príčinou tejto multisystémovej lézie je neurodegeneratívny proces charakterizovaný patologickými zmenami označovanými súhrnne ako alfa-synukleinopatia alebo „Lewyho patológia“. Túto mikroskopicky charakterizuje prítomnosť Lewyho teliesok obsahujúcich alfa-synukleín a dystrofických neuritov Lewyho typu v parenchýme mozgového kmeňa a mozgového kortexu (obr. 3, 4, 5). Alfa-synukleín patrí do malej skupiny celulárnych transportných proteínov s rozvinutým reťazcom. Za určitých okolností vytvára tzv. „misfolded“ patologické oligoméne štruktúry a nerozpustné fibrily, pričom presný mechanizmus tejto transformácie ale doposiaľ nie je známy. Rovnako nie je objasnená funkcia Lewyho teliesok v celom procese, ale predpokladá sa úzky súvis s celulárnym transportom (Tofaris et al. 2007, Hunn et al. 2015).

Obr. 3. Klasické Lewyho telieska v substantia nigra v rutinnom farbení hematoxylínom-eosinom (A) a imunohistochemickom farbení alfa-synukleinom (B).

A

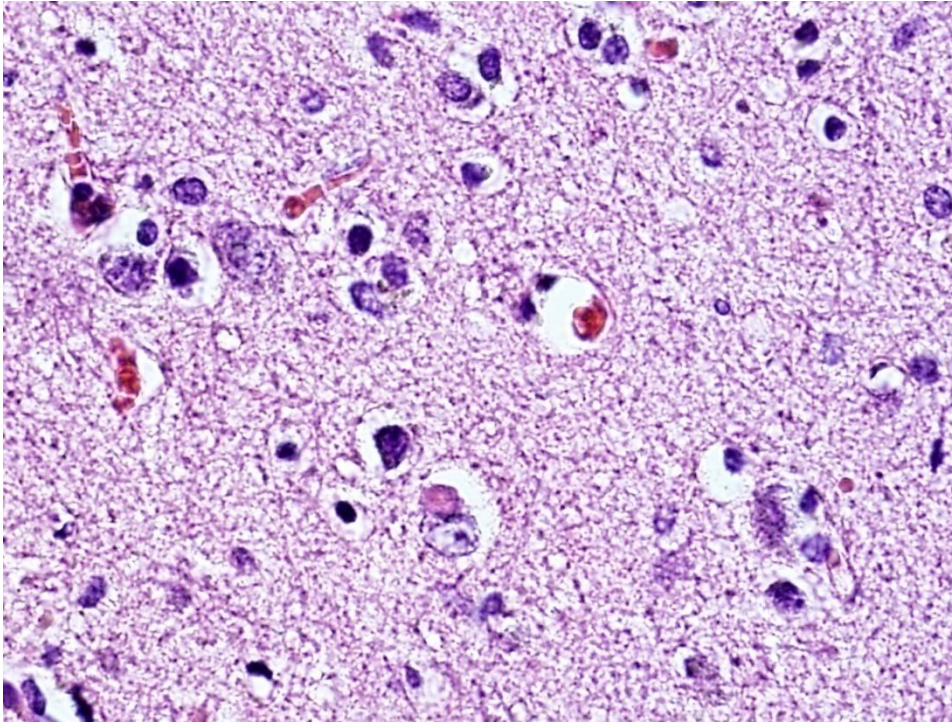


B

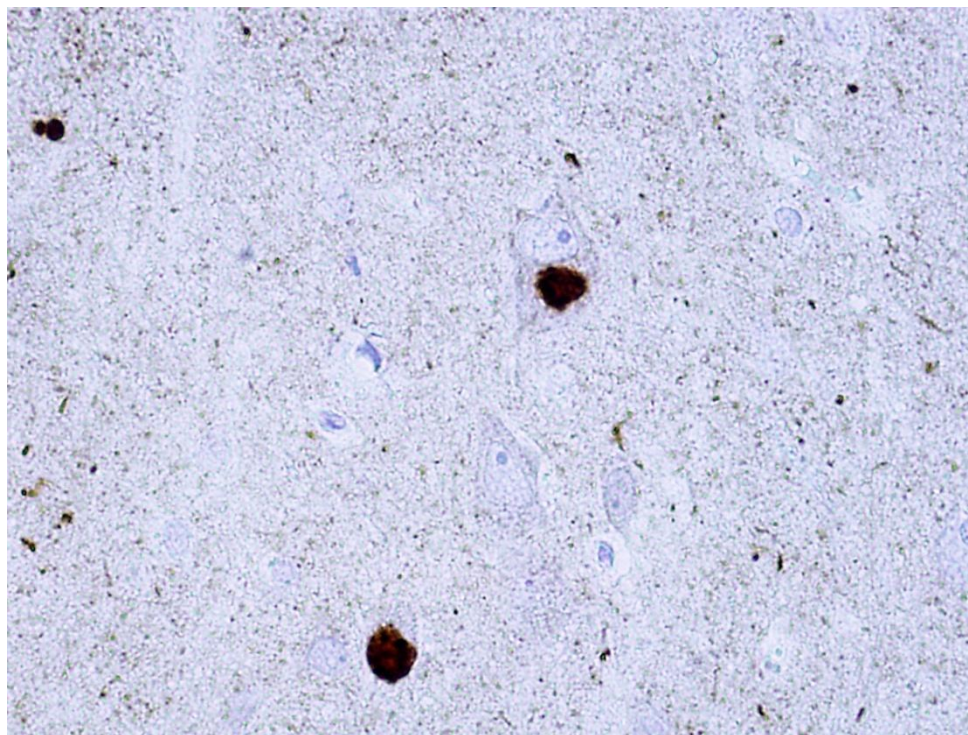


Obr. 4. Lewyho telieska vo frontálnom kortexe v rutinnom farbení hematoxylínom-eosinom (A) a imunohistochemickom farbení alfa-synukleinom (B)

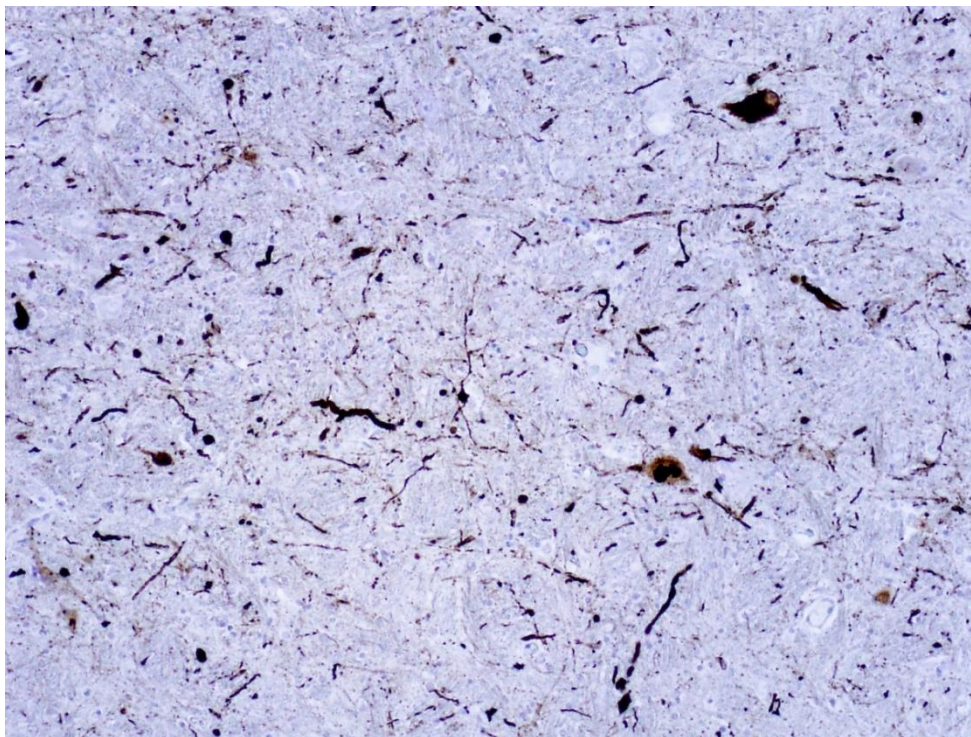
A



B



Obr. 5. Dystrofické Lewyho neurity v oblongate vizualizované imunohistochemicky farbením alfa-synukleinom. Ojedinele sú viditeľné aj neuróny s cytoplazmatickými depozitami. Tieto majú v jednom mieste charakter Lewyho teliesok.



Ďalej je potrebné uviesť, že v posledných rokoch sa rozvíja koncept vzťahu medzi neurodegeneratívnymi likvorologickými markermi (tau proteín, beta-amyloid a index tau proteín/beta-amyloid) a jednotlivými klinickými subtypmi PCh, ktorý sa v doteraz vykonaných pilotných štúdiách javí byť perspektívnym. V budúcnosti môže byť prínosom k lepšiemu poznaniu patogenézy PCh a následnému zlepšeniu patogeneticky orientovanej terapie a prognózy pacientov (Příkrylová Vranová et al. 2012).

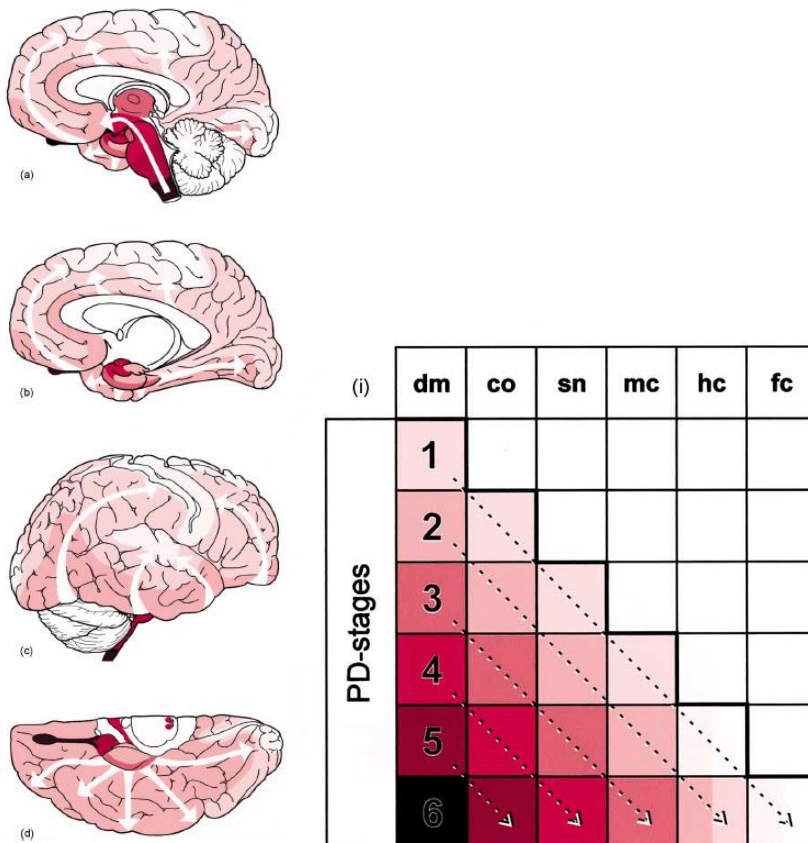
Braak ako prvý upozornil na včasné extranigrálne poškodenie a na základe rozsiahlej histopatologickej štúdie vytvoril „staging“ neurodegeneratívnych procesov pri PCh (obr. 2) (Braak et al. 2003). Neurodegeneratívne zmeny začínajú v prednom čuchovom jadre, v zadnom motorickom jadre nervus vagus, v locus coeruleus a v nucleus raphe (1. a 2. štádium) a podmieňujú vznik a rozvoj hyposmie, porúch správania sa v REM spánku a nadmernú dennú spavosť, ktoré predstavujú prvé pre-motorické príznaky PCh. Následne

dochádza k neurodegeneratívnemu postihnutiu substantia nigra a k rozvoju typickej motorickej symptomatiky PCh (3. a 4. štádium). Príčinou kognitívnej deteriorácie pri PCh je podľa Braaka rozšírenie neurodegeneratívnych procesov do mozgového kortexu (5. a 6. štádium). Okrem Braakovho „stagingu“ je v patológii používaný aj McKeithov „staging“, ktorý skóruje závažnosť a hlavne regionálnu distribúciu prítomnej Lewyho patológie (McKeith et al. 2005).

Obr. 2. Progresia patologických zmien u Parkinsonovej choroby.

Stupne intenzity červenej farby udávajú stupeň postihnutia mozgu typickou tzv. Lewyho patológiou, šípky znázorňujú šírenie patologických zmien v čase a centrifugálny smer od mozgového kmeňa (a) do limbického a frontoorbitálneho kortexu (b) a neskôr difúzne (c,d).

Legenda: **dm:** dorzálne motorické jadro n. vagus; **co:** locus coeruleus; **sn:** substantia nigra; **mc:** predný frontoorbitálny a temporálny mezokortex; **hc:** senzorický asociačný a prefrontálny kortex; **fc:** frontálny kortex vrátane primárneho senzomotorického kortexu; **PD-stages:** štádiá Parkinsonovej choroby podľa Braaka (1-6) (prevzaté z Braak H, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson’s disease. Neurobiol Aging 2003; 24: 197–211).



NMS doteraz úspešne vzdorovali systematickej klasifikácii a až v roku 2016 sa objavil prvý návrh londýnskej skupiny, ktorý vychádza z Jellingerovho konceptu troch spôsobov šírenia Lewyho patológie. Autori prichádzajú s termínom „non-motorického fenotypu“. Tento má tri základné typy: kmeňový, limbický a kortikálny. Každý z nich obsahuje ďalšie „podfenotypy“ zaradené podľa dominantného NMS. Kmeňový fenotyp obsahuje „podfenotypy“ s poruchou spánku a autonómne dysfunkcie, limbický „podfenotypy“ s depresiou, únavou, bolesťou a stratou hmotnosti a kortikálny „podfenotyp“ s kognitívnou dysfunkciou. Táto klasifikácia je podľa nás trochu ťažkopádna a komplikovaná. Predpokladáme, že budúca denná prax otestuje jej životaschopnosť (Sauerbier et al. 2016).

Súčasný stav poznania o histopatologických substrátoch týchto často kvalitu života významne limitujúcich príznakov z kategórie NMS, ktoré doprevádzajú PCh, sme sa pokúsili včleniť do prehľadnej tabuľky, ktorá snáď môže byť prospešná pri potrebe rýchlej orientácie (Tab. 1.).

Tab. 1. Premotorické a non-motorické príznaky Parkinsonovej choroby a ich patologické koreláty.

Príznak	Patologický korelát
Hyposmia	Neurodegeneratívne postihnutie Lewyho typu bulbus olfactorius, amygdaly a perirhinálneho kortexu
Zanechanie fajčenia	Neznámy
REM-sleep behaviour disorder	Neurodegeneratívne postihnutie Lewyho typu v oblasti laterálneho pontínneho tegmenta?
Insomnia	Neznámy
Restless legs syndróm	Neznámy
Nadmerná denná spavosť	Neurodegeneratívne postihnutie Lewyho typu locus coeruleus
Autonómna dysfunkcia	Neurodegeneratívne postihnutie Lewyho typu v oblasti hypothalamu, dorzálneho motorického jadra n. vagus, intermediolaterálneho a intermediomediálneho jadra miechy, postihnutie noradrenergických neurónov srdcového systému a dopamínových neurónov enterického nervového systému
Sialorrhoe	Neurodegeneratívne postihnutie Lewyho typu v ganglion submandibulare, v ganglion cervicale superius a v glandula submandibularis?
Dysfágia	Neznámy
Porucha vyprázdňovania žalúdka	Neurodegeneratívne postihnutie nucleus dorsalis n. vagus a cholínergných neurónov myenterického plexu?
Obstipácia	Neurodegeneratívne postihnutie Lewyho typu myenterického plexu a jadra n. vagus
Porucha koordinácie defekačného aktu	Neurodegeneratívne postihnutie Lewyho typu sakrálneho parasympatiku, suprasakrálna patológia?
Hyper/hypoaktivita detrusoru	Neurodegeneratívne postihnutie Lewyho typu vegetatívnych nervových vlákien sakrálneho plexu?
Sexuálna dysfunkcia	Neurodegeneratívne postihnutie sympatických vlákien sakrálneho plexu, Lewyho patológia v hypothalamu
Porucha termoregulácie	Neznámy
Poruchy zrakových funkcií	Neurodegeneratívne postihnutie centrálnych oblastí zapojených do zrakových drah?
Ortostatická hypotenzia	Deplécia neurónov a neurodegeneratívne

Nočná hypertenzia Postprandiálna hypertenzia Kolísanie hodnôt denného krvného tlaku	postihnutie Lewyho typu sympatikových ganglií vrátane ganglium stellatum a postihnutie sympatikových vlákien inervujúcich myokard a epikard
Depresia	Neurodegeneratívne postihnutie serotonínerných a limbických noradrenergických a dopamínerných neurotransmitterových systémov, najmä v oblasti locus coeruleus a nuclei raphe
Anxieta	Neznámy
Apatia	Neznámy
Kognitívny deficit a demencia	Neurodegeneratívne postihnutie Lewyho typu v oblasti limbických štruktúr a neokortexu, pravdepodobne nevyhnutný aj podiel typickej Alzheimerovskej patológie
Psychotické príznaky	Neurodegeneratívna lézia dolnej časti temporálneho laloku a mediálnej časti pars reticularis substantiae nigrae?
Poruchy kontroly impulzov	Sekundárna hyperdopamínerná lézia ventrálneho tegmenta, ventrálneho striata, limbického a prefrontálneho kortexu?
Dopamínový dysregulačný syndróm	Neznámy
Bolesť	Redukcia počtu voľných nervových zakončení, deplécia neurónov v oblasti zadných miechových rohov, neurodegeneratívne postihnutie Lewyho typu rostromediálnej oblongaty (ncl. raphe magnus, ncl. gigantocellularis, locus coeruleus)
Únava	Neznámy

1.3. Pre-motorické príznaky úvodného štádia Parkinsonovej choroby

1.3.1. Hyposmia

Hyposmia alebo zníženie čuchu predstavuje jeden z najčastejších pre-motorických príznakov PCh. Je spôsobená neurodegeneratívnym procesom s Lewyho telieskami, ktorý postihuje bulbus olfactorius, súvisiace oblasti mozgu ako je amygdala a perirhinálny kortex (Dickson et al. 2009). Bolo preukázané, že tieto zmeny, manifestujúce sa poruchou čuchu, môžu predbiehať vznik a rozvoj samotnej PCh aj o štyri až šesť rokov (Müller et al. 2003). Hyposmiu môžeme reálne považovať za jeden z najcitlivejších markerov v diagnostike včasného štádia tohto ochorenia. Vyskytuje sa až v 90% pacientov (Miyamoto et al. 2012) a má význam v diferenciálnej diagnostike medzi PCh a atypickými parkinsonskými syndrómami alebo vaskulárnym parkinsonizmom, pri ktorých je postihnutie čuchu zriedkavé (Wenning et al. 1995, Katzenschlager et al. 2004). Rovnako môže byť hyposmia užitočná pri odlíšení trasu pri PCh od esenciálneho trasu v čase, kedy ešte ďalšia parkinsonská motorická symptomatika nie je vyjadrená (Ondo et al. 2005). Úplne recentná štúdia PARS (Parkinson Associate Risk Syndrome) ukázala, že hyposmia spolu so špecifickou exekutívnou dysfunkciou môže byť markerom neskoršieho vzniku PCh u doposiaľ zdravých jedincov vo veku vyššom ako 50 rokov (Chahine et al. 2015). V posledných rokoch sa tiež rozvíja idea morfolologickej verifikácie PCh u žijúcich pacientov a to napríklad biopsiou bulbus olfactorius. Bolo preukázané, že prítomnosť alfa-synukleinopatie Lewyho typu v bulbus olfactorius má väčšiu ako 90% senzitivitu a špecifitu pre neuropatologicky potvrdenú PCh alebo DLB a jej závažnosť koreluje so závažnosťou synukleinopatie v ostatných oblastiach mozgu a rovnako aj s rozsahom deteriorácie kognitívnych a motorických funkcií. Biopsia bulbus olfactorius by mohla mať význam pri hodnotení pacienta ako kandidáta pre chirurgickú terapiu PCh, ale jej validita pre včasnú diagnostiku tohto ochorenia je stále predmetom diskusie (Beach et al. 2009).

1.3.2. Zanechanie fajčenia - včasný NMS Parkinsonovej choroby?

Viacere epidemiologické štúdie zaznamenali o 60-70% nižšie riziko PCh v skupine fajčiarov v porovnaní s nefajčiarmi (Nicoletti et al. 2010, Tanaka et al. 2010, Powers et al. 2008, Hernán et al. 2002). Tieto výsledky sú v súlade s predchádzajúcimi zisteniami a podporujú teóriu možného neuroprotektívneho účinku fajčenia. Ďalej bola preukázaná aj zvýšená prevalencia bývalých fajčiarov medzi pacientmi s PCh, ktorí takto pravdepodobne viac inklinovali k dobrovoľnému zanechaniu fajčenia v porovnaní so zdravými jedincami fumátormi. Vzniká otázka, či nie je spontánne ukončenie fajčenia včasným predklinickým príznakom pri diagnóze PCh (Moccia et al. 2015). Presný patologický a patofyziologický korelát tohto supponovaného fenoménu nie je v súčasnosti objasnený.

1.3.3. Poruchy spánku

Väčšina pacientov s PCh trpí poruchami spánku, ktoré sa môžu objaviť už desiatky rokov pred manifestáciou samotného ochorenia. Ich prevalencia sa pohybuje medzi 60-98% (Lees et al. 1988, Chaudhuri et al. 2003, Garcia-Borrequero et al. 2003). Najčastejšie sa vyskytujú tieto typy spánkových porúch: poruchy správania sa počas REM spánku, nespavosť, syndróm nepokojných nôh a nadmerná denná spavosť.

1.3.3.1. Poruchy správania sa počas REM spánku

Poruchy správania sa počas REM spánku (RBD - REM sleep behavior disorder) sa považujú za jeden z dôležitých včasných biomarkerov PCh (Boeve et al. 2010). Sú to epizódy abnormálnych a vysoko intenzívnych pohybov hlavy, končatín aj celého tela. Spolupodmieňujú ich tzv. živé sny, v ktorých sa často

pacient proti niečomu bráni. Nie úplne výnimočne môže pri RBD dôjsť aj k zraneniu samotného pacienta alebo jeho partnera (Menšíková 2013). Časť pacientov (najmä tí, ktorí spia na samostatnom lôžku alebo aj v samostatnej miestnosti) si nie je vôbec tejto poruchy vedomá (Schenck et al. 2002). Je dokázané, že až v 45% pacientov s idiopatickým RBD dochádza v budúcnosti k vzniku neurodegeneratívneho parkinsonizmu a to v podobe PCh, multisystémovej atrofie alebo demencie s Lewyho telieskami. Približný časový interval do vzniku a rozvoja parkinsonizmu sa v týchto prípadoch pohybuje okolo 13 rokov (Iranzo et al. 2006, Postuma et al. 2009). Za patologický korelát RBD sa považuje poškodenie niekoľkých jadier mozgového kmeňa, ktoré sú zasiahnuté vo veľmi včasných štádiách PCh (1. až 3. štádium podľa Braaka) (Grinberg et al. 2010). Aj keď presný typ poškodenia spojený s RBD nie je stále dokázaný (Tachibana et al. 2009), recentné informácie svedčia pre komplexnú dysfunkciu zasahujúcu GABAergný, glutamátergny aj cholínergny systém na podklade poškodenia kmeňových štruktúr v latero-dorzálnom pontínnom tegmente, ktorého úlohou je modulácia REM spánku (Iranzo et al. 2009, Pace-Schott et al. 2002). Nigrostriatálna dopamínerná degenerácia môže byť súčasťou patogenézy RBD, ale pravdepodobne nezohráva zásadnú úlohu (Kim et al. 2010).

1.3.3.2. Insomnia

Nespavosť (insomnia) v podobe sťaženého zaspávania a/alebo problémového udržania spánku sú ďalším veľmi frekventným problémom pacientov s PCh (Chaudhuri et al. 2009). Za príčinu častého nočného prebúdzania sa sú považované nočná akinézia a ďalšie motorické aj non-motorické príznaky spojené s off-stavom (nyktúria, syndróm nepokojných nôh, porušenie spánkového vzorca a stereotypu a pod.) (Lees et al. 1988, Dhawan et al. 2006). Neuropatologický podklad tejto poruchy nebol zatiaľ preukázaný.

1.3.3.3. Syndróm nepokojných nôh a periodické pohyby končatín

Syndróm nepokojných nôh (RLS - restless legs syndrome) je charakterizovaný nepríjemnými pocitmi v dolných končatinách, ktoré sú akcentované v pokoji (sed, ľah). RLS sa obyčajne vyskytuje vo večerných a nočných hodinách a jeho príznaky vymiznú alebo sa minimalizujú prinajmenšom v čase, kedy pacient postihnutou končatinou/končatinami pohybuje (Mitra et al. 2009). Vzťah medzi PCh a RLS nie je stále presne objasnený (Möller et al. 2010) a navyše pre určité prekrývanie sa ich príznakov je v niektorých prípadoch problémom stanoviť súbeh RLS a PCh. Niektoré štúdie preukázali zvýšenú prevalenciu RLS v skupine osôb s PCh. Aj periodické pohyby dolných končatín v spánku (PLMD - periodic limb movement disorder) sú považované za ďalšiu častú príčinu porúch spánku (Möller et al. 2010, Ondo et al. 2002, Garcia-Borrequeiro et al. 2003) Je udávaná 20% prevalencia RLS pri PCh v porovnaní s približne 10% v bežnej populácii (Odin et al. 2011). Patologicko-anatomický korelát týchto končatinových fenoménov nie je v súčasnosti známy.

1.3.3.4. Nadmerná denná spavosť

Nadmerná denná spavosť je veľmi častý NMS Parkinsonovej choroby, ktorý sprevádza toto ochorenie počas celého jeho priebehu (Menšíková 2013). Môže vznikáť ako primárny príznak PCh spôsobený neurodegeneratívnym postihnutím mozgových štruktúr, ktoré riadia cyklus spánok-bdenie (Comella et al. 2007). U pacientov trpiacich nadmernou dennou spavosťou boli preukázané neurodegeneratívne zmeny s prítomnosťou Lewyho teliesok v locus coeruleus (Lim et al. 2009). Nadmerná denná spavosť môže byť zároveň priamym dôsledkom porúch nočného spánku. Spôsobuje zhoršenú koncentráciu a pamäť a môže vyústiť až do dopravných nehôd alebo pracovných pochybení (Saper et al. 2001).

1.3.4. Autonómne dysfunkcie

Súčasťou PCh je široké spektrum autonómnych porúch, ktoré sa manifestujú včasne a nezriedka už v premotorickej fáze ochorenia. Z tohto dôvodu je v poslednej dobe autonómny dysfunkciám venovaná veľká pozornosť ako potencionálnym markerom záchytu PCh ešte pred rozvinutím samotnej motorickej symptomatiky (Kaiserová 2015). Ich prevalencia je udávaná v širokom rozpätí 20-80% (Jost et al. 2003). V úvodných štádiách PCh sa vyskytuje prevažne obstipácia, ťažkosti s močením, sexuálne dysfunkcie a znížená kardiálna chronotropná odpoveď v priebehu cvičenia (Palma et al. 2014). S postupnou progresiou ochorenia sa pridávajú ďalšie poruchy. Ich podkladom je neurodegeneratívne poškodenie častí centrálného a/alebo periférneho sympatikového a parasympatikového vegetatívneho nervového systému (Benarroch et al. 2000). V centrálnom nervovom systéme bola Lewyho patológia opísaná v hypothalame, v dorzálnom motorickom jadre nervus vagus a aj v centrách sympatikového nervového systému (jadrá v predĺženej mieche a intermediolaterálneho a intermediomediálneho jadra v mieche) (Jain et al. 2011). Na periférii nachádzame Lewyho telieska a Lewyho neurity v rôznych častiach autonómneho nervového systému, pričom jasná deštrukcia bola však preukázaná iba v noradrenergických neurónoch inervujúcich srdce a kožu a dopamínerných neurónoch enterického nervového systému, čo je najskôr aj podkladom rozvoja ortostatickej hypotenzie, poruchy potenia a obstipácie (Sulzer et al. 2013).

1.3.4.1. Gastrointestinálne príznaky

K poruchám postihujúcim gastrointestinálny systém zaradíme zníženú tvorbu slín, dysfágiu, oneskorené vyprázdňovanie žalúdka a poruchu defekácie. Už vo včasných štádiách PCh nachádzame inklúzie abnormného α -synukleínu v enterickom nervovom systéme a v dorzálnom motorickom jadre nervus vagus

(Cersosimo et al. 2012), ktoré vysvetľujú prítomnosť gastrointestinálnych ťažkostí už v premotorickej fáze ochorenia.

Porucha tvorby slín

Pri PCh je často opisovaná hypersalivácia alebo až vytekanie slín z úst. Pacienti s týmto ochorením majú však tvorbu slín zníženú (Proulx et al. 2005) a obyčajne sa sťažujú na subjektívny pocit sucha v ústach (Cersosimo et al. 2011). Sialorrhoe je podmienená poruchou prehĺtania s následným nadmerným hromadením slín v ústach (Nóbrega et al. 2008). Nateraz nie sú známe presné neurodegeneratívne zmeny, ktoré by boli zodpovedné za túto poruchu. Avšak Lewyho patológia bola zistená v ganglion submandibulare, v ganglion cervicale superius a taktiež v samotnej glandula submandibularis, ktorá predstavuje hlavný zdroj slín (Sulzer et al. 2013, Del Tredici et al. 2010).

Dysfágia

Porucha prehĺtania je relatívne frekventný a často poddiagnostikovaný symptóm PCh s výskytom až u štyroch z piatich pacientov (Kalf et al. 2012). Typicky sa vyskytuje v neskorších štádiách ochorenia a koreluje so stupňom motorického deficitu (Müller et al. 2001). Dysfágia môže byť až natoľko závažná, že spôsobí aspiračnú pneumóniu alebo až asfyxiu vedúcu k exitu pacienta (Matsumoto et al. 2014). Patologický korelát tejto dysfunkcie nie je doposiaľ jasne preukázaný.

Porucha vyprázdňovania žalúdka

Oneskorené vyprázdňovanie žalúdka spôsobuje pacientom s PCh pri jedle pocit rýchleho nasýtenia s nekonštantnou nauzeou a abdominálnou distenziou. Táto porucha je prítomná už vo včasných štádiách ochorenia, čo bolo dokázané napr. dynamickou abdominálnou scintigrafiou (Tanaka et al. 2011) a môže zásadne narušovať postup a distribúciu levodopy do proximálnej časti tenkého čreva, kde dochádza k jej vstrebávaniu (Müller et al. 2006). Týmto spôsobom sa môže

gastroparéza podieľať na motorických fluktuáciach pri PCh vrátane „delayed on“ fenoménu (Doi et al. 2012). Porucha motility žalúdka je jedným z dôvodov, prečo nepodávať levodopu súčasne s jedlom. Príčina tejto dysfunkcie je zrejme multifaktoriálna a predpokladá sa hlavný podiel neuropatológie nucleus dorsalis nervus vagus a cholínergných neurónov myenterického plexu, ktoré sú postihnuté už od včasných štádií ochorenia (Cersosimo et al. 2008, Marrinan et al. 2014).

Obstipácia

Obstipácia je všeobecne považovaná za jeden z najčastejších NMS. Vo väčšine prípadov je prítomná už dlhý čas pred rozvojom motorickej symptomatiky (Abbot et al. 2007). Rôzne štúdie odhadujú frekvenciu zápchy na 20-89% (Pfeiffer et al. 2011) a jej závažnosť koreluje so stupňom PCh hodnotenej na základe Hoehn&Yahr škály (Sakakibara et al. 2001). Obstipácia je spôsobená hypomotilitou gastrointestinálneho traktu (predĺženie tzv. colonic transit time). Inklúzie α -synukleínu boli preukázané v myenterickom plexe a to už v úvodných štádiách ochorenia - podľa Braakovho „stagingu“ v stupni I. (Gelpi et al. 2014, Malek et al. 2014). Na porušenej motilite sa pravdepodobne podieľa aj postihnutie dorzálneho motorického jadra nervus vagus, ktorého aktivita pôsobí facilitačne na neuróny myenterického plexu Auerbacha a tým vyvoláva peristaltický reflex (Jost et al. 2010).

Poruchy defekácie

Porucha defekácie pri PCh je spôsobená stratou koordinácie činnosti svalov, ktoré sa na nej podieľajú. Porucha relaxácie m. puborectalis a m. sphincter ani externus môže spôsobiť funkčnú obštrukciu pasáže stolice. Rovnako bola opísaná paradoxná kontrakcia vôľou ovládaného sfinkteru a m. puborectalis, ktorá viedla k poruche evakuácie stolice, pričom táto porucha je považovaná za prejav fokálnej dystónie asociovej s extrapyramídovým ochorením (Jost et al. 2010, Mathers et al. 1989). Novšie manometrické štúdie dokázali, že postihnutie sa vyskytuje už v skupine novodiagnostikovaných a zatiaľ neliečených

pacientov (Sung et al. 2012). Na porušenej defekácii sa pravdepodobne podieľa postihnutie sakrálneho parasympatiku (boli tu preukázané Lewyho telieska) (Beach et al. 2010) aj suprasakrálna centrálna patológia. Neuropatologicky bolo doložené, že Onufovo jadro nie je u pacientov s PCh poškodené (Sakakibara et al. 2003).

1.3.4.2. Urogenitálne poruchy

Jeden z veľmi frekventných problémov pri PCh predstavuje močová dysfunkcia. Vyskytuje sa podľa rôznych údajov od 38% do 71% pacientov (Sakakibara et al. 2014). Môže byť spôsobená hyperaktivitou detruzoru, čo vedie k nyktúrii, urgentnému a častému močeniu až k močovej inkontinencii (hlavne u horšie mobilných pacientov). Urodynamické testovanie preukázalo zníženú kapacitu močového mechúra spolu s hyperaktivitou detruzoru ako príčinu poruchy skladovania moču u pacientov s PCh. Druhou zriedkavejšou možnosťou je hypoaktivita detruzoru, čo zas naopak rezultuje v oneskorené vyprázdnenie močového mechúra, ťažkostiam s iniciáciou močenia, oslabenému prúdu moču mužov a tlačeníu pri močení u žien (tzv. straining). Neuropatologickým korelátom týchto príznakov je pravdepodobne degenerácia vegetatívnych nervových vlákien, ktoré regulujú mikciu.

1.3.4.3. Sexuálne dysfunkcie

Až 79% mužov a 75% žien s PCh udáva sexuálne poruchy. U mužov sa vyskytuje najmä erektilná dysfunkcia a ťažkosti s dosiahnutím ejakulácie a orgazmu. V ženskej populácii ide hlavne o zníženie libida a problém s dosiahnutím orgazmu (Palma et al. 2014). K hyposexualite dochádza na podklade porušenej funkcie centrálnej a postganglionárnej periférnej časti hlavne sympatikového nervového systému zapríčinenej procesom neurodegenerácie. Nedostatok sexuálnej túžby je u mužov taktiež

spolupodmienený zníženou hladinou testosterónu a psychogénnymi faktormi (Okun et al. 2002). Za primárny regulátor libida a erekcie sa považuje hypothalamus a to najmä jeho mediálna area preoptica a paraventriculárne jadro. Obidve tieto oblasti získavajú projekcie z dopamínerných neurónov substantia nigra. Patologické štúdie preukázali prítomnosť Lewyho patológie vo všetkých jadrách hypothalamu (Langston et al. 1978). Pri PCh sa môžeme stretnúť aj s hypersexualitou, ktorá je považovaná za vedľajší efekt dopamínergnej liečby a radíme ju medzi poruchy kontroly impulzov (Möller et al. 2008).

1.1.1.1. Porucha termoregulácie

Približne 2/3 pacientov s PCh udáva problémy s termoreguláciou v zmysle zníženého, alebo podstatne častejšie chorobne zvýšeného potenia. Porucha termoregulácie je v priamej korelácii so závažnosťou iných autonómnych porúch a častejšie sa vyskytuje v off stave alebo naopak vo fáze ťažkých dyskinéz (Swinn et al. 2003). Hyperhidróza sa najvýraznejšie prejavuje v oblasti hlavy a v hornej časti trupu. Bola vyslovená hypotéza, že takto lokalizované zvýšené potenie je kompenzátorne pri zníženom potení na končatinách (Schestatsky et al. 2006). Etiológia dyshidrózy môže súvisieť s poruchou funkcie hypothalamu, avšak súčasné zníženie až úplné chýbanie reflexnej kožnej odpovede môže svedčiť aj pre účasť mechanizmu postsynaptickej sympatikovej denervácie (Schestatsky et al. 2006). Exaktný neuroanatomický korelát tejto vegetatívnej dysfunkcie zatiaľ nebol odhalený.

1.1.1.2. Poruchy zrakových funkcií

Pacienti s diagnózou PCh sa často sťažujú na poruchy vízu, diplopiu alebo zrakové halucinácie pri inak fyziologickom oftalmologickom náleze. Príčina všetkých týchto príznakov je komplexná. Bola preukázaná prítomnosť Lewyho patológie v centrálnych oblastiach zapojených do zrakových sympatikových a parasympatikových dráh uplatňujúcich sa v riadení pupilomotoriky (Braak et al.

2004, Jain et al. 2011, Hori et al. 2008). Rovnako je ďalej dokázané, že nedostatok dopamínu môže spôsobiť primárnu zrakovú dysfunkciu. Neurotransmisia v oblasti fovea centralis je čiastočne dopamínerná a histopatologickým vyšetrením neliečených pacientov s PCh bola dokázaná nižšia koncentrácia dopamínu v porovnaní s pacientami, ktorí liečení boli a ich hladina dopamínu dosahovala fyziologických hodnôt. Opisované zmeny môžu predstavovať jednu z príčin retinálnej dysfunkcie (Nguyen-Legros et al. 1988, Harnois et al. 1990, Devos et al. 2005).

1.3.4.6. Kardiovaskulárne poruchy

Ortostatická hypotenzia

Ortostatická hypotenzia predstavuje ďalší pomerne častý NMS PCh. Jej prevalencia sa pohybuje v rozpätí 30-60% pacientov s touto diagnózou (Goldstein et al. 2006). Ortostatická hypotenzia je zadefinovaná ako pokles systolického tlaku o ≥ 20 mmHg alebo diastolického tlaku o ≥ 10 mmHg v priebehu 3 minúty trvajúceho stoja pri porovnaní s hodnotami krvného tlaku nameraného vľahu. Vyskytuje sa spravidla v neskorších štádiách ochorenia a v súvislosti s užívaním dopamínernej medicíny. Nezriedka býva spojená aj s inými kardiovaskulárnymi abnormitami ako sú poruchy kontraktility srdca alebo variability frekvencie srdca už počas premotorickej fázy PCh (Goldstein et al. 2006). Vznik a rozvoj ortostatickej hypotenzie sa vysvetľuje nasledovne: strata sympatikových noradrenergických vlákien zásobujúcich srdce (sympatiková denervácia bola dokázaná scintigraficky aj histopatologicky a vyskytuje sa už vo včasných štádiách ochorenia (Fujishiro et al. 2008, Orimo et al. 2005)), ďalej extrakardiálna noradrenergická denervácia a znížená baroreflexná odpoveď. Postihnutím vyššie uvedených systémov nedochádza iba k rozvoju samotnej ortostatickej hypotenzie, ale aj postprandiálnej hypotenzie, nočnej hypertenzie a teda nezanedbateľného diurnálneho kolísania krvného tlaku. Príčinu predstavuje neurodegenerácia sympatikového nervového systému, ktorý sa zúčastňuje inervácie kardiovaskulárneho systému. Histologicky bolo preukázané zníženie

počtu neurónov s prítomnosťou Lewyho teliesok v sympatikových gangliách vrátane ganglion stellatum a v sympatikových nervových vláknach inervujúcich myokard a epikard (Orimo et al. 2008, Fujishiro et al. 2005).

Nočná hypertenzia

Zistilo sa, že až 88% pacientov s PCh nemá v noci fyziologický pokles krvného tlaku, ale naopak až v 63% pacientov je zaznamenaný vzostup tlaku krvi nad 125/80. K tomuto javu dochádza rovnako u pacientov s anamnézou aj bez anamnézy ortostatickej hypotenzie a to nezávisle na aditívnej koincidencii arteriálnej hypertenzie s antihypertenzívnou terapiou (Sommer et al. 2011).

Postprandiálna hypotenzia

Postprandiálna hypotenzia je zadefinovaná ako systolický pokles tlaku krvi o 20 mmHg alebo pokles systoly pod 90 mmHg z pôvodnej hodnoty 100 mmHg v priebehu 2 hodín po užití potravy. Je závislá od charakteru jedla, výraznejší pokles bol dokumentovaný po požití väčšieho množstva sacharidov a najčastejšie sa vyskytuje po raňajkách a obede (Luciano et al. 2010).

Kolísanie hodnôt krvného tlaku

U pacientov s PCh bolo zistené výrazné kolísanie hodnôt tlaku krvi a to až o 100 mmHg systolického tlaku. Pacienti s touto diagnózou pomerne často dosahujú hodnôt systoly až nad 200 mmHg, čo môže predstavovať významný rizikový faktor rozvoja chronického hypertonického poškodenia rôznych orgánov vrátane mozgu, ale aj vzniku náhlejšej cievnnej mozgovej príhody (Tsukamoto et al. 2013).

1.3.5. Depresia

Depresívna symptomatika predstavuje významný neuropsychiatrický symptóm PCh a stretávame sa s ňou až v 10-45% pacientov s touto diagnózou (Burn et al. 2002). Manifestuje sa pocitmi smútku, ľútosti, viny, výčitkami svedomia a nedostatkom sebeúcty. Depresia často predchádza samotnému rozvoju ochorenia a nie je tu žiadna korelácia so závažnosťou motorickej symptomatiky. Jedna štúdia zaznamenala, že v skupine depresívnych osôb dochádza štatisticky významne častejšie k vzniku a rozvoju PCh v porovnaní s napr. osteoartritídou alebo diabetes mellitus (Nilsson et al. 2001). Aj keď majú pacienti s PCh suicídálne myšlienky, tak prípady so siahnutím si na vlastný život sú zriedkavé okrem špecifickej podskupiny pacientov, ktorým bola dopamínerná terapia úplne vysadená alebo veľmi rýchlo redukovaná po začatí stimulácie nucleus subthalamicus (Myslobodsky et al. 2001, Funkiewiez et al. 2004). Z dôvodu prekrývania sa s časťou ostatných NMS ako aj preto, že základ depresívneho syndrómu tvorí anhedónia, nedostatok energie, znížená schopnosť koncentrácie a poruchy spánku, je niekedy depresia ťažšie odlišiteľná od samotnej PCh a preto aj často nedostatočne diagnostikovaná (Reichmann et al. 2009). Podkladom depresie je porucha serotonínerných, limbických noradrenergických a dopamínerných neurotransmitterových systémov (Remy et al. 2005). Dôkazom tejto hypotézy je vysoká responzibilita depresívnej symptomatiky na preparáty, ktoré zvyšujú noradrenergnú a serotonínernú transmisiiu. Locus coeruleus a nucleus raphe sú anatomické štruktúry a zároveň kmeňové monoamínerné systémy, ktoré využívajú tieto transmittery k svojej funkcii a sú považované za jednoznačný cieľ procesu neurodegenerácie (Jellinger et al. 1991, Richard et al. 2005).

1.3.6. Anxieta

Úzkostná symptomatika je veľmi bežná u pacientov s PCh a často sa prejavuje pred manifestáciou samotných motorických symptómov (Shiba et al. 2000,

Weisskopf et al. 2003). Môže sa manifestovať pod obrazom panických atakov, rôznorodých fóbií alebo aj ako generalizovaná úzkostná porucha. Jej prevalencia dosahuje 25-40% (Park et al. 2009) a je teda vyššia ako pri ostatných chronických humánných diagnózach. Patologicko-anatomický podklad úzkostnej symptomatiky zatiaľ nebol s určitosťou preukázaný.

1.4. Non-motorické príznaky pokročilého štádia Parkinsonovej choroby

Veľkú skupinu NMS predstavujú neuropsychiatrické problémy, ktoré sú charakteristické pre pokročilé štádium ochorenia. Pre rozsiahlu prevalenciu neuropsychiatrických príznakov môžeme PCh považovať aj za neuropsychiatrické ochorenie. Zaraďujeme sem apatiu, psychotické prejavy, poruchy kontroly impulzov a kognitívny deficit. Neuropsychiatrické príznaky predstavujú významnú príčinu invalidity a zníženej kvality života pre postihnutých pacientov a zároveň výrazné zvýšenie nárokov na ošetrovateľsko-opatrovateľskú starostlivosť (Löhle et al. 2009).

1.4.1. Neuropsychiatrické príznaky

1.4.1.1. Apatia

Apatia je všeobecne definovaná ako porucha motivácie a ako s NMS PCh s ňou prichádzame do styku pomerne často. Je pre ňu charakteristické zníženie pociťovania emócií, redukovanie životných aktivít a poznávania nového. Osoby s diagnózou PCh majú apatiu frekventnejšie v porovnaní s ostatnými chronickými ochoreniami, čo môže do určitej miery prejudikovať jej

neurodegeneratívny pôvod (Alvez et al. 2004). Apatia je špecifický symptóm, ktorý nachádzame pri PCh spoločne s depresívnou symptomatickou, ale rovnako často aj bez nej (Oguru 2010). Nezriedka sa apatia objavuje aj v súvislosti s úzkostnou symptomatikou, ale naopak sa zdá byť nezávislá na únave a zvýšenej spavosti (Sterkstein 1992, Pluck 2002). Recentne realizovaná štúdia preukázala určitú asociáciu apatie a únavy pri PCh s depresiou a dopamínernou depléciou v mezokortikolimbických štruktúrach ako aj s prerušením prefrontálnej osi kortex-bazálne gangliá. Z tohto dôvodu môže adekvátny manažment depresie a optimálna dopamínerná medikácia zlepšiť apatiu aj únavu pacientov s PCh (Skorvanek et al. 2015). Je potrebné dodať, že presný neuropatologický korelát apatie nie je doposiaľ známy.

1.4.1.2. Kognitívny deficit a demencia

Kognitívny deficit je jeden z najčastejších NMS v rámci PCh. Vyskytuje sa až v 80% prípadov ochorenia (Hely et al. 2008). Významne negatívne ovplyvňuje kvalitu života pacientov a súčasne zásadne zvyšuje fyzickú a psychickú záťaž ošetrovateľov ako aj ekonomické náklady súvisiace so starostlivosťou (Winter et al. 2011, Vossius et al. 2011, Fletcher et al. 2011). Kognitívna porucha pacientov sa pohybuje v klinickom kontinuu od nepatrnej deteriorácie exekutívnych funkcií s ľahkou kognitívnou poruchou až po významnú demenciu s brutálnym zhoršovaním výkonu vo všetkých oblastiach (aktivity denného života, správanie sa, kognícia a pamäť) (Sampaio et al. 2012). Časový interval medzi začiatkom PCh a vznikom a rozvojom kognitívnej poruchy pomerne výrazne kolíše. V niektorých prípadoch sú známky demencie pozorovateľné už po niekoľkých málo rokoch ochorenia, zatiaľ čo inokedy (aj keď výnimočne) nie je ani po dvadsiatich rokoch od stanovenia diagnózy PCh kognitívna deteriorácia prítomná (Aarsland et al. 2007). Pri PCh sa najčastejšie vyskytuje porucha epizodickej pamäti, zrakovo-priestorovej orientácie a verbálnej fluencie. Často sú taktiež prítomné poruchy exekutívnych funkcií a pozornosti (Bronnick et al. 2010). Patomorfologický korelát kognitívnej deteriorácie pri PCh je stále pomerne rozporuplný. Niektoré štúdie preukázali spojitosť medzi množstvom

Lewyho teliesok a demenciou (Hurtig et al. 2000, Aarsland et al. 2005). Podľa Braaka je patologickým korelátom demencie pri PCh rozšírenie sa Lewyho teliesok do limbických (II-IV. štádium - prechodné limbické) a kortikálnych (V-VI. štádium - difúzne neokortikálne) štruktúr (Braak et al. 2005). Rozporuplným sa javí byť koncept tzv. duálnej patológie u pacientov s PCh a demenciou, ktorý postuluje nevyhnutnú prítomnosť tzv. Alzheimerovskej patológie. Argumentačne nevysvetľuje manifestáciu pomerne významného kognitívneho deficitu u pacientov, ktorým nebola prítomnosť Alzheimerovskej patológie v mozgu post mortem potvrdená (Mayo et al. 2014).

1.4.1.3. Psychotické prejavy

Psychotické symptómy sú častou komplikáciou pokročilého štádia PCh a vyskytujú sa u viac ako 50% pacientov s touto diagnózou (Fernandez et al. 2008, Fenelon et al. 2000, Hely et al. 2005). Predstavujú jeden z najväčšmi invalidizujúcich NMS. Začínajú sa objavovať priemerne po 10 rokoch trvania ochorenia. V prípade ich skoršej manifestácie myslíme skôr na alternatívnu diagnózu ako je Alzheimerova demencia, demencia s Lewyho telieskami alebo iné koincidentné psychiatrické ochorenie (Fenelon et al. 2008). K príznakom s najväčším výskytom patria vizuálne halucinácie nasledované sluchovými halucináciami, ktoré môžu byť však aj známkou depresie. So zrakovými halucináciami sa stretávame vo viac ako 40% pacientov v pokročilom štádiu PCh (Aarsland et al. 2000, Papapetropoulos et al. 2005). Vo včasnom psychotickom štádiu bývajú prítomné najmä zrkové ilúzie, ktoré pacienti opisujú ako „nejasné obrazy v periférnom videní“. Rovnako často sa vyskytujú paranoidné bludy, ktorých obsahom býva podozrievanie z manželskej nevery či opustenia (Menšíková 2013). Potom, ako sa psychotické prejavy prvýkrát objavia, majú tieto tendenciu stať sa perzistentnými a postupne progredovať (Fernandez et al. 2005, Pollak et al. 2004, Factor et al. 2003). S progresiou psychotických prejavov začínajú byť zrkové fenomény viac formované (Goetz et al. 2006). Podstatným dôsledkom psychózy je, že býva spojená s demenciou, depresívnym syndrómom, skoršou mortalitou a väčšou záťažou pre

opatrovateľov a obyčajne nevyhnutnosťou umiestnenia pacienta v špecializovanom domove s dlhodobou a 24 hodinovou nepretržitou ošetrovateľskou starostlivosťou (Aarsland et al. 1999, Aarsland et al. 2000, Goetz et al. 1995). Zatiaľ nie je známy presný patofyziologický podklad rozvoja psychotických porúch. Známe sú ale rizikové faktory, ku ktorým patrí vyšší vek, závažnosť a trvanie ochorenia a prítomnosť kognitívneho deficitu (Weintraub et al. 2007). Predpokladá sa, že za rozvoj vizuálnych halucinácií je zodpovedný dolný temporálny lalok a pars reticularis substantiae nigrae. Dolný temporálny lalok je prirodzene zapojený do spracovávania zrakových podnetov súvisiacich s ľuďmi a objektmi, ktoré sú typickým obsahom halucinácií pacientov s PCh. Preukázalo sa, že lézie v mediálnej časti pars reticularis substantiae nigrae vedú k rozvoju dobre formovaných živých halucinácií podobných tým, s ktorými sa stretávame pri PCh. Z týchto dôvodov môžeme predpokladať, že dysfunkcia tejto štruktúry zohráva dôležitú úlohu v rozvoji vizuálnych halucinácií (Harding et al. 2002).

1.4.1.4. Poruchy kontroly impulzov

Poruchy kontroly impulzov (impulse control disorders, ICD) charakterizuje repetitívne nutkavé správanie sa, ktoré je motivované dosiahnutím pocitov potešenia či uspokojenia a neschopnosťou odolávať impulzom, ktoré sú pre jednotlivca alebo pre jeho okolie škodlivé. Vznikajú na podklade abnormálne fungujúceho systému odmeny a motivácie, v ktorom hrá dôležitú úlohu tzv. molekula šťastia - dopamín (Gescheidt et al. 2011). ICD sa väčšinou manifestujú až v pokročilejších štádiách ochorenia a priradujeme k nim patologické hráčstvo, nutkavé nakupovanie, hypersexualitu a nutkavé prejedanie sa. Ďalšími formami sú nutkavé správanie sa (punding) a nadmerné užívanie dopamínergnej medicíny označované ako dopamínový dysregulačný syndróm (Menšíková 2013). V posledných rokoch boli opísané aj ďalšie typy porúch ako kleptománia (Bonfanti et al. 2010) alebo impulzívne fajčenie (Bienfait et al. 2010). Tieto poruchy správania sa nepredstavujú problém iba pre samotného pacienta, ale aj pre jeho blízke okolie (rodinné ale aj iné). Sú často zamlčované a tajené, pretože

môžu byť sociálne neprijateľné, zahanbujúce alebo sú zdrojom finančnej tiesne. Pri riešení pacienta je potrebné po ich prítomnosti aktívne pátrať formou cielených otázok, pričom nato existujú prefabrikované dotazníky, ktoré pacient vyplní sám alebo v spolupráci s lekárom. Sami pacienti ich mnohokrát nevnímajú ako problémové a tak zostávajú skryté až pokiaľ na tieto neupozorní okolie (Voon et al. 2006). S rozvojom týchto porúch býva najčastejšie dávaná do súvislosti liečba dopamínovými agonistami (Voon et al. 2006, Weintraub et al. 2006), ale boli taktiež opísané v súvislosti s užívaním L-DOPA (Molina et al. 2000) a v súvislosti s hlbokou mozgovou stimuláciou nucleus subthalamicus (STN-DBS) (Smeding et al. 2007). Práve naopak výsledky niekoľkých retrospektívnych štúdií poukázali na zlepšenie porúch kontroly impulzov a dopamínového dysregulačného syndrómu po terapii STN-DBS (Ardouin et al. 2006, Witjas et al. 2005), čo bolo potvrdené aj následujúcimi prospektívnymi štúdiami (Lhommée et al. 2012, Eusebio et al. 2013). Na základe aj týchto faktov došlo k prehodnoteniu zaužívaného tvrdenia, že duševné a behaviorálne poruchy sú kontraindikáciou STN-DBS a v priebehu posledných 10 rokov sú navrhované ako potenciálne nová indikácia STN-DBS pri Parkinsonovej chorobe (Houeto et al. 2002, Bronstein et al. 2011). V minulosti zostávalo otvorenou otázkou, nakoľko ich k rozvoju dochádza iba na základe dopamínergnej terapie v spojení s individuálnou dispozíciou, alebo v ich genéze zohráva úlohu aj primárny patologický proces PCh (Voon et al. 2007). Výsledky multicentrickej epidemiologickej prierezovej štúdie zamerané na prítomnosť ICD u PCh realizovanej v severnej Amerike ukázali, že v skupine liečených pacientov s PCh je 25x vyššia pravdepodobnosť vzniku ICD ako v skupine pacientov s iným neurologickým ochorením (Weintraub et al. 2010). Výskyt ICD sa neodlišoval medzi skupinou neliečených parkinsonikov a zdravými kontrolami, čo naznačuje, že primárne PCh nie je príčinou vzniku ICD. Nateraz z toho vyplýva záver, že rozvoj týchto porúch je zrejme výsledkom interakcie predispozičných faktorov a dopamínergnej medikácie (Cilia et al. 2011). Z hľadiska neuropatoanatómie považujeme ventrálnu tegmentálnu oblasť a jej projekcie do ventrálneho striata, limbického a prefrontálneho kortexu, ďalej ventrálne a dorzálne striatum a súvisiace frontostriálne okruhy za štruktúry spojené s procesom rozvoja ICD (Everitt et al. 2006).

1.4.1.5. Dopamínový dysregulačný syndróm

Dopamínový dysregulačný syndróm (DDS) pacientov s PCh bol prvýkrát opísaný v roku 2000, kedy bol označený ako „hedonistická homeostatická dysregulácia“ (Giovannoni et al. 2000). DDS sa rozvíja u pacientov s dlhodobou anamnézou užívania dopamínergnej medikácie. Typickým znakom je nadužívanie dopamínergnej medikácie, na základe ktorej dochádza k rozvoju ťažkých dyskinéz a najrôznejších porúch správania sa. Môže byť prítomný nekľud, psychomotorická hyperaktivita, agresivita, hypománia, dysfória, anhedónia a podráždenosť pri redukcii dávok medikácie s následnou silnou až neovládateľnou túžbou po užití ďalšej dávky dopamínergika (Evans et al. 2010). Z ďalších porúch správania sa môže byť prítomný tzv. punding. Týmto termínom označujeme komplexné stereotypné správanie sa s intenzívnym nutkaním pre vykonávanie najrôznejších činností (napr. lepenie modelov zo zápaličiek, zbieranie rôznych predmetov) (Evans et al. 2004). Niekedy sa dáva do súvislosti s pundingom aj nebývalá kreativita týchto osôb v porovnaní s ostatnou populáciou. Prevalencia DDS sa odhaduje v rozmedzí 3,4-4,1% (Pezzella et al. 2005). K rizikovým faktorom jeho rozvoja patrí začiatok ochorenia v mladom veku, impulzivita a osobnostné rysy spojené s vyhľadávaním príjemných pocitov, anamnéza depresie, zneužívanie alkoholu a drog a porucha kontroly impulzov (Evans et al. 2005). Jedna z teórií vzniku DDS je tzv. motivačná senzitivácia, podľa ktorej ku kompulzívnemu užívaniu liekov dochádza na základe zmien v dopamínerných projekciách viazaných na ventrálne striatum a to konkrétne nucleus accumbens. Tieto abnormality v dopamínernom a GABA-ernom prenose vedú k senzitivácii a aktivácii systému odmeny viazaného na nucleus accumbens, ktoré sa označujú pojmom motivačná významnosť (Robinson et al. 2000). Presné neurodegeneratívne zmeny zodpovedné za túto dysfunkciu však neboli do súčasnosti detegované.

1.4.2. Iné non-motorické symptómy

1.4.2.1. Bolesť pri Parkinsonovej chorobe

S diagnózou PCh je často spojená krutá a nepoddajná bolesť, ktorú mnohí pacienti považujú za viac zaťažujúcu ako vlastné motorické postihnutie (Hanagasi et al. 2010). Stretávame sa s ňou až v 70-85% prípadoch tohto ochorenia. Bolesť výrazne ovplyvňuje kvalitu života pacientov, je veľmi často poddiagnostikovaná (minimálne čo sa týka jej intenzity a emocionálneho doprovodu) a z toho vyplýva, že aj mnohokrát nie adekvátne liečená (Beiske et al. 2009). Bolo jednoznačne preukázané, že pacienti s PCh, ktorí trpia týmto frekventovaným NMS sú viac depresívni a majú horšiu kvalitu života ako tí, ktorí sa s bolesťou pri diagnóze PCh nestretli (Valkovic et al. 2015). V priebehu ochorenia sa môžu vyskytovať rozličné typy bolesti postihujúce rôzne časti tela. Na základe toho je obtiažne stanoviť jej klasifikáciu a presné patofyziologické mechanizmy. Pacienti s PCh majú nezávisle na veku a trvaní ochorenia redukovaný počet voľných nervových zakončení (Nolano et al. 2008). Vo včasných štádiách ochorenia bol v súvislosti s neurodegeneratívnymi zmenami postihujúcimi miechu preukázaný aj úbytok neurónov v oblasti zadných rohov miechy (Braak et al. 2007), čo môže ovplyvňovať prenos bolestivých podnetov z periférie do zodpovedajúcich oblastí CNS. Prenos nociceptívnych informácií z miechy centripetálne môže byť ďalej modifikovaný v dôsledku neurodegeneratívneho postihnutia jadier mozgového kmeňa, ktoré sú súčasťou ascendentných aj descendentných dráh modulujúcich prenos a vnímanie bolesti (Brefel-Courbon et al. 2005). Už v 2. štádiu podľa Braakovho „stagingu“ bola preukázaná prítomnosť Lewyho teliesok v rostromediálnej oblongate zahŕňajúca nucleus raphe magnus, nucleus gigantocellularis a rovnako locus coeruleus, čo distribučne zodpovedá pre-motorickej fáze ochorenia, kedy sú neurodegeneratívnymi zmenami postihnuté bulbus olfactorius a dolná časť mozgového kmeňa (Gebhart et al. 2004). Proces degenerácie týchto štruktúr môže ovplyvniť vnímanie intenzity bolesti a môže viesť k zmenám vegetatívnych, emočných a kognitívne-vyhodnocovacích odpovedí pri spracovaní bolestivých vstupov (Scherder et al. 2005). Popri postihnutí extranigrálnych štruktúr sa na zmenách v spracovávaní bolestivých podnetov podieľa aj poškodenie samotného nigrostriatálneho systému a to

ovplyvnením laterálneho thalamu ako jedného z hlavných centier systému bolesti ako aj vplyvom dysfunkcie samotného striata. V dôsledku navodenej denervácie nigrostriatálneho systému, ktorá vedie k zvýšenej neuronálnej aktivite subthalamického jadra, vnútorného pallida a pars reticularis substantiae nigrae, dochádza k výraznej inhibícii v oblastiach laterálneho thalamu. Táto inhibícia má za následok zníženie schopnosti presnej lokalizácie bolesti, čo je podporené faktom, že mnoho pacientov s PCh nie je schopných lokalizovať bolestivé podnety (Scherder et al. 2005).

1.1.1.3. Únava

Únava pri PCh môže byť vyvolaná nasledujúcimi podstatnými príčinami: centrálnym dopamínerným deficitom v limbickej oblasti, sekundárne ostatnými NMS (napr. ospalosťou), nepriaznivými účinkami užíwanej farmakoterapie (špeciálne dopamínovými agonistami) a ďalšími komorbiditami (Park et al. 2009). Pacienti trpiaci únavou, ktorá je spôsobená jednou alebo viacerými uvedenými príčinami, zaznamenávajú výraznú únavnosť, nedostatok energie až vyčerpanosť aj v relatívnom somatickom a psychickom pokoji. Rovnako sa extrémne rýchlo unavia pri akejkoľvek aktivite (Chaudhuri et al. 2011). Postupne sa pacienti stávajú menej aktívnymi a znižuje sa kvalita ich života. Ľudia s non-fluktuujúcou PCh zažívajú väčšiu únavu a trpia horšou „health-related quality of life“ v porovnaní s pacientmi s diabetom či staršími jedincami (Larsen et al. 2000). Jedna klinická štúdia potvrdila, že závažnosť ochorenia pacientov s PCh je priamo spojená s príznakmi depresie. Rovnako je priamo ovplyvnená únavou (zvýšením hladiny všeobecnej únavy, fyzickej únavy, zníženou aktivitou a duševnou únavou), ale nie je napr. ovplyvnená zníženou motiváciou (van Dijk et al. 2013). V súčasnosti nám nie je známy neuropatologický korelát tohto symptómu.

1.5. Motorické prejavy úvodného štádia Parkinsonovej choroby

Charakteristické motorické symptómy PCh predstavuje nasledovná tetráda príznakov: tremor, bradykinéza, rigidita a narušenie posturálnych reflexov. K manifestácii týchto kardinálnych motorických symptómov však dochádza až po vyčerpaní 70-80% dopamínu v striate, čo je spôsobené zánikom asi 30-50% dopamínových neurónov v substantia nigra (Fearnley et al. 1991, Stoessl 2007) a z toho vyplýva, že označenie úvodné štádium PCh nie je úplne presné. Vo väčšine prípadov ochorenia sú na začiatku príznaky unilaterálne, v priebehu rokov dochádza k progresii choroby s postupným šírením typických prejavov aj kontralaterálne.

1.5.1. Tremor

Poprvýkrát popísal tremor u PCh James Parkinson v roku 1817 a doteraz je považovaný za jej charakteristický prejav. Postihuje približne 75% pacientov s touto diagnózou (Hughes et al. 1992). Ide o kľudový, prevažne končatinový tremor s frekvenciou 4-6 Hz lokalizovaný v distálnych častiach. Typický parkinsonský tremor pripomína počítanie mincí „pill-rolling“ (pohyb palca oproti ukazováku). Pre tremor u PCh je typické, že sa pri predpažení horných končatín objaví s niekoľkosekundovým oneskorením, preto býva označovaný aj ako reemergentný tremor (Menšíková 2013). Zvýrazňuje sa stresom, mentálnym úsilím, únavou, pohybom druhostrannej končety, k jeho akcentácii na horných končatinách dochádza aj pri chôdzi.

1.5.2. Bradykinéza

Bradykinéza alebo celkové spomalenie vôľových pohybov je ďalší typický znak PCh. V úvode ochorenia sa prejavuje spomalením pohybu, reakčného času a znížením rýchlosti vykonávania bežných denných aktivít (Giovannoni et al. 1999). Bradykinéza rovnako ako ďalšia parkinsonská symptomatika je závislá na emočnom rozpoložení

pacienta. Pri náhlom náraste emócií je prakticky imobilný pacient schopný vykonávať rôzne rýchle pohyby. Tento jav sa nazýva paradoxná kinéza a dokazuje, že motorické programy sú u tohto ochorenia neporušené, ale pacient má problém s ich utilizáciou bez vonkajšieho stimulu (Oguro et al. 2009). Bradykinéza sa manifestuje monotónnym a hypofónnym rečovým prejavom, chudobnou mimikou nekorešpondujúcou s emočným stavom pacienta, zvýšením slinením z dôvodu neschopnosti sliny prehĺtať, jednostranným zhoršením jemnej motoriky, znížením amplitúdy písma a synkinéz horných končatín pri chôdzi.

1.5.3. Rigidita

Rigidita je patologicky zvýšený svalový tonus prítomný počas aktívneho i pasívneho pohybu v celom priebehu. Obvykle sprevádza bradykinézu, ale oba príznaky nemusia byť vyjadrené rovnako intenzívne. Nachádzame ju na proximálnych aj distálnych častiach končatín a rovnako postihuje aj axiálne svalstvo. Spôsobuje flexčné držanie šije, trupu a končatín. Pacienti ju pociťujú ako dyskomfort a nezriedkavo je doprevádzaná bolesťou, čo býva častou príčinou diagnostických omylov (Menšíková 2013). Rigidita ustupuje v spánku.

1.5.4. Posturálna instabilita

Rozvoj posturálnej instability je charakteristický pre neskoršiu fázu ochorenia a je spôsobený absenciou posturálnej reaktivity. Je najčastejšou príčinou pádov a významne prispieva k riziku zranení (Williams et al. 2006).

1.6. Farmakoterapia Parkinsonovej choroby

Ako veľmi efektívna liečba PCh je preukázaná náhrada chýbajúceho dopamínu jeho prekurzorom - levodopou (L-DOPA). Na rozdiel od dopamínu je L-DOPA aktívne transportovaná cez črevnú stenu (vstrebáva sa v duodene a hlavne v jejunu) a bez problémov prestupuje hematoencefalickou bariérou. L-DOPA je relatívne fragilná molekula a na periférii aj v centrálnom nervovom systéme je pomerne rýchlo metabolizovaná viacerými enzýmami. Nezmetabolizovaný objem L-DOPA sa pomocou hematogénneho a extracelulárneho transportu dostáva k bunkám striata, kde je táto L-DOPA metabolizovaná na dopamín a pôsobí na dopamínerných receptoroch (všetkých tried ale hlavne D2) ako náhrada za dopamín endogénny (Kanovsky et al. 2010). Napriek zlepšovaniu medikamentózneho ovplyvnenia klinických prejavov a objavu nových liečebných postupov ostáva L-DOPA vzhľadom na jej veľmi uspojivý účinok, dobrú toleranciu u pacientov a nízke ekonomické náklady zlatým štandardom u pacientov s PCh a to aj v pokročilom štádiu (Hauser et al. 2009, Olanow et al. 2004). V tomto štádiu ochorenia užívajú v nejakej forme L-DOPA prakticky všetci pacienti, ktorí sú liečení pre PCh. Liečba L-DOPA je vnímaná vo všetkých odporučeniach ako veľmi efektívna a dostatočne bezpečná. Okrem intoxikácie pri predávkovaní, ktorá sa väčšinou manifestuje psychiatrickou symptomatikou, je za jediný závažnejší nežiadúci účinok považovaná ortostatická hypotenzia (Kanovsky et al. 2010).

V terapii kombinujeme L-DOPA s agonistami dopamínu (rotigotín, ropinirol, pramipexol), s inhibítormi katechol-O-metyltransferázy (COMT) (tolkapon, entakapon) alebo s inhibítormi monoaminoxidázy-B (MAO-B) (rasagilín) (LeWitt et al. 2015, Cibulcik et al. 2016, Kanovsky et al. 2010).

Spomínané non-motorické komplikácie prejavujúce sa širokou paletou kognitívnych, behaviorálnych a autonómnych porúch sú komplexnou súčasťou pokročilého štádia PCh a predstavujú závažný terapeutický problém. Halucinácie a bludy dobre reagujú na atypické neuroleptiká. V liečbe depresie sú odporúčané takmer výhradne preparáty zo skupiny SSRI, pretože možnosť kolízie s ostatnými terapeutikami je u nich najnižšia. Svoju nezastupiteľnú úlohu tu má aj psychoterapia. V liečbe demencie bola preukázaná dobrá efektivita a bezpečnosť rivastigmínu a donepezilu (Kanovsky et al. 2010).

Z vegetatívnych porúch je najčastejšie nutné riešiť hyperhidrózu, ortostatickú hypotenziu, hypersaliváciu a obstipáciu. Hyperhidrózu a ortostatickú hypotenziu je možné ovplyvniť optimalizáciou dopamínergnej terapie, hyperhidróza však výraznejšie nereaguje na žiadnu terapiu. Ortostáza sa zhoršuje zvyšovaním dávky dopamínergnej medicíny a pacientov je nutné na túto skutočnosť upozorniť. Pri hypersalivácii môžeme s parciálnym efektom nasadiť anticholinergnú terapiu, ďalej bol preukázaný dobrý efekt lokálnej aplikácie botulotoxínu A do glandula parotis. Obstipácia je obtiažne ovplyvniteľná, lebo je spôsobená vegetatívnou denerváciou a na bežné laxatíva nereaguje uspokojivo (Kanovsky et al. 2010).

1.7. Motorické prejavy pokročilého štádia Parkinsonovej choroby

Postupom času dochádza k prirodzenej progresii ochorenia a vyvíjajú sa neskoré komplikácie terapie - motorické a non-motorické fluktuácie a poliekové dyskinézy. Systematická terapia L-DOPA pomocou štandardných preparátov stimuluje dopamínergné receptory tzv. pulzatílnym spôsobom. To je príčinou situácie, kedy po niekoľkoročnej liečbe dochádza k habituácii efektu L-DOPA a k prestavbe a dokonca zániku dopamínergných receptorov v dôsledku dlhodobej nefyziologickej stimulácie. Stráca sa dlhodobý uspokojivý efekt levodopy, ktorý pretrváva niekoľko hodín a dávkovanie liekov je nutné skrátiť na 3 hodiny a dokonca aj menej (wearing-off fenomén). Na kolísajúcom efekte levodopy sa spolupodieľa aj spomalené vyprázdňovanie žalúdka a kompetícia s potravou prijatými aminokyselinami. Najťažšie ovplyvniteľné sú fluktuácie hybnosti typu „on-off“ kedy dochádza k plynulému prechodu od primeraného stavu hybnosti do akinézie a tremoru bez zjavnej asociácie s podávanou medicínou. Prevalencia poliekových dyskinéz je až 90% pacientov s PCh po 15 rokoch priebehu ochorenia. Dyskinézy majú najčastejšie choreoatetoidný alebo dystonický ráz a sú spôsobené aj zmenami dopamínových receptorov v teréne dopamínergnej denervácie. Dyskinézy sú považované za najviac obťažujúce komplikácie ochorenia a ich minimalizácia je jedným z hlavných liečebných cieľov pokročilých štádií PCh.

1.8. Terapia pokročilých štádií Parkinsonovej choroby

Pokročilá PCh je asociovaná s množstvom motorických a non-motorických komplikácií, ktoré vyplývajú z progresie ochorenia samotného a dlhodobého nefyziologického užívania dopamínergnej medikácie. Cieľom je zabezpečiť pacientom kontinuálnu dopaminergnú stimuláciu, ktorú štandardná farmakologická liečba PCh už nie je schopná garantovať. Voľbou sú nové liečebné postupy: subkutánna terapia apomorfínovou pumpou, liečba intestinálnym gélom levodopa/karbidopa a hlboká mozgová stimulácia. Nevyhnutný je dôsledný výber kandidátov a zváženie možných rizikových faktorov a relatívnych kontraindikácií.

1.8.1. Subkutánna terapia apomorfínou pumpou

Apomorfín predstavuje efektívnu symptomatickú liečbu pokročilých štádií PCh. Patrí medzi najstaršie látky využívané v medicíne a prvotne našiel svoje využitie v liečbe psychiatrických ochorení (Gmitterová et al. 2017). Jeho použitie v liečbe je limitované nepriaznivým farmakodynamickým profilom a viacerými sprievodnými nežiadúcimi účinkami (Hagell et al. 2008). Podáva sa pomocou kontinuálnej subkutánnej aplikácie za použitia jednoducho ovládateľnej pumpy dodávajúcej liečbu z napojeného rezervoáru cestou tenkého katétra, ktorý je prostredníctvom tenkej ihly fixovaný v podkoží. Viaceré štúdie preukázali, že liečba apomorfínovou pumpou je spojená s redukciou trvania „off“ stavov o 50-85% ako aj trvania dyskinéz (Odin et al. 2015, Pietz et al. 1998, Borgemeester et al. 2016, Antonini et al. 2011, Katzenschlager et al. 2005, Kanovsky et al. 2002).

1.8.2. Liečba intestinálnym gélom levodopa/karbidopa

Intravenózna a intraduodenálna forma podávania vodného roztoku L-DOPY bola prvýkrát vyvinutá vo Švédsku v prvej polovici 90. rokov 20. storočia a neskôr vytvorila cestu k tvorbe vysokoncentrovaného gélu (Shoulson et al. 1975, Kurlan et al. 1986, Bredberg et al. 1993). Pri liečbe levodopa/karbidopa intestinálnym gélom je

cestou perkutánnej endoskopickej gastrojejunostómie gél frakciované podávaný priamo do tenkého čreva pomocou prenosnej pumpy. Tento spôsob liečby obchádza žalúdočnú pasáž a zároveň kontinuálnym dávkovaním redukuje plazmatickú fluktuáciu hladiny L-DOPA v priebehu podávania v porovnaní s orálnymi formami (Nyholm et al 2003, 2013). Mnoho štúdií potvrdzuje efektivitu tejto liečby na zvládnutie motorických fluktuácií a zlepšenie kvality života.

1.8.3. Hlboká mozgová stimulácia

Chirurgická liečba PCh bola opísaná už v roku 1940 a sústredila sa na liečbu farmakorezistentných extrapyramídových ochorení pomocou ablačných výkonov v oblasti thalamu a globus pallidus (pars interna). Zavedením levodopy do terapie pacientov s PCh však stereotaktická chirurgia ustúpila na niekoľko desaťročí do úzadia až do 90. rokov 20. storočí, kedy sa opäť stáva populárnou. Ablčné výkony boli v neskorých 90. rokoch rýchlo nahradené hlbokou mozgovou stimuláciou (deep brain stimulation - DBS) najmä pre široké spektrum nežiadúcich účinkov vyúsťujúcich z bilaterálnych lézií rovnako ako z ireverzibilných dôsledkov pri nesprávnej lokalizácii intervencie alebo pri poškodení neželaných oblastí mozgu v blízkosti cieľovej štruktúry (Bronstein et al. 2011). Predpokladalo sa, že vysokofrekvenčná stimulácia jadier bazálnych ganglií má zrovnateľný efekt ako lézia danej oblasti. Na rozdiel od ablácie tkaniva je DBS modifikovateľná - stimulačné parametre sú korigovateľné a možno ich kedykoľvek zmeniť alebo neurostimuláciu vypnúť. V prípade neuspokojivého efektu môže byť stimulačná elektróda posunutá alebo úplne odstránená.

DBS je neuromodulačná metóda, pri ktorej sú do hlbokých oblastí mozgu vložené stimulačné elektródy. Tieto elektródy sú napojené následne na neurostimulátor uložený v podkoží v subklavikulárnej alebo abdominálnej oblasti. V roku 1987 bola zavedená hlboká mozgová vysokofrekvenčná stimulácia thalamu k liečbe tremoru a neskôr v roku 1993 bola aplikovaná na subthalamické jadro (subthalamic nucleus - STN) k liečbe pokročilej PCh. Subthalamické jadro sa čoskoro stalo najčastejšie

používaným cieľom pre umiestnenie elektród hlbokoj mozgovej stimulácie (Benabid et al. 2005).

Rýchly vývoj v nasledujúcich rokoch vyústil do toho, že je STN-DBS považovaná za štandardnú terapeutickú metódu pokročilých štádií PCh. Presný mechanizmus účinku STN-DBS zatiaľ nie je presne známy, uvažuje sa o kombinácii inhibičného a excitačného účinku vysokofrekvenčnej stimulácie na neuróny a dráhy v mozgu. Okrem vyššie spomínaného subthalamického jadra existuje niekoľko ďalších cieľov stimulácie: vnútorné palidum, ktoré dokáže efektívne potlačiť dystonické prejavy a dyskinézy a ventrálne intermediálne jadro thalamu, ktoré dominantne ovplyvňuje tremor. Medzi novšie ciele radíme pedunkulopontinné jadro. Do stredobodu záujmu sa v posledných rokoch dostávajú nové stimulačné technológie a ciele implantácie za účelom rozšírenia klinického použitia a zlepšenia efektivity DBS. Mnohé uverejnené práce dokumentujú bezpečnosť a efektivitu neuromodulácie u širokého spektra ochorení, ako napr. u epilepsie (Gooneratne et al. 2016), alebo refrakterných behaviorálnych porúch a depresie (Schrock et al. 2015, Accolla et al. 2016).

1.8.3.1. Hlboká mozgová stimulácia subthalamického jadra

STN-DBS zabezpečuje pacientom konštantnejší a viac predvídateľný benefit v porovnaní s izolovanou farmakologickou terapiou. Preukázateľne zlepšuje motorické fluktuácie, dyskinézy, bradykinézu, akinézu a tremor a rovnako znižuje požiadavky pacienta na dopamínernú terapiu (Faggiani et al. 2016). Mnohé štúdie dokumentovali signifikantné zlepšenie motorických symptómov a celkovej kvality života u pacientov s Parkinsonovou chorobou po STN-DBS (Timmermann et al. 2015).

STN-DBS bývala najčastejšie realizovaná 10-15 rokov od prvých príznakov ochorenia, ale v súčasnosti sa kladie dôraz na jej indikáciu a realizáciu vo včasnej fáze ochorenia, nakoľko bolo preukázané, že títo pacienti môžu z terapie výrazne profitovať. Ideálni kandidáti na zavedenie systému DBS sú pacienti s dobrým efektom L-DOPA, u ktorých je však stav komplikovaný motorickými fluktuáciami a dyskinézami alebo ich obmedzuje farmakorezistentný tremor. Naopak za nevhodných

kandidátov sú považovaní pacienti s poruchami chôdze, výraznou posturálnou instabilitou a kognitívnou deterioráciou. Implantácia systému DBS sa väčšinou realizuje bilaterálne. Štúdie preukazujú, že STN-DBS spolu s farmakologickou terapiou dosahuje výrazne lepších výsledkov než samotné použitie medikamentov a množstvo antiparkinsonskej medikácie je možné aj zásadne redukovať. Znižujú sa najmä požiadavky na L-DOPA, čo má za následok zníženie nežiadúcich účinkov vyplývajúcich z kolísania jej hladiny v striate. Indikačný proces pred STN-DBS zahŕňa MR vyšetrenie mozgu k vylúčeniu štrukturálnej lézie centrálného nervového systému, psychologické eventuálne aj psychiatrické vyšetrenie k verifikácii prípadného kognitívneho deficitu, floridnej depresie či psychózy. Pre samotnú implantáciu sú používané rámové stereotaktické systémy alebo metóda bezrámovej stereotaxie, ktorú zo skúseností považujeme za rýchlejšiu a pre pacienta komfortnejšiu. Operácia je uskutočňovaná v dvoch etapách v jeden deň, v prvej časti sú u pacienta v lokálnej anestézii implantované DBS elektródy, v druhej fáze je v celkovej anestézii subkutánne do subklavikulárnej krajiny implantovaný generátor impulzov.

1.8.3.1.1. Komplikácie STN-DBS

Medzi chirurgické komplikácie výkonu patrí intracerebrálna hemorágia (menej než 2 % vo väčšine centier) a infekcia hardvéru (okolo 4 % prípadov). K infekcii dochádza najmä v oblasti neurostimulátoru uloženom v podkľúčnej oblasti, k infekcii samotných elektród dochádza menej často. Riziko predstavuje predovšetkým neuspokojivo kontrolovaný diabetes a časté infekcie v oblasti hrudníka.

Z dlhodobých komplikácií vo veľkej retrospektívnej štúdii z roku 2017 bolo u 23,1% pacientov s PCh po stimulácii STN-DBS zaznamenané ireverzibilné zhoršenie reči a chôdze, depresia, nárast hmotnosti, kognitívna deteriorácia a močová inkontinencia (Buhmann et al. 2017).

Pre-motorické a non-motorické príznaky Parkinsonovej choroby – taxonómia, klinická manifestácia a neuropatologické koreláty

Pre-motor and Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease – Taxonomy, Clinical Manifestation and Neuropathological Correlates

Súhrn

Parkinsonova choroba (PCh) je multisystémové degeneratívne ochorenie asociované s typickou alfa-synukleínopatiou Lewyho typu, ktoré sa klinicky manifestuje okrem klasickej motorickej symptomatiky celým radom ďalších príznakov nazývaných non-motorické (Non-Motor Symptoms; NMS). Recentne sa uvádza, že NMS sa vyskytujú až u 100 % pacientov s PCh. NMS determinujú stupeň neurologického postihnutia ako aj kvalitu života pacientov často omnoho viac ako príznaky motorické. NMS môžu dokonca predbiehať vznik klasického klinického obrazu PCh o niekoľko desiatok rokov a v tomto prípade ich označujeme ako pre-motorické príznaky. Ďalšie NMS sa objavujú až v neskoršom štádiu ochorenia a zapadajú do klinického obrazu pokročilej PCh. NMS PCh sú podmienené poškodením centrálnych a/alebo periférnych extranigrálnych štruktúr neurodegeneratívnym procesom s prítomnosťou Lewyho teliesok. Napriek tomu, že v poslednej dekáde bol realizovaný celý rad pomerne rozsiahlych klinicko-patologických a zobrazovacích štúdií, nie je doteraz patomechanizmus viacerých NMS uspokojivo vysvetlený.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a multiple-system neurodegenerative disorder associated with typical alpha-synucleinopathy of Lewy type. It manifests clinically not only with the typical motor symptoms but also with the so-called non-motor symptoms (NMS). Recent data indicate that the non-motor symptoms occur in up to 100% of patients suffering from PD, they frequently determine the degree of disability and quality of life of patients much more than the motor symptoms. Since non-motor symptoms may even precede development of the "motor" disease by several decades, the term "pre-motor symptoms" has recently emerged. Non-motor symptoms also occur in late stages of the disease and form an integral part of the "advanced" PD clinical picture. NMS in PD are caused by impairment of central as well as peripheral extranigral structures by the Lewy's neurodegenerative process. Despite the increasing number of clinical-pathological and imaging studies published over the last decade, precise pathological and pathophysiological mechanisms of a number of these symptoms remain unclear.

Táto práca bola podporovaná grantami: IGA MZ CR NT-14407, IGA-LF-2015-013, AZV MZ CR 15-32715A a the Institutional Support MZ CR, RVO FNOL-2015.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

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

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

S. Kurčová¹, K. Menšíková²,
M. Kaiserová¹, E. Kurča²,
L. Tučková³, P. Kaňovský¹

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

² Neurologická klinika JLF a UN Martin, Slovenská republika

³ Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc



MUDr. Sandra Kurčová
Neurologická klinika
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: sandrakurcova@gmail.com

Prijaté k recenzii: 1. 10. 2015
Prijaté do tlače: 21. 12. 2015

Klíčové slová

Parkinsonova choroba – non-motorické symptómy – Lewyho telieska – neurodegenerácia – alfa-synukleínopatia

Key words

Parkinson's disease – non-motor symptoms – Lewy bodies – neurodegeneration – alpha-synucleinopathy

<http://dx.doi.org/10.14735/amcinn2016255>

Úvod

Parkinsonova choroba (PCh) je chronické, progresívne ochorenie nervovej sústavy, ktoré sa prejavuje typickým extrapyramidovým hypokineticke-rigidným syndrómom. Jeho základnú charakteristiku predstavuje tetráda hlavných príznakov – bradykinézia, rigidita, tremor a posturálna instabilita. Už James Parkinson však uviedol skutočnosť, že klasické motorické príznaky PCh sú sprevádzané celým radom ďalších symptómov (napr. poruchy spánku, obštipácia, poruchy defekácie, sialorhoe alebo močové dysfunkcie), ktoré dnes označujeme ako non-motorické [1].

Recentne sa uvádza, že non-motorické symptómy (Non-Motor Symptoms; NMS) sa vyskytujú až u 100 % pacientov s PCh [2]. NMS determinujú stupeň neurologického poškodenia a kvalitu života pacientov často omnoho viac ako príznaky motorické, a preto je potrebné na

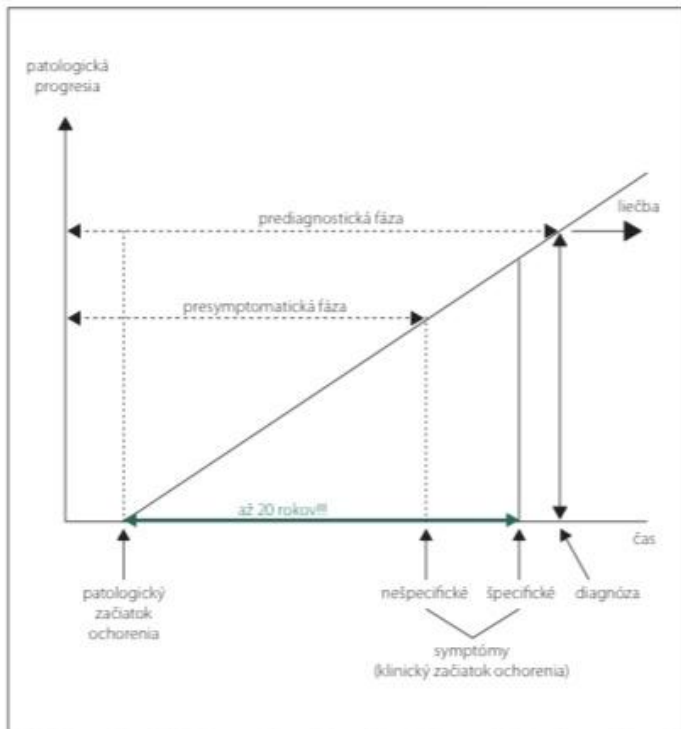
tieto myslieť a v prípade potreby ich adekvátne liečiť. Špeciálne je potrebné myslieť na tie NMS, ktoré môžu mať výrazný vplyv na život pacienta, ale nemusia byť bezpodmienečne zistiteľné počas štandardného neurologického vyšetrenia [3]. Devastujúci vplyv NMS na kvalitu života (Health-Related Quality of Life; HRQoL) bol opakovane demonštrovaný mnohými rozsiahlymi štúdiami uskutočnenými v zahraničí a rovnako aj u nás [4–6]. Napriek tomu zostávajú v klinickej praxi NMS frekventne nerozpoznané z dôvodu, že ich pacienti spontánne nezmiňujú a zdravotnícky personál po nich cielene nepátra [7,8].

NMS sa môžu manifestovať v ktorejkoľvek fáze ochorenia a okrem deficitu dopamínu sa na ich vzniku podieľajú dysfunkcie noradrenergického, serotonínového a cholinergného systému. Tieto NMS môžu dokonca predbehať vlastný vznik a rozvoj klasického obrazu PCh až o niekoľko desiatok rokov. V týchto prípadoch označujeme predmetné NMS ako pre-motorické (graf 1). Ďalšie NMS sa objavujú až v neskoršom štádiu ochorenia a zapadajú do klinického obrazu pokročilej PCh.

Recentná štúdia u pacientov s pokročilou PCh preukázala fluktuáciu niektorých NMS (okrem dysfágie, nadmerného potenia a močovej urgencie) spolu s motorickou fluktuáciou a na ich častejší výskyt a väčšiu závažnosť v „off“ fáze v porovnaní s „on“ [9]. Prevalencia týchto non-motorických fluktuácií sa podľa predchádzajúcich štúdií pohybuje v širokom rozpätí od 17 % [10] až do 100 % [11] pacientov s motorickými fluktuáciami. Multicentrická štúdia realizovaná v Japonsku zaznamenala, že pacienti so psychiatrickými a senzorickými symptómami vykazujú vyššiu frekvenciu s levodopou spojených fluktuácií. Tieto sú teda pravdepodobne reakciou na aplikovanú dopamínernú medikáciu. Zlepšená identifikácia na levodope závislých non-motorických fluktuácií môže viesť k modifikácii terapie s cieľom zmierniť prejavy týchto NMS [12].

V posledných rokoch bolo poukázané aj na určité rozdiely v manifestácii NMS medzi obidvoma pohlaviami. Jedna štúdia zaznamenala, že v porovnaní so zdravými jedincami sú vybrané NMS typicky prítomné v pre-motorickom alebo včasnom štádiu PCh viac frekventne v skupine mužov ako žien. V skupine zatiaľ neliečených pacientov s PCh inklinovali muži viac k sexuálnym dysfunkciám a k problémom s vnímaním chuti a čuchu v porovnaní so ženským pohlavím [13].

NMS PCh sú spôsobené poškodením centrálnych a/alebo periférnych extranigrálnych štruktúr. Najpravdepodobnejšou príčinou tejto multisystémovej lézie je neurodegeneratívny proces charakterizovaný patologickými zmenami označovanými súhrnne ako „alfa-synukleínopatia“ alebo „Lewyho patológia“. Túto mikroskopicky charakterizuje prítomnosť Lewyho teliesok obsahujúcich alfa-synukleín a dystrofických neuritov Lewyho typu v parenchýme mozgového kmeňa a mozgového kortexu (obr. 1–3). Alfa-synukleín patrí do malej skupiny celulárnych transportných proteínov s rozvinutým refazcom. Za určitých okolností vytvára tzv. „misfolded“ patologické oligomérne štruktúry a nerozpustné fibrily, pričom presný mechanizmus tejto transformácie ale doposiaľ nie je známy. Rovnako nie je objasnená funkcia Lewyho teliesok v celom procese, ale predpokladá sa úzky súvis s celulárnym transportom [14,15].



Graf 1. Rozvoj špecifických symptómov PCh môže niekedy trvať až 20 rokov, avšak rad non-motorických príznakov sa môže objaviť už mnoho rokov pred rozvojom motorickej symptomatiky.

Prevzaté z [182].

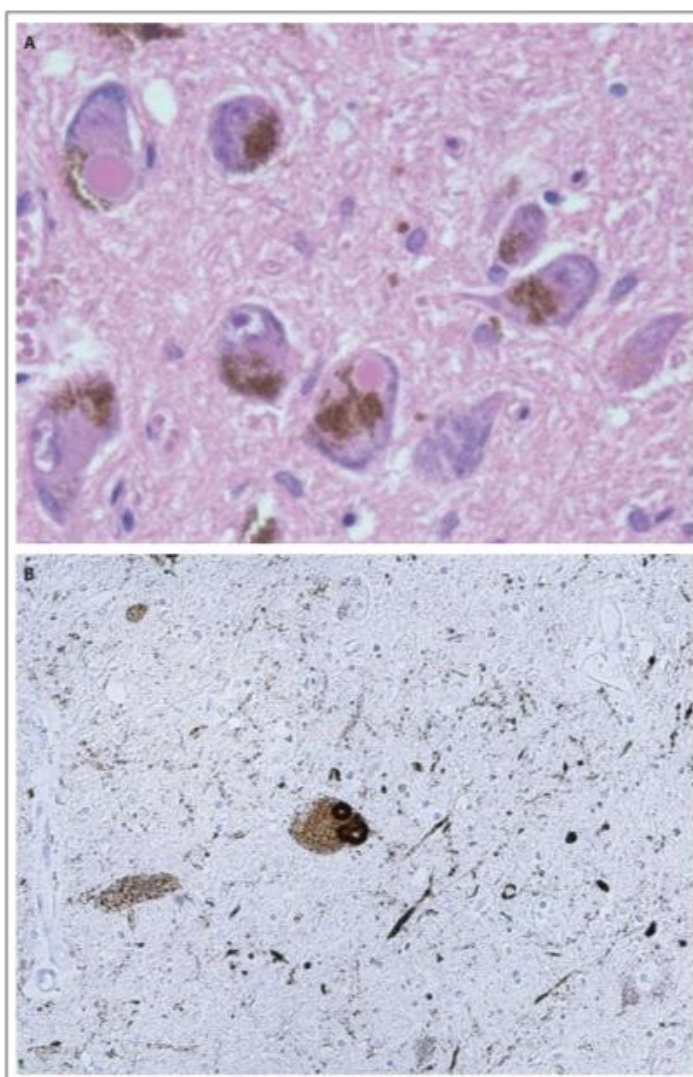
Dalej je potrebné uviesť, že v posledných rokoch sa rozvíja koncept vzťahu medzi neurodegeneratívnymi líkvorologickými markermi (tau proteín, beta-amyloid a index tau proteín/beta-amyloid) a jednotlivými klinickými subtypmi PCh, ktorý sa v doteraz vykonaných pilotných štúdiách javí byť perspektívnym. V budúcnosti môže byť prínosom k lepšiemu poznaniu patogenézy PCh a následnému zlepšeniu patogeneticky orientovanej terapie a prognózy pacientov [16].

Braak et al ako prví upozornili už na včasné extranigrálne poškodenie a na základe rozsiahlej histopatologickej štúdie vytvorili „staging“ neurodegeneratívnych procesov pri PCh (obr. 4) [17]. Neurodegeneratívne zmeny začínajú v prednom čuchovom jadre, v zadnom motorickom jadre nervus vagus, v locus coeruleus a v nucleus raphe (1. a 2. štádium) a podmieňujú vznik a rozvoj hyposmie, porúch správania sa v REM spánku a nadmernú dennú spavosť, ktoré predstavujú prvé pre-motorické príznaky PCh. Následne dochádza k neurodegeneratívnemu postihnutiu substantia nigra a k rozvoju typickej motorickej symptomatiky PCh (3. a 4. štádium). Príčinou kognitívnej deteriorácie pri PCh je podľa Braaka et al rozšírenie neurodegeneratívnych procesov do mozgového kortexu (5. a 6. štádium). Okrem Braakovho stagingu je v patológii používaný aj McKeithov staging, ktorý skóruje závažnosť a hlavne regionálnu distribúciu prítomnej Lewyho patológie [18].

NMS doteraz úspešne vzdorovali systematickej klasifikácii a až v roku 2015 sa objavil prvý návrh londýnskej skupiny vychádzajúci z Jellingerovho konceptu troch spôsobov šírenia Lewyho patológie. Autori prichádzajú s termínom „non-motorického fenotypu“. Tento má tri základné typy: kmeňový, limbický a kortikálny. Každý z nich obsahuje ďalšie „podfenotypy“ zaradené podľa dominantného NMS. Kmeňový fenotyp obsahuje „podfenotypy“ s poruchou spánku a autonómne dysfunkcie, limbický „podfenotyp“ s depresiou, únavou, bolesťou a stratou hmotnosti a kortikálny „podfenotyp“ s kognitívnou dysfunkciou. Táto klasifikácia je podľa nás trochu ťažkopádna a komplikovaná. Predpokladáme, že budúca denná prax otestuje jej životaschopnosť [19].

Pre-motorické príznaky úvodného štádia Parkinsonovej choroby Hyposmia

Hyposmia alebo zníženie čuchu predstavuje jeden z najčastejších pre-motorických

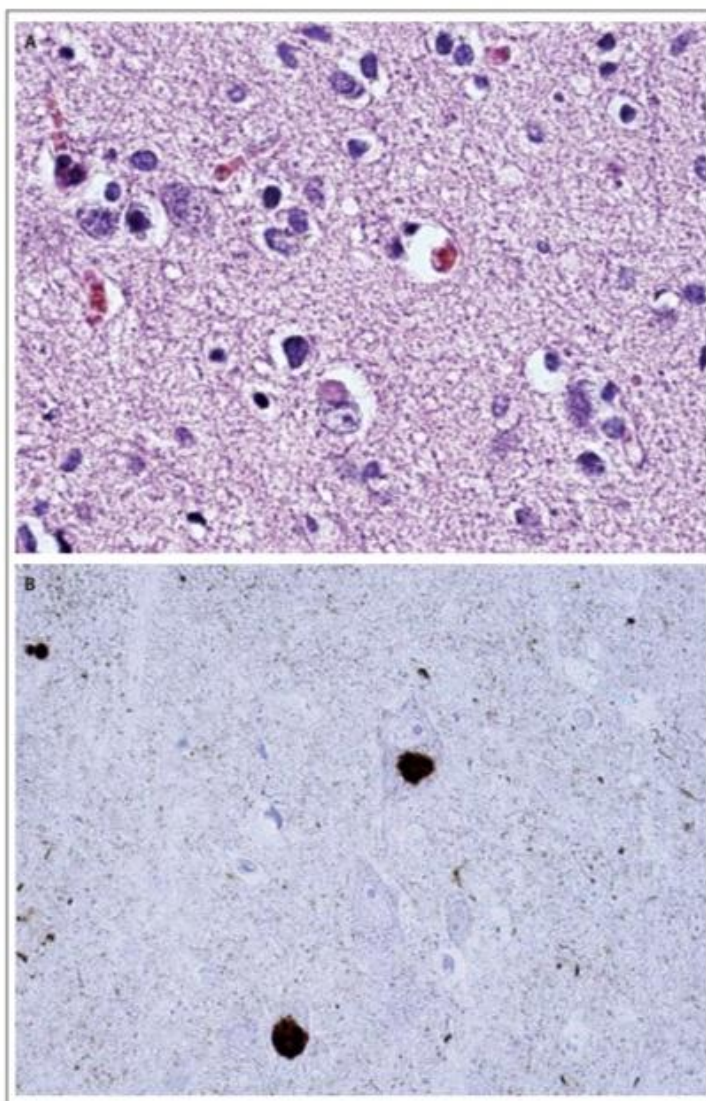


Obr. 1. Klasické Lewyho teleská v substantia nigra v rutinnom farbení hematoxylinom-eosinom (A) a imunohistochemickom farbení alfa-synukleínom (B).

Fig. 1. Typical Lewy bodies in the substantia nigra under routine hematoxylin and eosin staining (A) and immunohistochemical staining with alpha-synuclein (B).

príznakov PCh. Je spôsobená neurodegeneratívnym procesom s Lewyho teleskami, ktorý postihuje bulbus olfactorius, súvisiace oblasti mozgu, ako je amygdala a perirhinálny kortex [20]. Bolo preukázané, že tieto zmeny, manifestujúce sa poruchou čuchu, môžu predbehať vznik a rozvoj samotnej PCh aj o štyri až šesť rokov [21].

Hyposmiu môžeme reálne považovať za jeden z najcitlivejších markerov v diagnostike včasného štádia tohto ochorenia. Vyskytuje sa až u 90 % pacientov [22] a má význam v diferenciálnej diagnostike medzi PCh a atypickými parkinsonskými syndrómami alebo vaskulárnym parkinsonizmom, pri ktorých je postihnutie čuchu zriedkavé [23,24].



Obr. 2. Lewyho telieska vo frontálnom kortexe v rutinnom farbení hematoxylinom-eosinom (A) a imunohistochemickom farbení alfa-synukleinom (B).

Fig. 2. Lewy bodies in the frontal cortex under routine hematoxylin and eosin staining (A) and immunohistochemical staining with alpha-synuclein (B).

Rovnako môže byť hyposmia užitočná pri odlíšení trasy pri PCh od esenciálneho trasy v čase, kedy ešte ďalšia parkinsonská motorická symptomatika nie je vyjadrená [25]. Úplne recentná štúdia PARS (Parkinson Associate Risk Syndrome) ukázala, že hyposmia spolu so špecifickou exekutívnou dysfunkciou môže byť markerom neskoršieho

vzniku PCh u doposiaľ zdravých jedincov vo veku vyššom ako 50 rokov [26]. V posledných rokoch sa tiež rozvíja idea morologickej verifikácie PCh u žijúcich pacientov, a to napr. aj biopsiou bulbus olfactorius. Bolo preukázané, že prítomnosť alfa-synukleinopatie Lewyho typu v bulbus olfactorius má väčšiu ako 90% senzitivitu a špecifitu pre neuro-

patologicky potvrdenú PCh alebo DLB a jej závažnosť koreluje so závažnosťou synukleinopatie v ostatných oblastiach mozgu a rovnako aj s rozsahom deteriorácie kognitívnych a motorických funkcií. Biopsia bulbus olfactorius by mohla mať význam pri hodnotení pacienta ako kandidáta pre chirurgickú terapiu PCh, ale jej validita pre včasnú diagnostiku tohto ochorenia je stále predmetom diskusie [27].

Zanechanie fajčenia – včasný NMS Parkinsonovej choroby?

Viacere epidemiologické štúdie zaznamenali o 60–70 % nižšie riziko PCh v skupine fajčiarov v porovnaní s nefajčiarmi [28–31]. Tieto výsledky sú v súlade s predchádzajúcimi zisteniami a podporujú teóriu možného neuroprotektívneho účinku fajčenia. Ďalej bola preukázaná aj zvýšená prevencia bývalých fajčiarov medzi pacientmi s PCh, ktorí takto pravdepodobne viac inklinovali k dobrovoľnému zanechaniu fajčenia v porovnaní so zdravými jedincami fumátormi. Vzniká otázka, či nie je spontánne ukončenie fajčenia včasným predklinickým príznakom pri diagnóze PCh [32]. Presný patologický a patofyziologický korelát tohto supponovaného fenoménu nie je v súčasnosti objasnený.

Poruchy spánku

Väčšina pacientov s PCh trpí poruchami spánku, ktoré sa môžu objaviť už desiatky rokov pred manifestáciou samotného ochorenia. Ich prevalencia sa pohybuje medzi 60–98 % [33–35]. Najčastejšie sa vyskytujú tieto typy spánkových porúch: poruchy správania sa počas REM spánku, nespavosť, syndróm nepokojných nôh a nadmerná denná spavosť.

Poruchy správania sa počas REM spánku

Poruchy správania sa počas REM spánku (REM sleep Behavior Disorder; RBD) sa považujú za jeden z dôležitých včasných biomarkerov PCh [36]. Sú to epizódy abnormálnych a vysoko intenzívnych pohybov hlavy, končatín aj celého tela. Spolupodmieňujú ich tzv. živé sny, v ktorých sa často pacient proti niečomu bráni. Nie úplne výnimočne môže pri RBD dôjsť aj k zraneniu samotného pacienta alebo jeho partnera. Časť pacientov (najmä tí, ktorí spia na samostatnom lôžku alebo aj v samostatnej miestnosti) si nie je vôbec tejto poruchy vedomá [37]. Je dokázané, že až u 45 % pacientov s idiopatickým RBD dochádza v budúcnosti k vzniku neuro-

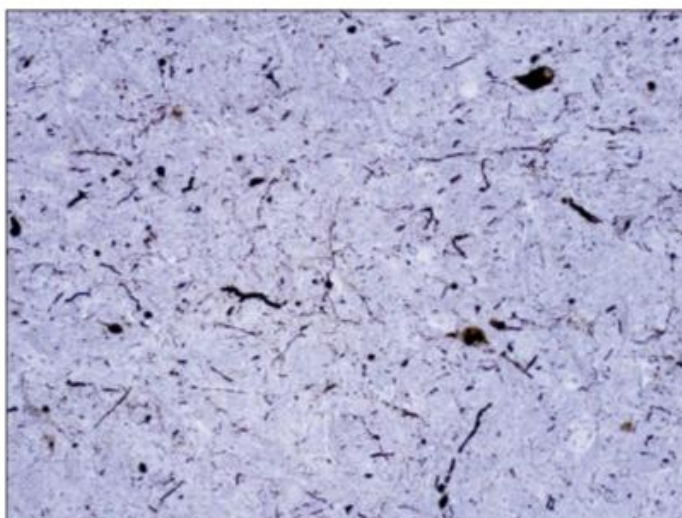
degeneratívneho parkinsonizmu, a to v podobe PCh, multisystémovej atrofie alebo demencie s Lewyho telieskami. Približný časový interval do vzniku a rozvoja parkinsonizmu sa v týchto prípadoch pohybuje okolo 13 rokov [38,39]. Za patologický korelát RBD sa považuje poškodenie niekoľkých jadier mozgového kmeňa, ktoré sú zasiahnuté vo veľmi včasných štádiách PCh (1.–3. štádium podľa Braaka) [40]. Aj keď presný typ poškodenia spojený s RBD nie je stále dokázaný [41], recentné informácie svedčia pre komplexnú dysfunkciu zasahujúcu GABAergný, glutamatergny aj cholinergný systém na podklade poškodenia kmeňových štruktúr v latero-dorzálnom pontinnom tegmente, ktorých úlohou je modulácia REM spánku [42,43]. Nigrostriálna dopaminergná degenerácia môže byť súčasťou patogenézy RBD, ale pravdepodobne nezohráva zásadnú úlohu [44].

Insomnia

Nespavosť (insomnia) v podobe sťaženého zaspávania a/alebo problémového udržania spánku sú ďalším veľmi frekventným problémom pacientov s PCh [45]. Za príčinu častého nočného prebúdzania sa sú považované nočná akinézia a ďalšie motorické aj non-motorické príznaky spojené s off-stavom (nyktúria, syndróm nepokojných nôh, porušenie spánkového vzorca a stereotypu a pod.) [33,46]. Neuropatologický podklad tejto poruchy nebol zatiaľ preukázaný.

Syndróm nepokojných nôh a periodické pohyby končatín

Syndróm nepokojných nôh (Restless Legs Syndrome, RLS) je charakterizovaný nepríjemnými pocitmi v dolných končatinách, ktoré sú akcentované v pokoji (sed, ľah). RLS sa obvykle vyskytuje vo večerných a nočných hodinách a jeho príznaky vymiznú alebo sa minimalizujú prinajmenšom v čase, kedy pacient postihnutou končatinou/končatinami pohybuje [47]. Vzťah medzi PCh a RLS nie je stále presne objasnený [48] a navyše pre určité prekrývanie sa ich príznakov je v niektorých prípadoch problémom stanoviť súbeh RLS a PCh. Niektoré štúdie preukázali zvýšenú prevalenciu RLS v skupine osôb s PCh. Aj periodické pohyby dolných končatín v spánku (Periodic Limb Movement Disorder; PLMD) sú považované za ďalšiu častú príčinu porúch spánku [48–50]. Je udávaná 20% prevalencia RLS pri PCh v porovnaní s približne 10% v bežnej populácii [51]. Patologicko-anatomický korelát týchto kon-



Obr. 3. Dystrofické Lewyho neurity v oblongate vizualizované imunohistochemicky farbením alfa-synukleinom.

Ojedinelé sú patrné i neuróny s cytoplazmatickými depozitami, tie majú v jednom mieste i charakter Lewyho teliesok.

Fig. 3. Dystrophic Lewy neurites in oblongata visualized by immunohistochemical staining for alpha-synuclein.

Neurons with cytoplasmic deposits are rarely seen, these have a character of Lewy bodies in one location.

čatinových fenoménov nie je v súčasnosti známy.

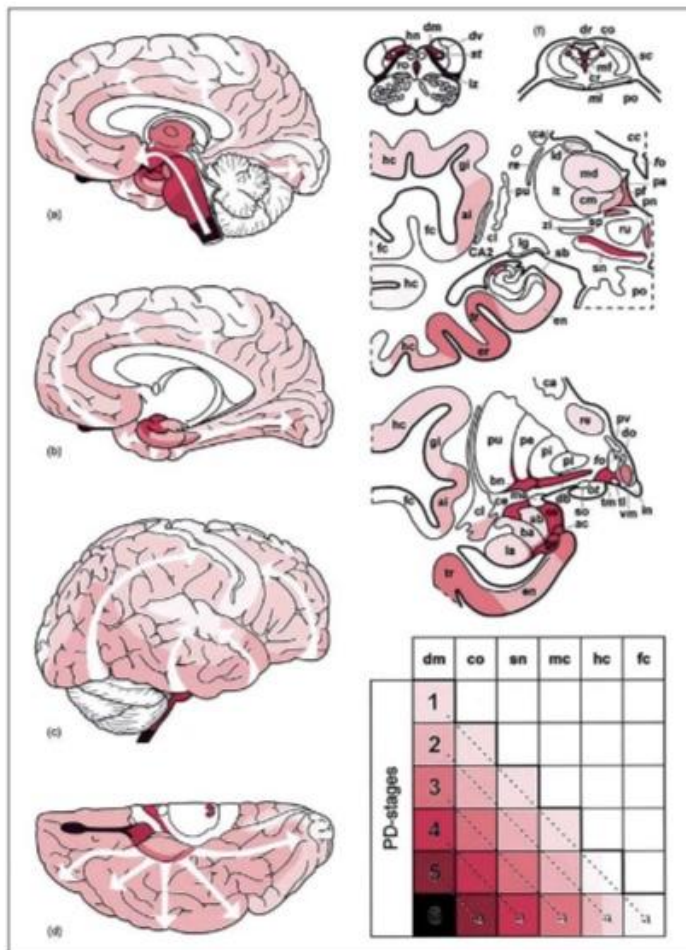
Nadmerná denná spavosť

Nadmerná denná spavosť je veľmi častý NMS PCh, ktorý sprevádza toto ochorenie počas celého jeho priebehu. Môže vznikáť ako primárny príznak PCh spôsobený neurodegeneratívnym postihnutím mozgových štruktúr, ktoré riadia cyklus spánok–bdenie [52]. U pacientov trpiacich nadmernou dennou spavosťou boli preukázané neurodegeneratívne zmeny s prítomnosťou Lewyho teliesok v locus coeruleus [53]. Nadmerná denná spavosť môže byť zároveň priamym dôsledkom porúch nočného spánku. Spôsobuje zhoršenú koncentráciu a pamäť a môže vyústiť až do dopravných nehôd alebo pracovných pochybení [54].

Autonómne dysfunkcie

Súčasťou PCh je široké spektrum autonómnych porúch, ktoré sa manifestujú včasne a nezriedka už v pre-motorickej fáze ochorenia. Z tohto dôvodu je v poslednej dobe autonómnych dysfunkciám venovaná veľká pozornosť ako potencionálnym markerom záchytu

PCh ešte pred rozvinutím samotnej motorickej symptomatiky [55]. Ich prevalencia je udávaná v širokom rozpätí 20–80 % [56]. V úvodných štádiách PCh sa vyskytuje prevažne obštipácia, ťažkosti s močením, sexuálne dysfunkcie a znížená kardiálna chronotropná odpoveď v priebehu cvičenia [57]. S postupnou progresiou ochorenia sa pridávajú ďalšie poruchy. Ich podkladom je neurodegeneratívne poškodenie častí centrálného a/alebo periférneho sympatikového a parasympatikového vegetatívneho nervového systému [58]. V centrálnom nervovom systéme bola Lewyho patológia opísaná v hypothalame, v dorzálnom motorickom jadre nervus vagus a aj v centrálnom sympatikovom nervovom systéme (jadrá v predĺženej mieche a intermediolaterálneho a intermediomedialného jadra v mieche) [59]. Na periférii nachádzame Lewyho telieska a Lewyho neurity v rôznych častiach autonómneho nervového systému, pričom jasná deštrukcia bola však preukázaná iba v noradrenergických neurónoch inervujúcich srdce a kožu a dopaminergných neurónoch enterického nervového systému, čo je najskôr aj podkladom rozvoja ortostatickej hypotenzie, poruchy potenia a obštipácie [60].



Obr. 4. Progresia patologických zmien u PCh.

Stupeň intenzity červenej farby udávajú stupeň postihnutia mozgu typickou tzv. Lewy patológiou, šípky znázorňujú šírenie patologických zmien v čase a centrifugálny smer od mozgového kmeňa (a) do limbického a frontoorbitálneho kortexu (b) a neskôr difúzne (c, d).

dm – dorzálne motorické jadro n. vagus, co – locus coeruleus, sn – substantia nigra, mc – predný frontoorbitálny a temporálny mezokortex, hc – senzorický asociačný a prefrontálny kortex, fc – frontálny kortex vrátane primárneho senzomotorického kortexu.

PD-stages – štádia PCh podľa Braaka (1–6) (prevzaté z [17]).

Fig. 4. Progression of pathological changes in the PD.

Intensity of the red color indicates the level at which the brain is affected with so-called typical Lewy pathology; the arrows show the spread of pathological changes over time and centrifugal direction from the brain stem (a) to the limbic and frontoorbital cortex (b), follow by diffuse spread (c, d).

Gastrointestinálne príznaky

K poruchám postihujúcim gastrointestinálny systém zaraďujeme zníženú tvorbu slín, dysfágiu, oneskorené vyprázdňovanie žalúdka

a poruchu defekácie. Už vo včasných štádiách PCh nachádzame inklúzie abnormného alfa-synukleínu v enterickom nervovom systéme a v dorzálnom motorickom

jadre nervus vagus [61], ktoré vysvetľujú prítomnosť gastrointestinálnych ťažkostí už v pre-motorickej fáze ochorenia.

Porucha tvorby slín

Pri PCh je často opisovaná hypersalivácia alebo až vytekánie slín z úst. Pacienti s týmto ochorením majú však tvorbu slín zníženú [62] a obyčajne sa sťažujú na subjektívny pocit sucha v ústach [63]. Sialorrhoe je podmienená poruchou prehĺtania s následným nadmerným hromadením slín v ústach [64]. Nateraz nie sú známe presné neurodegeneratívne zmeny, ktoré by boli zodpovedné za túto poruchu. Avšak Lewyho patológia bola zistená v ganglion submandibulare, v ganglion cervicale superius a taktiež v samotnej glandula submandibularis, ktorá predstavuje hlavný zdroj slín [60,65].

Dysfágia

Porucha prehĺtania je relatívne frekventný a často poddiagnostikovaný symptóm PCh s výskytom až u štyroch z piatich pacientov [66]. Typicky sa vyskytuje v neskorších štádiách ochorenia a koreluje so stupňom motorického deficitu [67]. Dysfágia môže byť až natoľko závažná, že spôsobí aspiračnú pneumóniu alebo až asfyxiu vedúcu k exitu pacienta [68]. Patologický korelát tejto dysfunkcie nie je doposiaľ jasne preukázaný.

Porucha vyprázdňovania žalúdka

Oneskorené vyprázdňovanie žalúdka spôsobuje pacientom s PCh pri jedle pocit rýchleho nasýtenia s nekonštantnou nauzeou a abdominálnou distenziou. Táto porucha je prítomná už vo včasných štádiách ochorenia, čo bolo dokázané napr. dynamickou abdominálnou scintigrafiou [69]. Môže zásadne narušovať postup a distribúciu levodopy do proximálnej časti tenkého čreva, kde dochádza k jej vstrebávaniu [70], a môže sa teda podieľať na motorických fluktuáciách pri PCh vrátane „delayed on“ fenoménu [71]. Porucha motility žalúdka je jedným z dôvodov, prečo nepodávať levodopu súčasne s jedlom. Príčina tejto dysfunkcie je zrejme multifaktoriálna a predpokladá sa hlavný podiel neuropatológie nucleus dorsalis nervus vagus a cholinergných neurónov myenterického plexu, ktoré sú postihnuté už od včasných štádií ochorenia [72,73].

Obstipácia

Obstipácia je všeobecne považovaná za jeden z najčastejších NMS. Vo väčšine prí-

padov je prítomná už dlhý čas pred rozvojom motorickej symptomatiky [74]. Rôzne štúdie odhadujú frekvenciu zápchy na 20–89 % [75] a jej závažnosť koreluje so stupňom PCh hodnotenej na základe Hoehn & Yahr škály [76]. Obštipácia je spôsobená hypomotilitou gastrointestinálneho traktu (predĺženie tzv. colonic transit time). Inkluzie alfa-synukleínu boli preukázané v myenterickom plexe, a to už v úvodných štádiách ochorenia – podľa Braakovho stagingu v stupni I [77,78]. Na porušení motility sa pravdepodobne podieľa aj postihnutie dorzálného motorického jadra nervus vagus, ktorého aktivita pôsobí facilitatívne na neuróny myenterického plexu Auerbacha a tým vyvoláva peristaltický reflex [79].

Poruchy defekácie

Porucha defekácie pri PCh je spôsobená stratou koordinácie činnosti svalov, ktoré sa na nej podieľajú. Porucha relaxácie m. puborectalis a m. sphincter ani externus môže spôsobiť funkčnú obštrukciu pasáže stolice. Rovnako bola opísaná paradoxná kontrakcia vôľou ovládateľného sfinkteru a m. puborectalis, ktorá viedla k poruche evakuácie stolice, pričom táto porucha je považovaná za prejav fokálnej dystónie asociovanej s extrapyramídovým ochorením [79,80]. Novšie manometrické štúdie dokázali, že postihnutie sa vyskytuje už v skupine novodiagnostikovaných a zatiaľ neliečených pacientov [81]. Na porušení defekácie sa pravdepodobne podieľa postihnutie sakrálneho parasympatiky (boli tu preukázané Lewyho telieska) [82] aj suprasakrálna centrálna patológia. Neuropatologicky bolo doložené, že Onufovo jadro nie je u pacientov s PCh poškodené [83].

Urogenitálne poruchy

Jeden z veľmi frekventných problémov pri PCh predstavuje močová dysfunkcia. Vyskytuje sa podľa rôznych údajov u 38–71 % pacientov [84]. Môže byť spôsobená hyperaktivitou detruzoru, čo vedie k nyktúrii, urgentnému a častému močeniu až k močovej inkontinencii (hlavne u horšie mobilných pacientov). Urodynamické testovanie preukázalo zníženú kapacitu močového mechúra spolu s hyperaktivitou detruzoru ako príčinu poruchy skladovania moču u pacientov s PCh. Druhou zriedkavejšou možnosťou je hypoaktivita detruzoru, čo zas naopak rezultuje v oneskorené vyprázdnenie močového mechúra, ťažkostiam s iniciáciou močenia, oslabenému prúdu moču mužov a tlačeniu pri močení u žien (tzv. straining). Neu-

ropatologickým korelátom týchto príznakov je pravdepodobne degenerácia vegetatívnych nervových vlákien, ktoré regulujú mikciu.

Sexuálne dysfunkcie

Až 79 % mužov a 75 % žien s PCh udáva sexuálne poruchy. U mužov sa vyskytuje najmä erektilná dysfunkcia a ťažkosti s dosiahnutím ejakulácie a orgazmu. V ženskej populácii ide hlavne o zníženie libida a problém s dosiahnutím orgazmu [57]. K hyposexuálnosti dochádza na podklade porušenej funkcie centrálnej a postganglionárnej periférnej časti hlavne sympatického nervového systému zapríčinennej procesom neurodegenerácie. Nedostatok sexuálnej túžby je u mužov taktiež spolu podmienený zníženou hladinou testosterónu a psychogénymi faktormi [85]. Za primárny regulátor libida a erekcie sa považuje hypothalamus, a to najmä jeho mediálna area preoptica a paraventriculárne jadro. Obe dve tieto oblasti získavajú projekcie z dopaminergných neurónov substantia nigra. Patologické štúdie preukázali prítomnosť Lewyho patológie vo všetkých jadrách hypothalamu [86]. Pri PCh sa môžeme stretnúť aj s hypersexualitou, ktorá je považovaná za vedľajší efekt dopaminergnej liečby a radíme ju medzi poruchy kontroly impulzov [87].

Porucha termoregulácie

Približne 2/3 pacientov s PCh udáva problémy s termoreguláciou v zmysle zníženej, alebo podstatne častejšie chorobne zvýšenej potenie. Porucha termoregulácie je v priamej korelácií so závažnosťou iných autonómnych porúch a častejšie sa vyskytuje v off-state alebo naopak vo fáze ťažkých dyskinéz [88]. Hyperhidróza sa najvýraznejšie prejavuje v oblasti hlavy a v hornej časti trupu. Bola vyslovená hypotéza, že takto lokalizované zvýšené potenie je kompenzatórne pri zníženom potení na končatinách [89]. Etiológia dyshidrózy môže súvisieť s poruchou funkcie hypothalamu, avšak súčasné zníženie až úplné chýbanie reflexnej kožnej odpovede môže svedčiť aj pre účasť mechanizmu postsynaptickej sympatickej denervácie [90]. Exaktný neuroanatomický korelát tejto vegetatívnej dysfunkcie zatiaľ nebol odhalený.

Poruchy zrakových funkcií

Pacienti s diagnózou PCh sa často sťažujú na poruchy vizu, diplopiu alebo zrakové halucinácie pri inak fyziologickom oftalmolo-

gickom náleze. Príčina všetkých týchto príznakov je komplexná. Bola preukázaná prítomnosť Lewyho patológie v centrálnych oblastiach zapojených do zrakových sympatických a parasympatických dráh uplatňujúcich sa v riadení pupilomotoriky [91–93]. Rovnako je ďalej dokázané, že nedostatok dopamínu môže spôsobiť primárnu zrakovú dysfunkciu. Inervácia okolia fovea centralis je dopaminergná a histopatologickým vyšetrením neliečených pacientov s PCh bola dokázaná nižšia koncentrácia dopamínu v porovnaní s pacientami, ktorí liečení boli a ich hladina dopamínu dosahovala fyziologických hodnôt. Opisované zmeny môžu predstavovať jednu z príčin retinálnej dysfunkcie [94–96].

Kardiovaskulárne poruchy

Ortostatická hypotenzia

Ortostatická hypotenzia predstavuje ďalší pomerne častý NMS PCh. Jej prevalencia sa pohybuje v rozpätí 30–60 % pacientov s touto diagnózou [97]. Ortostatická hypotenzia je zadaná ako pokles systolického tlaku o 20 mmHg alebo diastolického tlaku o 10 mmHg v priebehu 3 min trvajúceho stoja pri porovnaní s hodnotami krvného tlaku nameraného v ľahu. Vyskytuje sa spravidla v neskorších štádiách ochorenia v súvislosti s užívaním dopaminergnej medicíny. Nezriedka býva spojená aj s inými kardiovaskulárnymi abnormitami, ako sú poruchy kontraktility srdca alebo variability frekvencie srdca už počas pre-motorickej fázy PCh [97]. Vznik a rozvoj ortostatickej hypotenzie sa vysvetľuje nasledovne: strata sympatických noradrenergických vlákien zásobujúcich srdce (sympatická denervácia bola dokázaná scintigraficky aj histopatologicky a vyskytuje sa už vo včasných štádiách ochorenia [98,99]), ďalej extrakardiálna noradrenergická denervácia a znížená baroreflexná odpoveď. Postihnutím vyššie uvedených systémov nedochádza iba k rozvoju samotnej ortostatickej hypotenzie, ale aj postprandiálnej hypotenzie, nočnej hypertenzie a teda nezanedbateľného diurnálneho kolísania krvného tlaku. Príčinu predstavuje neurodegenerácia sympatického nervového systému, ktorý sa zúčastňuje inervácie kardiovaskulárneho systému. Histologicky bolo preukázané zníženie počtu neurónov s prítomnosťou Lewyho teliesok v sympatických gangliách vrátane ganglion stellatum a v sympatických nervových vláknach inervujúcich myokard a epikard [98,100].

Nočná hypertenzia

Zistilo sa, že až 88 % pacientov s PCh nemá v noci fyziologický pokles krvného tlaku, ale naopak až u 63 % pacientov je zaznamenaný vzostup tlaku krvi nad 125/80. K tomuto javu dochádza rovnako u pacientov s anamnézou aj bez anamnézy ortostatickej hypotenzie, a to nezávisle na aditívnej koincidencii arteriálnej hypertenzie s antihypertenzívnou terapiou [101].

Postprandiálna hypotenzia

Postprandiálna hypotenzia je definovaná ako systolický pokles tlaku krvi o 20 mm Hg alebo pokles systoly pod 90 mm Hg z pôvodnej hodnoty 100 mm Hg v priebehu 2 hod po užití potravy. Je závislá od charakteru jedla, výraznejší pokles bol dokumentovaný po požití väčšieho množstva sacharidov a najčastejšie sa vyskytuje po raňajkách a obede [102].

Kolisanie hodnôt krvného tlaku

U pacientov s PCh bolo zistené výrazné kolísanie hodnôt tlaku krvi, a to až o 100 mm Hg systolického tlaku. Pacienti s touto diagnózou pomerne často dosahujú hodnôt systoly až nad 200 mm Hg, čo môže predstavovať významný rizikový faktor rozvoja chronického hypertenzického poškodenia rôznych orgánov vrátane mozgu, ale aj vzniku náhlej cievnnej mozgovej príhody [103].

Depresia

Depresívna symptomatika predstavuje významný neuropsychiatrický symptóm PCh a stretávame sa s ňou až u 10–45 % pacientov s touto diagnózou [104]. Manifestuje sa pocitmi smútku, ľútosťou, viny, výčitkami svedomia a nedostatkom sebaúcty. Depresia často predchádza samotnému rozvoju ochorenia a nie je tu žiadna korelácia so závažnosťou motorickej symptomatiky. Jedna štúdia zaznamenala, že v skupine depresívnych osôb dochádza štatisticky významne častejšie k vzniku a rozvoju PCh v porovnaní s napr. osteoartrítidou alebo diabetes mellitus [105]. Aj keď majú pacienti s PCh suikidálne myšlienky, tak prípady so siahnutím si na vlastný život sú zriedkavé okrem špecifickej podskupiny pacientov, ktorým bola dopaminergná terapia úplne vysadená alebo veľmi rýchlo redukovaná po začatí stimulácie nucleus subthalamicus [106,107]. Z dôvodu prekryvania sa s časťou ostatných NMS ako aj preto, že základ depresívneho syndrómu tvorí anhedónia, nedostatok energie, znížená schopnosť koncentrácie a poruchy

spánku, je niekedy depresia ťažšie odlišiteľná od samotnej PCh, a preto aj často nedostatočne diagnostikovaná [108]. Podkladom depresie je porucha serotonínových, limbických noradrenergických a dopaminergných neurotransmitterových systémov [109]. Dôkazom tejto hypotézy je vysoká rezpozibilita depresívnej symptomatiky na preparáty, ktoré zvyšujú noradrenergnú a serotonínovú transmisii. Locus coeruleus a nucleus raphe sú anatomicke štruktúry a zároveň kmeňové monoamínergné systémy, ktoré využívajú tieto transmiery k svojej funkcii a sú považované za jednoznačný cieľ v procese neurodegenerácie [110,111].

Anxieta

Úzkostná symptomatika je veľmi bežná u pacientov s PCh a často sa prejavuje pred manifestáciou samotných motorických symptómov [112,113]. Môže sa manifestovať pod obrazom panických atakov, rôznych fóbii alebo aj ako generalizovaná úzkostná porucha. Jej prevalencia dosahuje 25–40 % [114], a je teda vyššia ako pri ostatných chronických humánných diagnózach. Patologicko-anatomický podklad úzkostnej symptomatiky zatiaľ nebol s určitou presnosťou preukázaný.

Non-motorické príznaky pokročilého štádia Parkinsonovej choroby

Veľkú skupinu NMS predstavujú neuropsychiatrické problémy, ktoré sú charakteristické pre pokročilé štádium ochorenia. Pre rozsiahlu prevalenciu neuropsychiatrických príznakov môžeme PCh považovať aj za neuropsychiatrické ochorenie. Zaradujeme sem apatiu, psychotické prejavy, poruchy kontroly impulzov a kognitívny deficit. Neuropsychiatrické príznaky predstavujú významnú príčinu invalidity a zníženej kvality života pre postihnutých pacientov a zároveň výrazné zvýšenie nárokov na ošetrovateľsko-opatrovateľskú starostlivosť [115].

Neuropsychiatrické príznaky Apatia

Apatia je všeobecne definovaná ako porucha motivácie a ako s NMS PCh s ňou prichádzame do styku pomerne často. Je pre ňu charakteristické zníženie pocífovania emócií, redukovanie životných aktivít a poznávania nového. Osoby s diagnózou PCh majú apatiu frekventnejšie v porovnaní s ostatnými chronickými ochoreniami, čo môže do určitej miery prejedukovať jej neurodegeneratívny pôvod [116]. Apatia je špecifický symptóm,

ktorý nachádzame pri PCh spoločne s depresívnou symptomatikou, ale rovnako často aj bez nej [117]. Nezriedka sa apatia objavuje aj v súvislosti s úzkostnou problematikou, ale naopak sa zdá byť nezávislá na únave a zvýšenej spavosti [118,119]. Recentne realizovaná štúdia preukázala určitú asociáciu apatie a únavy pri PCh s depresiou a dopaminergnou depléciou v mezokortikolimbických štruktúrach ako aj s prerušením prefrontálnej osi kortex-bazálne gangliá. Z tohto dôvodu môže adekvátny manažment depresie a optimálna dopaminergná medikácia zlepšiť apatiu aj únavu pacientov s PCh [120]. Je potrebné dodať, že presný neuropatologický korelát apatie nie je doposiaľ známy.

Kognitívny deficit a demencia

Kognitívny deficit je jeden z najčastejších NMS v rámci PCh. Vyskytuje sa až v 80 % prípadov ochorenia [121]. Významne negatívne ovplyvňuje kvalitu života pacientov a súčasne zásadne zvyšuje fyzickú a psychickú záťaž ošetrovateľov ako aj ekonomické náklady súvisiace so starostlivosťou [122–124]. Kognitívna porucha pacientov sa pohybuje v klinickom kontinuu od nepatnej deteriorácie exekutívnych funkcií s ľahkou kognitívnu poruchou až po významnú demenciu s brutálnym zhoršovaním výkonu vo všetkých oblastiach (aktivity denného života, správanie sa, kognícia a pamäť) [125]. Časový interval medzi začiatkom PCh a vznikom a rozvojom kognitívnej poruchy pomerne výrazne kolíše. V niektorých prípadoch sú známky demencie pozorovateľné už po niekoľkých málo rokoch ochorenia, zatiaľ čo inokedy (aj keď výnimočne) nie je ani po 20 rokoch od stanovenia diagnózy PCh kognitívna deteriorácia prítomná [126]. Pri PCh sa najčastejšie vyskytuje porucha epizodické pamäti, zrakovopriestorovej orientácie a verbálnej fluencie. Často sú taktiež prítomné poruchy exekutívnych funkcií a pozornosti [127]. Patomorfologický korelát kognitívnej deteriorácie pri PCh je stále pomerne rozporuplný. Niektoré štúdie preukázali spojitosť medzi množstvom Lewyho telesok a demenciou [128,129]. Podľa Braaka et al je patologickým korelátom demencie pri PCh rozšírenie sa Lewyho telesok do limbických (II–IV. štádium – prechodné limbické) a kortikálnych (V. a VI. štádium – difúzne neokortikálne) štruktúr [130]. Rozporuplným sa javí byť koncept tzv. duálnej patológie u pacientov s PCh a demenciou, ktorý postuluje nevyhnutnú prítomnosť tzv. alzheimerskej patológie. Argumentačne nevysvet-

fuje manifestáciu pomerne významného kognitívneho deficitu u pacientov, ktorým nebola prítomnosť Alzheimerovej patológie v mozgu post mortem potvrdená [131].

Psychotické prejavy

Psychotické symptómy sú častou komplikáciou pokročilého štádia PCh a vyskytujú sa u viac ako u 50 % pacientov s touto diagnózou [132–134]. Predstavujú jeden z najväčších invalidizujúcich NMS. Začínajú sa objavovať priemerne po 10 rokoch trvania ochorenia. V prípade ich skoršej manifestácie myslíme skôr na alternatívnu diagnózu, ako je Alzheimerova demencia, demencia s Lewyho teleskami alebo iné koincidentné psychiatrické ochorenie [135]. K príznakom s najväčším výskytom patria vizuálne halucinácie nasledované sluchovými halucináciami, ktoré môžu byť však aj známou depresie. So zrakovými halucináciami sa stretávame u viac ako 40 % pacientov v pokročilom štádiu PCh [136,137]. Vo včasnom psychotickom štádiu bývajú prítomné najmä zrakové ilúzie, ktoré pacienti opisujú ako „nejasné obrazy v periférnom videní“. Rovnako často sa vyskytujú paranoidné bludy, ktorých obsahom býva podozrievanie z manželskej nevery či opustenia. Potom, ako sa psychotické prejavy prvýkrát objavia, majú tieto tendenciu stať sa perzistentnými a postupne progredovať [138–140]. S progresiou psychotických prejavov začínajú byť zrakové fenomény viac formované [141]. Podstatným dôsledkom psychózy je, že býva spojená s demenciou, depresívnym syndrómom, skoršou mortalitou a väčšou záťažou pre opatrovateľov a obyčajne nevyhnutnosťou umiestnenia pacienta v špecializovanom domove s dlhodobou a 24-hod nepretržitou ošetrovateľskou starostlivosťou [142–144]. Zatiaľ nie je známy presný patofyziologický podklad rozvoja psychotických porúch. Známe sú ale rizikové faktory, ku ktorým patrí vyšší vek, závažnosť a trvanie ochorenia a prítomnosť kognitívneho deficitu [145]. Predpokladá sa, že za rozvoj vizuálnych halucinácií je zodpovedný dolný temporálny lalok a pars reticularis substantiae nigrae. Dolný temporálny lalok je prirodzene zapojený do spracovávania zrakových podnetov súvisiacich s ľudmi a objektmi, ktoré sú typickým obsahom halucinácií pacientov s PCh. Preukázalo sa, že lézie v mediálnej časti pars reticularis substantiae nigrae vedú k rozvoju dobre formovaných živých halucinácií podobných tým, s ktorými sa stretávame pri PCh. Z týchto do-

vodov môžeme predpokladať, že dysfunkcia tejto štruktúry zohráva dôležitú úlohu v rozvoji vizuálnych halucinácií [146].

Poruchy kontroly impulzov

Poruchy kontroly impulzov (Impulse Control Disorders; ICD) charakterizuje repetitívne nutkavé správanie sa, ktoré je motivované dosiahnutím pocitov potešenia či uspokojenia a neschopnosťou odolávať impulzom, ktoré sú pre jednotlivca alebo pre jeho okolie škodlivé. Vznikajú na podklade abnormálne fungujúceho systému odmeny a motivácie, v ktorom hrá dôležitú úlohu tzv. molekula šťastia – dopamin [147]. ICD sa väčšinou manifestujú až v pokročilejších štádiách ochorenia a priradujeme k nim patologické hráčstvo, nutkavé nakupovanie, hypersexualitu a nutkavé prejedanie sa. Ďalšími formami sú nutkavé správanie sa (punding) a nadmerné užívanie dopamínovej medicíny označované ako dopamínový dysregulačný syndróm. V posledných rokoch boli opísané aj ďalšie typy porúch ako kleptománia [148] alebo impulzívne fajčenie [149]. Tieto poruchy správania sa nepredstavujú problém iba pre samotného pacienta, ale aj pre jeho blízke okolie (rodinné ale aj iné). Sú často zamŕknuté a tajené, pretože môžu byť sociálne neprijateľné, zahanbujúce alebo sú zdrojom finančnej tiegne. Pri riešení pacienta je potrebné po ich prítomnosti aktívne pátrať formou celených otázok, pričom nato existujú prefabrikované dotazníky, ktoré pacient vyplní sám alebo v spolupráci s lekárom. Sami pacienti ich mnohokrát nevnímajú ako problémové, a tak zostávajú skryté, až pokiaľ na tieto neupozorní okolie [150]. S rozvojom týchto porúch býva najčastejšie dávaná do súvislosti liečba dopamínovými agonistami [150,151], ale boli taktiež opísané v súvislosti s užívaním L-DOPA [152] a v súvislosti s hlbokou mozgovou stimuláciou nucleus subthalamicus (STN-DBS) [153]. Práve naopak výsledky niekoľkých retrospektívnych štúdií poukázali na zlepšenie porúch kontroly impulzov a dopamínového dysregulačného syndrómu po terapii STN-DBS [154,155], čo bolo potvrdené aj nasledujúcimi prospektívnymi štúdiami [156,157]. Na základe aj týchto faktov došlo k prehodnoteniu zaužívaného tvrdenia, že dôležité a behaviorálne poruchy sú kontraindikáciou STN-DBS a v priebehu posledných 10 rokov sú navrhované ako potenciálne nová indikácia STN-DBS pri PCh [158,159]. V minulosti zostávalo otvorenou otázkou, nakoľko ich k rozvoju dochádza iba na základe do-

pamínovej terapie v spojení s individuálnou dispozíciou, alebo v ich genéze zohráva úlohu aj primárny patologický proces PCh [160]. Výsledky multicentrickej epidemiologickej prierezovej štúdie zamerané na prítomnosť ICD u PCh realizovanej v Severnej Amerike ukázali, že v skupine liečených pacientov s PCh je 25-krát vyššia pravdepodobnosť vzniku ICD ako v skupine pacientov s iným neurologickým ochorením [161]. Výskyt ICD sa neodlišoval medzi skupinou neliečených parkinsonikov a zdravými kontrolami, čo naznačuje, že primárne PCh nie je príčinou vzniku ICD. Nateraz z toho vyplýva záver, že rozvoj týchto porúch je zrejme výsledkom interakcie predispozičných faktorov a dopamínovej medicíny [162]. Z hľadiska neuropatológie považujeme ventrálnu tegmentálnu oblasť a jej projekcie do ventrálného striata, limbického a prefrontálneho kortexu, ďalej ventrálnu a dorzálnu striatum a súvisiace frontostriálne okruhy za štruktúry spojené s procesom rozvoja ICD [163].

Dopamínový dysregulačný syndróm

Dopamínový dysregulačný syndróm (DDS) pacientov s PCh bol prvýkrát opísaný v roku 2000, kedy bol označený ako „hedonistická homeostatická dysregulácia“ [164]. DDS sa rozvíja u pacientov s dlhodobou anamnézou užívania dopamínovej medicíny. Typickým znakom je nadužívanie dopamínovej medicíny, na základe ktorej dochádza k rozvoju ťažkých dyskinéz a najrôznejších porúch správania sa. Môže byť prítomný neklud, psychomotorická hyperaktivita, agresivita, hypománia, dysfória, anhedónia a podráždenosť pri redukcii dávok medicíny s následnou silnou až neovládateľnou túžbou po užití ďalšej dávky dopamínergika [165]. Z ďalších porúch správania sa môže byť prítomný tzv. punding. Týmto termínom označujeme komplexné stereotypné správanie sa s intenzívnym nutkaním pre vykonávanie najrôznejších činností (napr. lepenie modelov zo zápalky, zbieranie rôznych predmetov) [166]. Niekedy sa dáva do súvislosti s pundingom aj nebyvalá kreativita týchto osôb v porovnaní s ostatnou populáciou. Prevalencia DDS sa odhaduje v rozmedzí 3,4–4,1 % [167]. K rizikovým faktorom jeho rozvoja patrí začiatok ochorenia v mladom veku, impulzivita a osobnostné rysy spojené s vyhľadávaním príjemných pocitov, anamnéza depresie, zneužívanie alkoholu a drog a porucha kontroly impulzov [168]. Jedna z teórií vzniku DDS je tzv. motivačná senzitivácia, podľa ktorej ku kom-

Tab. 1. Pre-motorické a non-motorické príznaky PCh a ich patologické koreláty.

Príznak	Patologický korelát
hyposmia	neurodegeneratívne postihnutie Lewyho typu bulbus olfactorius, amygdaly a perirhinálneho kortexu
zanechanie fajčenia	neznámy
REM sleep behaviour disorder	neurodegeneratívne postihnutie Lewyho typu v oblasti laterálneho pontínneho tegmenta?
insomnia	neznámy
restless legs syndróm	neznámy
nadmerná denná spavosť	neurodegeneratívne postihnutie Lewyho typu locus coeruleus
autonómna dysfunkcia	neurodegeneratívne postihnutie Lewyho typu v oblasti hypothalamu, dorzálného motorického jadra n. vagus, intermediolaterálneho a intermediomedálneho jadra miechy, postihnutie noradrenergických neurónov srdcového systému a dopamínových neurónov enterického nervového systému
sialorrhoe	neurodegeneratívne postihnutie Lewyho typu v ganglion submandibulare, v ganglion cervicale superius a v glandula submandibularis?
dysfágia	neznámy
porucha vyprázdňovania žalúdka	neurodegeneratívne postihnutie nucleus dorsalis n. vagus a cholinergných neurónov myenterického plexu?
obstipácia	neurodegeneratívne postihnutie Lewyho typu myenterického plexu a jadra n. vagus
porucha koordinácie defekačného aktu	neurodegeneratívne postihnutie Lewyho typu sakrálneho parasympatiku, suprasakrálna patológia?
hyper/hypoaktivita detruzoru	neurodegeneratívne postihnutie Lewyho typu vegetatívnych nervových vlákien sakrálneho plexu?
sexuálna dysfunkcia	neurodegeneratívne postihnutie sympatických vlákien sakrálneho plexu, Lewyho patológia v hypothalame
porucha termoregulácie	neznámy
poruchy zrakových funkcií	neurodegeneratívne postihnutie centrálnych oblastí zapojených do zrakových drah?
ortostatická hypotenzia, nočná hypertenzia, postprandiálna hypertenzia, kolísanie hodnôt krvného tlaku	deplécia neurónov a neurodegeneratívne postihnutie Lewyho typu sympatických ganglií vrátane ganglion stellatum a postihnutie sympatických vlákien inervujúcich myokard a epikard
depresia	neurodegeneratívne postihnutie serotonínových a limbických noradrenergických a dopamínových neurotransmiterových systémov, najmä v oblasti locus coeruleus a nuclei raphe
anxieta	neznámy
apatia	neznámy
kognitívny deficit a demencia	neurodegeneratívne postihnutie Lewyho typu v oblasti limbických štruktúr a neokortexu, pravdepodobne nevyhnutný aj podiel typickej Alzheimerovej patológie
psychotické príznaky	neurodegeneratívna lézia dolnej časti temporálneho laloku a medálnej časti pars reticularis substantiae nigrae?
poruchy kontroly impulzov	sekundárna hyperdopamínová lézia ventrálneho tegmenta, ventrálneho striata, limbického a prefrontálneho kortexu?
dopamínový dysregulačný syndróm	neznámy
bolesť	redukcia počtu voľných nervových zakončení, deplécia neurónov v oblasti zadných miechových rohov, neurodegeneratívne postihnutie Lewyho typu rostromediálnej oblongaty (incl. raphe magnus, incl. gigantocellularis, locus coeruleus)
únava	neznámy

pulzívemu užívaniu liekov dochádza na základe zmien v dopamínových projekciách viazaných na ventrálne striatum, a to konkrétne nucleus accumbens. Tieto abnormality v dopamínovom a GABA-ergnom prenose vedú k senzitivácii a aktivácii systému odmeny viazaného na nucleus accumbens, ktoré sa označujú pojmom motivačná vý-

znamnosť [169]. Presné neurodegeneratívne zmeny zodpovedné za túto dysfunkciu však neboli do súčasnosti detegované.

Iné non-motorické symptómy Bolesť pri Parkinsonovej chorobe

S diagnózou PCh je často spojená krutá a nepoddajná bolesť, ktorú mnohí pacienti po-

važujú za viac zafážujúcu ako vlastné motorické postihnutie [170]. Stretávame sa s ňou až v 70–85 % prípadoch tohto ochorenia. Bolesť výrazne ovplyvňuje kvalitu života pacientov, je veľmi často poddiagnostikovaná (minimálne čo sa týka jej intenzity a emocionálneho doprovodu) a z toho vyplýva, že aj mnohokrát nie adekvátne liečená [171]. Bolo jednoznačne

preukázané, že pacienti s PCh, ktorí trpia týmito frekventovaným NMS, sú viac depresívni a majú horšiu kvalitu života ako tí, ktorí sa s bolesťou pri diagnóze PCh nestretli [172]. V priebehu ochorenia sa môžu vyskytovať rozličné typy bolesti postihujúce rôzne časti tela. Na základe toho je obtiažne stanoviť jej klasifikáciu a presné patofyziologické mechanizmy. Pacienti s PCh majú nezávisle na veku a trvaní ochorenia redukovaný počet voľných nervových zakončení [173]. Vo včasných štádiách ochorenia bol v súvislosti s neurodegeneratívnymi zmenami postihujúcimi miechu preukázaný aj úbytok neurónov v oblasti zadných rohov miechy [174], čo môže ovplyvňovať prenos bolestivých podnetov z periférie do zodpovedajúcich oblastí CNS. Prenos nociceptívnych informácií z miechy centripetálne môže byť ďalej modifikovaný v dôsledku neurodegeneratívneho postihnutia jadier mozgového kmeňa, ktoré sú súčasťou ascendentných aj descendentných dráh modulujúcich prenos a vnímanie bolesti [175]. Už v II. štádiu podľa Braakovho stagingu bola preukázaná prítomnosť Lewyho teliesok v rostromedialnej oblongate zahŕňajúca nucleus raphe magnus, nucleus gigantocellularis a rovnako locus coeruleus, čo distribučne zodpovedá pre-motorickej fáze ochorenia, kedy sú neurodegeneratívny zmenami postihnuté bulbus olfactorius a dolná časť mozgového kmeňa [176]. Proces degenerácie týchto štruktúr môže ovplyvniť vnímanie intenzity bolesti a môže viesť k zmenám vegetatívnych, emočných a kognitívne-vyhodnocovacích odpovedí pri spracovaní bolestivých vstupov [177]. Popri postihnutí extranigralných štruktúr sa na zmenách v spracovaní bolestivých podnetov podieľa aj poškodenie samotného nigrostriatálneho systému, a to ovplyvnením laterálneho thalamu ako jedného z hlavných centier systému bolesti ako aj vplyvom dysfunkcie samotného striata. V dôsledku navodenej denervácie nigrostriatálneho systému, ktorá vedie k zvýšenej neuronálnej aktivite subthalamického jadra, vnútorného pallida a pars reticularis substantiae nigrae, dochádza k výraznej inhibícii v oblastiach laterálneho thalamu. Táto inhibícia má za následok zníženie schopnosti presnej lokalizácie bolesti, čo je podporené faktom, že mnoho pacientov s PCh nie je schopných lokalizovať bolestivé podnety [177].

Únava

Únava pri PCh môže byť vyvolaná nasledujúcimi podstatnými príčinami: centrálnym dopaminergným deficitom v límbickej oblasti,

sekundárne ostatnými NMS (napr. ospalosťou, nepriaznivými účinkami užíwanej farmakoterapie (špeciálne dopaminovými agonistami) a ďalšími komorbiditami [178]. Pacienti trpiaci únavou, ktorá je spôsobená jednou alebo viacerými uvedenými príčinami, zaznamenávajú výraznú únavnosť, nedostatok energie až vyčerpanosť aj v relatívnom somatickom a psychickom pokoji, alebo sa extrémne rýchlo unavujú pri akejkoľvek aktivite [179]. Postupne sa pacienti stávajú menej aktívnymi a znižuje sa ich kvalita života. Ľudia s non-fluktuujúcou PCh zažívajú väčšiu únavu a trpia horšou HRQoL v porovnaní s pacientmi s diabetom či staršími jedincami [180]. Jedna klinická štúdia potvrdila, že závažnosť ochorenia pacientov s PCh je priamo spojená s príznakmi depresie. Rovnako je priamo ovplyvnená únavou (zvýšením hladiny všeobecnej únavy, fyzickej únavy, zníženou aktivitou a duševnou únavou), ale nie je napr. ovplyvnená zníženou motiváciou [181]. V súčasnosti nám nie je známy neuropatologický korelát tohto symptómu.

Záver

V práci sme sa pokúsili predstaviť súčasný stav poznania o histopatologických substrátoch týchto často kvalitu života významne limitujúcich príznakov z kategórie NMS, ktoré doprevádzajú PCh. Okrem vyššie uvedeného textu sme základné informácie včlenili do prehľadnej tabuľky, ktorá snáď môže byť prospešná pri potrebe rýchlej orientácie (tab. 1). Napriek skutočnosti, že je stále viac dôkazov o prítomnosti alfa-synukleinovej patológie extranigralne a o jej príčinnej angažovanosti v genéze pre-motorických aj neskorých NMS, sa ukazuje stále potreba rozsiahleho klinicko-patologického výskumu s cieľom spresniť korelácie medzi motorickými a NMS a ich presným vzťahom k morfológickým a funkčným patofyziologickým léziám v nervovom systéme. Rovnako je potrebné mať na pamäti, že celý rad NMS (a predovšetkým pre-motorických) príznakov pacienti sami spontánne nereferujú. Z tohto dôvodu je nevyhnutné aktívne anamnestické pátranie po týchto príznakoch, a to bez ohľadu na niektoré poučky o nepripustnosti kladenia sugestívnych otázok. Za samozrejmosť považujeme ich následný terapeutický manažment v súlade s poznatkami doby.

Literatúra

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely and Jones 1817.

- Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22(Suppl 1): S119-22. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.004.
- Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, et al. NMS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(3):399-406. doi: 10.1002/mds.23462.
- Vaskovic P, Hanany J, Hanakova M, et al. Nonmotor symptoms in early- and advanced-stage Parkinson's disease patients on dopaminergic therapy: how do they correlate with quality of life? *ERN Neurol* 2014;2014:587302. doi: 10.1155/2014/587302.
- Soh SE, Morris ME, McGinley A. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17(1):1-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.08.012.
- Shearer J, Green C, Counsell CE, et al. The impact of motor and non-motor symptoms on health state values in newly diagnosed idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2012;259(3):462-8. doi: 10.1007/s00415-011-6202-y.
- Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord* 2010;25(15):2493-500. doi: 10.1002/mds.23394.
- Bonnet AM, Jutras ME, Czerniecki V, et al. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease in 2012: relevant clinical aspects. *Parkinsonism Dis* 2012;2012:198316. doi: 10.1155/2012/198316.
- Storch A, Schneider CB, Wolz M, P et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* 2013;80(9):800-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e318285c1ed.
- Hillen ME, Sage JL. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996;47(3):1180-3.
- Wiljas T, Kaphan E, Azulay JP, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002;59(3):408-11.
- Seiki M, Takahashi K, Uematsu D, et al. Clinical features and varieties of non-motor fluctuations in Parkinson's disease: a Japanese multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(1):104-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.08.004.
- Picillo M, Arboni M, Erro R, et al. Gender differences in non-motor symptoms in early, drug-naïve Parkinson's disease. *J Neurol* 2013;260(1):2849-55. doi: 10.1007/s00415-013-7085-x.
- Tofaris GK, Spillantini MG. Physiological and pathological properties of alpha-synuclein. *Cell Mol Life Sci* 2007;64(17):2194-201.
- Hunn BH, Cragg SJ, Bolam JP, et al. Impaired intracellular trafficking defines early Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2015;38(3):178-88. doi: 10.1016/j.tns.2014.12.009.
- Pfkylová Vranová H, Mareš J, Hlužák P, et al. Tau protein and beta-amyloid(1-42) CSF levels in different phenotypes of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2012;119(3):353-62. doi: 10.1007/s00702-011-0708-4.
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24(2):197-211.
- 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(12):1863-72.
- Saunbier A, Jenner P, Todorova A, et al. Non-motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22(Suppl 1):S41-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.027.
- Dickson DW, Fujishiro H, Orr C, et al. Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(Suppl 3):S1-5. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70769-2.
- Müller A, Abolmaali N, Hummel T, et al. Cardinal symptoms of idiopathic Parkinson disease. *Akt Neurol* 2003;30(4):239-43.

22. Miyamoto T. Olfactory dysfunction in Parkinson disease and REM sleep behavior disorder. *Brain Nerve* 2012;64(4):356-63.
23. Wenning GK, Shephard B, Hawkes C, et al. Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand* 1995;91(4):274-80.
24. Katemichlager R, Evans A, Manson A, et al. Mucosa pruritus in Parkinson's disease: a double-blind clinical and pharmacological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(12):1672-7.
25. Ondo WG, Lai D. Olfaction testing in patients with tremor-dominant Parkinson's disease: is this a distinct condition? *Mov Disord* 2005;20(4):471-5.
26. Chahine LM, Weintraub D, Hawkins KA, et al. Cognition in individuals at risk for Parkinson's: Parkinson associated risk syndrome (PARS) study findings. *Mov Disord* 2015;31(1):86-94. doi: 10.1002/mds.26373.
27. Beach TG, White CL, Hladik CL, et al. Olfactory bulb-alpha-synucleinopathy has high specificity and sensitivity for Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2009;117(2):169-74. doi: 10.1007/s00401-008-0450-7.
28. Nicoletti A, Pugliese F, Nicoletti G, et al. Voluntary habits and clinical subtypes of Parkinson's disease: the FRAGAMP case-control study. *Mov Disord* 2010;25(14):2387-94. doi: 10.1002/mds.23297.
29. Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, et al. Active and passive smoking and risk of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2010;122(6):377-82. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01327.x.
30. Flowers KM, Kay DM, Factor SA, et al. Combined effects of smoking, coffee, and NSAIDs on Parkinson's disease risk. *Mov Disord* 2008;23(1):88-95.
31. Hermán MA, Takkouche B, Casamano-horta F, et al. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;52(3):276-84.
32. Moccia M, Ero R, Picillo M, et al. Quitting smoking: an early non-motor feature of Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21(3):216-20. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.008.
33. Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988;11(9):512-9.
34. Chaudhuri KR. Nocturnal symptom complex in PD and its management. *Neurology* 2003;61(Suppl 3):S17-23.
35. Garcia-Borequeo D, Larosa O, Bravo M. Parkinson's disease and sleep. *Sleep Med Rev* 2003;7(2):115-29.
36. Boeve BF. REM sleep behavior disorder: updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies and future directions. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1184:15-54. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05115.x.
37. Schenck C, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep* 2002;25:281-8.
38. Itanjo A, Molinero JL, Santamaría J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5(7):572-7.
39. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. Idiopathic REM sleep behaviour disorder in the transition to degenerative disease. *Mov Disord* 2009;24(15):2225-32. doi: 10.1002/mds.22757.
40. Grinberg LT, Rueb U, Alho AT, et al. Brainstem pathology and non-motor symptoms in PD. *J Neurol Sci* 2010;289(1-2):81-8. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.021.
41. Tachibana N. Historical overview of REM sleep behavior disorder in relation to its pathophysiology. *Brain Nerve* 2009;61(5):558-68.
42. Itanjo A, Tolosa E. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. In: Chaudhuri KR, Tolosa E, Schapira A, Poewe W, eds. *Non-motor symptoms of Parkinson's disease*. Oxford: Oxford Univ Press; 2009:177-93.
43. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(8):591-605.
44. Kim YK, Yoon IY, Kim JM, et al. The implication of nigrostriatal dopaminergic degeneration in the pathogenesis of REM sleep behavior disorder. *Eur J Neurol* 2010;17(3):487-92. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02854.x.
45. Chaudhuri K, Schapira A. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8(5):464-74. doi: 10.1016/S1473-4420(09)70068-7.
46. Dhawan V, Healy DG, Pal S, et al. Sleep-related problems in Parkinson's disease. *Age Aging* 2006;35(3):220-8.
47. Mitra T, Chaudhuri K. Sleep dysfunction and role of dysautonomia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(Suppl 3):S93-5.
48. Möller JC, Unger M, Stiasny-Kolster K, Oertel WH. Restless legs syndrome (RLS) and Parkinson's disease (PD)-related disorders or different entities? *J Neurol Sci* 2010;289(1-2):135-7. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.035.
49. Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol* 2002;59(3):421-4.
50. Garcia-Borequeo D, Odin P, Serrano C. Restless legs syndrome and Parkinson's disease: a review of the evidence for a possible association. *Neurology* 2003;61(Suppl 3):49-55.
51. Odin P. Sleep-related symptoms. In: Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Odin P, Antonini A, eds. *Handbook of Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease*. London: Springer Healthcare; 2011:57-65.
52. Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov Disord* 2007;22(Suppl 17):367-73.
53. Lim SY, Fox SH, Lang AE. Overview of the extranigral aspects of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2009;66(2):167-72. doi: 10.1001/archneurol.2008.561.
54. Saper C, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001;24(2):276-31.
55. Kaserová M. Autonomní dysfunkce u Parkinsonovy nemoci. *Postgraduální Med* 2015;17(1):34-40.
56. Jost WH. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2003;250(Suppl 1):128-30.
57. Palma JA, Kaufmann H. Autonomic disorders predicting Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20(Suppl 1):S94-8. doi: 10.1016/S1353-8020(13)07024-5.
58. Benarroch EE, Schmechel AM, Paris JE. Involvement of the ventrolateral medulla in parkinsonism with autonomic failure. *Neurology* 2000;54(4):963-8.
59. Jain S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17(2):77-83. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.08.022.
60. Sulzer D, Surmeier DJ. Neuronal vulnerability, pathogenesis, and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28(9):715-24. doi: 10.1002/mds.25187.
61. Cerasimo MG, Benarroch EE. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2012;46(3):559-64. doi: 10.1016/j.nbd.2011.10.014.
62. Froulx M, Courval FP, Wiseman MA, et al. Salivary production in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20(2):204-7.
63. Cerasimo MG, Raina GB, Calandra CR, et al. Dry mouth: an overlooked autonomic symptom of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2011;1(2):169-73. doi: 10.3233/JPD-2011-11021.
64. Nóbrega AC, Rodrigues B, Torres AC, et al. Is drooling secondary to a swallowing disorder in patients with Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14(3):243-5.
65. Del Tredici K, Hawkes CH, Ghebremedhin E, et al. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2010;119(6):703-13. doi: 10.1007/s00401-010-0665-2.
66. Kaif JG, Do Swart BJ, Bloem BR, et al. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(4):311-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.11.006.
67. Müller J, Wenning GK, Vermy M, et al. Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Arch Neurol* 2001;58(2):259-64.
68. Matsumoto H, Sengoku R, Saito Y, et al. Sudden death in Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *J Neurol Sci* 2014;343(1-2):149-52. doi: 10.1016/j.jns.2014.05.060.
69. Tanaka Y, Kato T, Nishida H, et al. Is there a delayed gastric emptying of patients with early-stage, untreated Parkinson's disease? An analysis using the 13C-acetate breath test. *J Neurol* 2011;258(3):421-6. doi: 10.1007/s00415-010-5769-z.
70. Müller T, Erdmann C, Breinen D, et al. Impact of gastric emptying on levodopa pharmacokinetics in Parkinson disease patients. *Clin Neuropharmacol* 2006;29(2):61-7.
71. Doi H, Sakakibara R, Sato M, et al. Plasma levodopa peak delay and impaired gastric emptying in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2012;319(1-2):86-8. doi: 10.1016/j.jns.2012.05.030.
72. Cerasimo MG, Benarroch EE. Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord* 2008;23(8):1065-75.
73. Marrinan S, Emmanuel AV, Bum DJ. Delayed gastric emptying in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29(1):23-32. doi: 10.1002/mds.25708.
74. Abbot RD, Ross GW, Petrovitch H, et al. Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies. *Mov Disord* 2007;22(11):1581-6.
75. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17(10):10-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.08.003.
76. Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci* 2001;92(1-2):76-85.
77. Gelpi E, Navarro-Otano J, Tolosa E, et al. Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Mov Disord* 2014;29(8):1010-8. doi: 10.1002/mds.25776.
78. Malek N, Swallow D, Grossi KA, et al. Alpha-synuclein in peripheral tissues and body fluids as a biomarker for Parkinson's disease - a systematic review. *Acta Neurol Scand* 2014;130(2):59-72. doi: 10.1111/ane.12247.
79. Jost WH. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010;289(1-2):69-73. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.020.
80. Mathers SE, Kempster PA, Law PI, et al. Anal sphincter dysfunction in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1989;46(10):1061-4.
81. Sung HY, Choi MG, Kim YL, et al. Anorectal manometric dysfunctions in newly diagnosed, early-stage Parkinson's disease. *J Clin Neurol* 2012;8(3):184-9. doi: 10.3988/jcn.2012.8.3.184.
82. Beach TG, Adler CH, Sue LL, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010;119(6):689-702. doi: 10.1007/s00401-010-0664-3.
83. Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T, et al. Colonic transit time and rectoanal videomanometry in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(2):268-72.
84. Sakakibara R, Tateno F, Nagao T, et al. Bladder function of patients with Parkinson's disease. *Int J Urol* 2014;21(7):638-46. doi: 10.1111/iju.12421.
85. 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(5):807-11.
86. Langston JW, Fornio LS. The hypothalamus in Parkinson disease. *Ann Neurol* 1978;3(2):129-33.
87. Möller JC, Eggert KM, Unger M, et al. Clinical risk benefit assessment of dopamine agonists. *Eur J Neurol* 2008;15(Suppl 2):15-23. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02214.x.
88. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, et al. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18(12):1459-63.
89. Schestatsky P, Vall-Solé J, Ehlers JA, et al. Hyperhidrosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21(10):1744-8.
90. Schestatsky P, Ehlers JA, Rieder CR, et al. Evaluation of sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12(8):486-91.
91. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004;318(1):121-34.
92. Jain S, Siegle GL, Gu C, et al. Autonomic insufficiency in pupillary and cardiovascular systems in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17(2):119-22. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.11.005.
93. Hon N, Takamori M, Hirayama M, et al. Pupillary supersensitivity and visual disturbance in Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 2008;18(1):20-7. doi: 10.1007/s10286-008-0453-4.
94. 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(2):137-44.
95. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retina of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1990;31(11):2473-5.
96. Devos Q, Tir M, Maurice CA, et al. ERG and anatomical abnormalities suggesting retinopathy in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2005;65(7):1107-10.
97. Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 2006;16(1):46-54.
98. Fujishiro H, Frigerio R, Burnett M, et al. Cardiac sympathetic denervation correlates with clinical and pathological stages of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23(8):1085-92. doi: 10.1002/mds.21989.
99. Orimo S, Arino T, Itoh Y, et al. Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuropathol* 2005;109(6):583-8.
100. Orimo S, Uchiyama T, Nakamura A, et al. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain* 2008;131(3):642-50.
101. Sommer S, Aral-Becher B, Jost W. Nondipping in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011;2011:897586. doi: 10.4061/2011/897586.
102. Luciano GL, Brennan MJ, Rothberg MB. Postprandial hypotension. *Am J Med* 2010;123(3):281.e1-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.06.026.
103. Tsukamoto T, Kitano Y, Kuno S. Blood pressure fluctuation and hypertension in patients with Parkinson's disease. *Brain Behav* 2013;3(6):710-4. doi: 10.1002/brb3.179.
104. Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(3):445-54.
105. Nilsson FM, Kessig LV, Bolwig TG. Increase risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104(5):380-6.
106. Mylobodsky M, Lalonde FM, Hicks L. Are patients with Parkinson's disease suicidal? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2001;14(3):120-4.
107. Funkiewiez A, Aducci C, Caputo E, et al. Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behavior in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(8):834-9.
108. Reichmann H, Schneider C, Löhle M. Non-motor features of Parkinson's disease: depression and dementia. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(Suppl 3):S87-92. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70789-8.
109. 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(6):1314-22.
110. Jellinger KA. Pathology of Parkinson's disease: Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuroanat* 1991;14(3):153-97.
111. Richard IH. Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2005;96:42-55.
112. Shiba M, Bower JH, Maragone DM, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000;15(6):669-77.
113. Weiskopf MG, Chen H, Schwatzschild MA, et al. Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18(6):646-51.
114. Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2009;256(Suppl 3):293-8.
115. Löhle M, Storch A, Reichmann H. Beyond tremor or rigidity: non-motor features of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2009;116(11):1483-92. doi: 10.1007/s00702-009-0274-1.
116. Alvez G, Wentzel-Larsen T, Jansen JP. Is fatigue and independent and persistent symptom in patients with Parkinson's disease? *Neurology* 2004;63(10):1908-11.
117. Oguro M, Tachibana H, Toda K, et al. Apathy and depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010;23(1):35-41. doi: 10.1177/0891988709351834.
118. Sterkerink SE, Mayberg SE, Prezioso TJ, et al. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry* 1992;4(2):134-9.
119. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(6):636-42.
120. Skovranek M, Gdovinova Z, Rosenberger J, et al. The associations between fatigue, apathy, and depression in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2015;131(2):80-7. doi: 10.1111/ane.12282.
121. 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(8):837-44. doi: 10.1002/mds.21956.
122. Winter Y, von Cairpenhausen 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(4):265-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.01.003.
123. Vossius C, Larsen JP, Janvin C, et al. The economic impact of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(8):1541-4. doi: 10.1002/mds.23661.
124. 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(5):919. doi: 10.1002/mds.23573.
125. Sampaio C, Goetz CG, Schrag A. Rating scales in Parkinson's disease. Oxford University Press, New York 2012.
126. Aarsland D, Kvaloy JT, Andersen K, et al. The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *J Neurol* 2007;254(1):38-45.
127. Bronnick K, Alves G, Aarsland D, et al. Verbal memory in drug-naïve, newly diagnosed Parkinson's disease: The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology* 2010;25(1):14-24.
128. Hurlig HL, Trojanowski JQ, Galvin J, et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54(10):1916-21.
129. Aarsland D, Perry R, Brown A, et al. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol* 2005;58(5):773-6.
130. Braak H, Rub U, Jansen Steur EN, et al. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 2005;64(8):1404-10.
131. Mayo MC, Bordenon Y. Dementia with Lewy bodies. *Semin Neurol* 2014;34(2):182-8. doi: 10.1055/s-0034-1381741.
132. Fernandez HH, Aarsland D, Fenelon G, et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: critiques and recommendations. *Mov Disord* 2008;23(4):484-500. doi: 10.1002/mds.21875.
133. Fenelon G, Mahieux F, Huzon R, et al. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123(4):733-45.
134. Hely MA, Morris JG, Reid WG, et al. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005;20(2):190-9.
135. Fenelon G. Psychosis in Parkinson's disease: phenomenology, frequency, risk factors, and current understanding of pathophysiological mechanisms. *CNS Spectr* 2008;13(Suppl 4):18-25.
136. Aarsland D, Larsen J, Tandberg E, et al. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(9):938-42.
137. Papageorgiou S, Mash D. Psychotic symptoms in Parkinson's disease. From descriptions to etiology. *J Neurol* 2005;252(7):753-64.
138. Fernandez HH, Trieschmann ME, Okun MG. Rebound psychosis: effect of discontinuation of antipsychotics in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20(1):104-5.
139. Poilak P, Tison F, Rascol O, et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomized, placebo controlled study with open follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(5):689-95.
140. Factor SA, Feustel PJ, Friedman JH, et al. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology* 2003;60(11):1756-61.
141. Goetz CG, Fan W, Leurgans S, et al. The malignant course of "benign hallucinations" in Parkinson's Disease. *Arch Neurol* 2006;63(5):713-6.
142. Aarsland D, Larsen JP, Karlsen K, et al. Mental symptoms in Parkinson's disease: are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14(10):866-74.
143. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population based, prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(9):938-42.
144. Goetz CG, Stebbins GT. Mortality and hallucinations in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45(4):669-71.
145. Weintraub D, Hurlig H. Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Psychiatry* 2007;164(10):1491-8.
146. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002;125(2):391-403.
147. Gescheidt T, Bares M. Impulse control disorders in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg* 2011;111(1):3-9.
148. Bonfanti AB, Gatto EM. Kleptomania, an unusual impulsive control disorder in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16(5):358-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.02.004.
149. 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;17(4):539-40. doi: 10.1016/j.jocn.2009.09.001.
150. Voon V, Hassan K, Zurorowski M, et al. Prospective prevalence of pathological gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006;66(11):1750-2.

151. 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):969-73.
152. Molina JA, Sáinz-Artiga MI, Fraile A, et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord* 2000;15(5):869-72.
153. Smeding HM, Goudriaan AE, Foncke EM, et al. Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(5):517-9.
154. Ardouin C, Voon V, Worbe Y, et al. Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 2006;21(11):1941-6.
155. Witjas T, Baunez C, Henry JM, et al. Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord* 2005;20(8):1052-5.
156. Lhomme E, Klingner H, Thobois S, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain* 2012;135(5):1463-77. doi: 10.1093/brain/awg078.
157. Eusebio A, Witjas T, Cohen J, et al. Subthalamic nucleus stimulation and compulsive use of dopaminergic medication in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(8):868-74. doi: 10.1136/jnnp-2012-302387.
158. Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(6):701-7.
159. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol* 2011;68(2):165. doi: 10.1001/archneurol.2010.260.
160. Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007;64(8):1089-96.
161. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3,090 patients. *Arch Neurol* 2010;67(5):589-95. doi: 10.1001/archneurol.2010.65.
162. 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):225-33. doi: 10.1002/mds.23480.
163. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 2005;8(11):1481-9.
164. 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* 2005;84(4):423-8.
165. 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(7):867-76. doi: 10.1002/mds.22898.
166. Evans AH, Katzenschneider R, Paviour D, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004;19(4):397-405.
167. Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, et al. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20(1):77-81.
168. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, et al. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson's disease. *Neurology* 2005;65(10):1570-4.
169. Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 2000;95(Suppl 2):S91-117.
170. Hanagasi HA, Akat S, Gurvit H, et al. Pain is common in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;113(1):11-3. doi: 10.1016/j.clineuro.2010.07.024.
171. Beiske AG, Loge JH, Ranningsen A, et al. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *Pain* 2009;141(1-2):173-7. doi: 10.1016/j.pain.2008.12.004.
172. Valkovic P, Winar M, Singlarova H, et al. Pain in Parkinson's disease: a cross-sectional study of its prevalence, types, and relationship to depression and quality of life. *PLoS One* 2015;10(8):e0136541. doi: 10.1371/journal.pone.0136541.
173. Nolano M, Provitera V, Estaneao A, et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain* 2008;131(7):1903-11.
174. 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(4):421-9.
175. 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(12):1557-63.
176. Gebhart GF. Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;27(8):729-37.
177. 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(7):1047-56.
178. Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2009;256(Suppl 3):293-8. doi: 10.1007/s00415-009-5240-1.
179. Chaudhuri KR. Other symptoms. In: Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Odin P, eds. *Handbook of non-motor symptoms in Parkinson's disease*. London: Springer Healthcare 2011:57-65.
180. Larsen JP, Karlson K, Tandberg E. Clinical problems in non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a community based study. *Mov Disord* 2000;15(5):826-9.
181. van Dijk JP, Havlikova E, Rosenberger J, et al. Influence of disease severity on fatigue in patients with Parkinson's disease is mainly mediated by symptoms of depression. *Eur Neurol* 2013;70(3-4):201-9. doi: 10.1159/000351779.
182. Mitchell AW, Lewis SJ, Folkyns T, et al. Biomarkers and Parkinson's disease. *Brain* 2004;127:1693-705.



MUDr. Sandra Kurčová

MUDr. Sandra Kurčová promovala na Jesseniovej lekárskej fakulte v Martine Univerzity Komenského v Bratislave v roku 2013. Po ukončení štúdia bola prijatá do doktorského štúdiijného programu Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci v obore Neurologia s tématom zaoberajúcim sa non-motorickými symptómami Parkinsonovej choroby v súvislosti s terapiou hlbokou mozgovou stimuláciou. Aktuálne pracuje ako lekárka Centra pro diagnostiku a léčbu neurodegenerativních onemocnění na Neurologické klinice LF UP a FN v Olomouci.

Vědomostní test

1. Non-motorické príznaky pri PCh:

- a) sa vyskytujú v menej ako 50 % prípadoch
- b) neovplyvňujú zásadným spôsobom kvalitu života pacientov
- c) vznikajú najviac tri roky pred objavením sa motorickej symptomatiky
- d) neurodegeneratívne zmeny, ktoré ich podmieňujú, začínajú v čuchovom jadre, dorzálnom jadre nervus vagus, nucleus raphe a locus coeruleus

2. K pre-motorickým príznakom PCh nepatrí:

- a) porucha čuchu
- b) porucha správania sa viazaná na REM spánok
- c) dysfágia
- d) zraková dysfunkcia

3. Porucha správania sa viazaná na REM spánok (RBD):

- a) diagnózu RBD je možné stanoviť jedine polysomnografiou
- b) RBD je možné ovplyvniť dopaminergnou terapiou
- c) RBD nemá prognostický význam z hľadiska budúceho možného rozvoja neurodegenerácie
- d) RBD sa prejavuje výraznou pohybovou a zvukovou hyperaktivitou počas spánku pri tzv. živých snoch, ktorá nezriedka vedie k poraneniu

4. Hyposmia alebo anosmia:

- a) stanovenie diagnózy je náročné a vyžaduje špeciálne vybavenie
- b) stanovenie diagnózy nevyžaduje spoluprácu ORL
- c) nemá význam ako včasný marker budúceho rozvoja PCh
- d) má význam ako včasný marker budúceho rozvoja Alzheimerovej choroby

5. Fajčenie (nikotinizmus):

- a) má pravdepodobne protektívny význam z hľadiska budúceho možného rozvoja PCh
- b) nemá žiadny vzťah k PCh
- c) dobrovoľné zanechanie fajčenia je včasným markerom budúceho možného rozvoja PCh
- d) je odporúčané spolu s kannabinoidmi pacientom s PCh

6. Porucha salivácie:

- a) ovplyvňuje ju podaním botulotoxínu do glandula parotis obojstranne
- b) hypersalivácia nie je príčinou vytekania slín z úst
- c) porucha salivácie nemá súvislosť s dysfágiou
- d) porucha salivácie je jeden z najčastejších autonómnych príznakov PCh v súčasnosti

7. Gastroparéza:

- a) stanovenie diagnózy je náročné a vyžaduje spoluprácu gastroenterológa a špeciálne vybavenie
- b) je dôvodom nepodávania L-DOPA spolu s jedlom
- c) je neskorým a zriedkavým autonómym príznakom PCh
- d) nepodlieha patogeneticky na vzniku motorických fluktuácií

8. Obstipácia:

- a) je v súčasnosti pri PCh zriedkavá v dôsledku zmeny civilizačných stravovacích návykov v posledných dekádach
- b) poruchy vyprázdňovania stolice nie sú spôsobené iba črevnou hypomotilitou, ale aj poruchou defekačného reflexu
- c) v črevnej sliznici nie je možné histopatologicky stanoviť prítomnosť alfa-synukleínu
- d) nucleus dorsalis nervi vagi predĺzenej miechy nezohráva úlohu v patogenéze obstipácie

9. Ortostatická hypotenzia:

- a) je včasný autonómny príznak PCh
- b) je spojená naopak s vysokými hodnotami TK v polohe vľahu, pričom najčastejšie je to tzv. nočná hypertenzia
- c) pri kontinuálnom monitorovaní TK sa napriek vyššie uvedenému nezistili závažnejšie fluktuácie hodnôt TK
- d) dopaminergná terapia nesúvisí so vznikom ortostatickej hypotenzie

10. Poruchy potenia:

- a) najčastejšie ide o profúzne potenie sa počas tzv. off-stavov
- b) porucha nie je ovplyvniteľná optimalizáciou diurnálnej úrovne dopaminergnej stimulácie
- c) zvýšené potenie nebolo zaznamenané v tzv. peak of dose fázach
- d) zvýšené potenie je lokalizované v oblasti dolných končatín a brucha

11. Psychotické prejavy:

- a) sú v súčasnosti z dôvodu nepoužívania anticholinergik pri PCh zriedkavé
- b) v prípade ich výskytu vo včasnom štádiu ochorenia sa uvažuje o alternatívnej diagnóze (napr. demencia s Lewyho telieskami alebo Alzheimerova choroba)
- c) najčastejšie sa jedná o sluchové halucinácie v pokročilom štádiu PCh
- d) pri objavení sa psychotických príznakov vysadzujeme L-DOPA a uprednostňujeme agonistov s 24-hod účinkom

12. Bolesť pri PCh:

- a) nie je frekventným ani kvalitu života ovplyvňujúcim faktorom
- b) najznámejším prejavom je bolesť dolnej končatiny akralne pri tzv. rannej end of dose dystónii
- c) nejedná sa o neuropatickú bolesť, ale o vertebrálnu a kĺbovú bolesť pri generalizovanej rigidite, hypokinézii a poruchách držania tela z toho vyplývajúcich
- d) nejedná sa o bolesť v pravom zmysle slova, ale je to vždy prejav larvovanej depresie

13. Kognitívny deficit a demencia:

- a) nie sú súčasťou klinického obrazu PCh
- b) jedná sa o veľmi časté nemotorické príznaky PCh
- c) nastupujú v pokročilých štádiách ochorenia po viac ako 10 rokoch jeho trvania
- d) ich prítomnosť obvyčajne signalizuje súbeh PCh s multiinfarktovým ischemickým poškodením mozgu

14. Anxieta:

- a) úzkosť nemá vzťah k úrovni dopaminergnej stimulácie
- b) anxiolytická medikácia je pri PCh kontraindikovaná
- c) úzkosť pri PCh je analógiou k úzkosti pri iných chronických diagnózach (napr. diabetes mellitus, reumatoidná artritída)
- d) úzkosť pri PCh môže mať podobu rôznych fóbií, panicky poruchy, ale aj generalizovanej úzkostnej poruchy

15. Depresia:

- a) kognitívne poruchy pri PCh sú podmienené spolupritomnou depresiou (ide o pseudodemenciu)
- b) koncepcia tzv. kontinuálnej dopaminergnej stimulácie nemá vplyv na manifestáciu depresívnych príznakov
- c) depresia spolu s bolesťou patrí k najčastejším úvodným nemotorickým príznakom PCh
- d) amitriptylín je pri PCh kontraindikovaný

16. Poruchy spánku pri PCh:

- a) nadmerná denná spavosť je sekundárna pri poruchách nočného spánku
- b) akatázia, syndróm nepokojných nôh a periodické pohyby dolných končatín predstavujú rôzne pomenovania toho istého javu
- c) poruchy nočného spánku nesúvisia s regulačnými okruhmi spánok-bdenie, ale sú podmienené nočným pohybovým off-stavom spolu s nyktúniou
- d) syndróm nepokojných nôh je častejší pri PCh v porovnaní so všeobecnou populáciou

17. Urogenitálne poruchy pri PCh:

- a) porucha močenia je analogická poruche pri diabetes mellitus – jedná sa o periférny hypotonický veľkokapacitný mechúr
- b) hypersexualita postihuje hlavne mužov a je dôsledkom dopamínovej terapie a poruchy kontroly impulzov
- c) hyposexualita (zníženie libida) je zriedkavá a mužské pohlavie nepostihuje vôbec
- d) použitie sildenafilu v liečbe erektilnej dysfunkcie nie je evidence-based pri PCh – z tohto dôvodu a z dôvodu dopamínového deficitu preferujeme perorálny apomorfin

18. Poruchy kontroly impulzov:

- a) nesúvisia s dopamínovou liečbou
- b) patofyziologicky zahŕňajú neuronálne okruhy, do ktorých je kľúčovo zapojený nucleus basalis
- c) kleptománia nepatrí do skupiny možných klinických prejavov poruchy kontroly impulzov
- d) príčinou je patologické nastavenie systému motivácia–konanie–odmena u disponovaných osôb s PCh

19. Dopamínový dysregulačný syndróm:

- a) je známy aj pod označením „heliófilná homeostatická dysregulácia“

- b) stav patofyziologicky nesúvisí s neuronálnymi okruhmi, do ktorých je zapojený aj nucleus accumbens
- c) typickými klinickými prejavmi sú extrémne výrazné hyperkinézie a rôzne neprehľadnuteľné poruchy správania sa
- d) stav je podmienený vedomou redukciou dopamínovej liečby samotnými pacientmi

20. Ktorý z non-motorických príznakov nemá priamu súvislosť s dopamínovou neurotransmisiou:

- a) zraková dysfunkcia
- b) apatia
- c) obštipácia
- d) únava

2. Špeciálna časť

Počas uplynulých 6 rokov sme sa sústredili na diagnostiku non-motorických a motorických prejavov PCh u pacientov pred a po zavedení systému STN-DBS za pomoci široko používaných a odbornými spoločnosťami odporučených dotazníkových metód. Za týmto účelom sme vybrali 7 dotazníkov, z ktorých 5 si pacient dokáže vyplniť sám, pri 2 je nevyhnutná spolupráca lekára. Z týchto 7 dotazníkov je 6 zameraných na non-motorické domény a 1 na hodnotenie motorických symptómov, 2 dotazníky zamerané na sexuálne dysfunkcie sú viazané na pohlavie. Súbor pacientov sme vyhodnocovali pred implantáciou, 1 mesiac a 3 mesiace po implantácii. V prvej práci prezentujeme naše výsledky preukázané na 24 hodnotených pacientoch.

V druhej časti na našu prvú prácu priamo nadväzujeme. Pomocou softwarového systému SureTune™ sme sa u vyššie spomínaných 24 pacientov pokúsili o presnú lokalizáciu zavedených elektród systému DBS v subthalamickom jadre. V korelácii s výsledkami z prvej časti nášho výskumu sme sa snažili preukázať asociáciu medzi ovplyvnením non-motorických domén PCh a umiestnením elektód STN-DBS.

2.1. Bilateral subthalamic deep brain stimulation initial impact on non-motor and motor symptoms in Parkinson's disease - an open prospective single institution study

Abstract

Background: Numerous studies document significant improvement in motor symptoms in patients with Parkinson's disease (PD) after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS). However, little is known about the initial effects of STN-DBS on non-motor domains.

Objective: To elucidate the initial effects of STN-DBS on non-motor and motor symptoms in PD patients in a four-month follow-up.

Methods: An open prospective study followed 24 patients with PD who underwent STN-DBS. The patients were examined using dedicated rating scales preoperatively and at one and four months following STN-DBS to determine initial changes in motor and non-motor symptoms.

Results: Patients at Month 1 after STN-DBS had significantly reduced the Parkinson's Disease Questionnaire scores ($P=.018$) and *Scales for Outcomes in Parkinson's disease* -Autonomic scores ($P=.002$); these scores had increased at Month 4 after DBS-STN. Non-motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease had improved significantly at Month 1 ($P<.001$); at Month 4, it remained significantly lower than before stimulation ($P=.036$). There was no significant difference in The Parkinson's Disease Sleep Scale at Month 1 and significant improvement at Month 4 ($P=.026$). There were no significant changes in The Female Sexual Function Index or International Index of Erectile Function. Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III scores show significant improvements at Month 1 ($P<.001$) and at Month 4 ($P<.001$).

Conclusions: STN-DBS in patients with advanced PD clearly improves not only motor symptoms, but also several domains of non-motor functions, namely sleep, autonomic functions and quality of life quickly following the start of stimulation.

Keywords: deep brain stimulation, subthalamic nucleus, non-motor symptoms

Introduction

Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS) has been well established over the past 20 years for the symptomatic treatment of motor complications in advanced Parkinson's disease (PD). It provides more constant and predictable benefits than pharmacological therapy. STN-DBS lessens motor fluctuations, dyskinesias, bradykinesia, akinesia, and tremor; it also reduces dopaminergic drug requirement [1]. Numerous studies have documented significant improvements in motor symptoms and quality of life of PD patients after STN-DBS [2].

Non-motor symptoms (NMS) are now recognised as an integral part of the PD clinical picture, both at the early stages and throughout the whole course of the disease, and even at the very onset of the disease, before any of the classical motor symptoms develop [3,4]. Recent records indicate that NMS occur in up to 100% of PD patients, influencing the degree of disability and quality of life much more than motor symptoms [5]. Evidence about the effects of DBS on non-motor symptoms in PD is still sparse and under debate [6,7,8]. The aim of our open, prospective, single institution study was to assess the initial impact of DBS on motor and non-motor symptoms of advanced PD. The data were collected during four-month follow-up in 24 patients with advanced, fluctuating PD who underwent STN-DBS surgery. For the assessment, validated non-motor and motor outcome scales were used, in contrast to previous study of Wolz et al., who assessed the immediate effect of STN-DBS on isolated non-motor symptoms [9]

Methods

Subjects

24 PD patients (4 females / 20 males) treated for advanced PD by the bilateral STN-DBS were examined and followed-up; their demographic data are in **Table 1**. All patients consented to undergo clinical assessments prior to surgery and stimulation, and at regular intervals afterwards. Neuropsychological and neuropsychiatric assessments of patients were performed to exclude significant psychiatric disorder and dementia.

Ethical approval

The study was approved by the local ethics committee and was conducted according to the Declaration of Helsinki principles.

Clinical assessment

We evaluated motor symptoms and NMS pre-operatively and postoperatively in PD patients utilizing the following scales:

- **Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, (MDS-UPDRS), part III: Motor Examination [10]**

UPDRS was originally developed in the 1980s [11] and is the most widely used scale to assess impairment and disability in PD patients. MDS-UPDRS is the Movement Disorder Society's revision of UPDRS [10]. We used the motor section of the UPDRS (Part III), which contains 33 scores based on 18 items, some with several scores for different body regions.

- **Non-motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease (NMSS) [12]**

NMSS is a clinician-administered scale with weighted scores that tests for the frequency and severity of non-motor symptoms (NMS) over the previous month. Severity is rated on a scale from 0 to 3 points and symptom frequency from 1 point (<once a week) to 4 points (daily or all the time). NMS are assessed in nine domains with 30 questions. The maximum possible NMSS total score is 360; the minimum possible score is 0.

- **The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) [13]**

The PDQ-39 is a self-administered measure of subjective health status. It is composed of 39 items grouped in eight sub-scales including mobility, activities of daily living, emotional well-being, stigma, social support, cognition, communication, and bodily discomfort [13]. The time frame is "over the last month" and responses are scored from 0 (never) to 4 (always). Sub-scales scores range from 0 to 100 and are obtained

by transforming the total sum of the items into percentage points based on the maximum possible sub-scale score [14].

- ***Scales for Outcomes in Parkinson's disease - Autonomic (SCOPA-Aut) Questionnaire* [15]**

SCOPA-AUT is a self-administered questionnaire to assess dysautonomia [15]. It consists of 25 items, including three cardiovascular, seven gastrointestinal, six urinary, four thermoregulatory, one pupillomotor, and two sexual items, with a frequency from 0 (never) to 3 (often).

- ***The Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)* [16]**

The PDSS is a self-rated scale designed to measure nocturnal problems, sleep disturbance, and excessive daytime sleepiness in PD over the previous week [16]. Patients evaluate 15 aspects of nocturnal and daytime sleep on a linear scale from 0 (bad) to 10 (good). The maximum possible score is 150.

- ***International Index of Erectile Function (IIEF)* [17]**

The IIEF is a reliable, self-administered measure of erectile function composed of 15 items.

- ***The Female Sexual Function Index (FSFI)* [18]**

The FSFI, a 19-item questionnaire, is a brief, multidimensional scale for assessing sexual function in women [18].

- ***Jay Modified Minnesota Impulsive Disorders Interview (mMIDI)* [19]**

The mMIDI is a self-administered questionnaire designed to screen for impulsive disorders. It is composed of 5 parts that focus on compulsive buying, compulsive gambling, compulsive sexual behaviour, compulsive eating and punting behaviour.

The data were collected preoperatively, one month after neurosurgery intervention, just before the adjustment of initial stimulation parameters (Month 1 - M1) and three months after the stimulation parameters were adjusted (Month 4 - M4). We used native language versions of the listed scales which were validated in previous clinical trials.

Statistical methods

For data analyses we used statistical software IBM SPSS Statistics version 22. The Wilcoxon rank test was used to assess the effect of DBS in modifying quantitative parameters at Month 1 and 4. The positive and negative changes in mMIDI scores were analysed using McNemar's test. The significance level was set at 0.05 for all tests. There was used the Bonferroni correction for multiple comparisons. Normality of data was assessed using the Shapiro-Wilk test.

Results

Twenty-four patients (4 women/ 20 men) participated in this pilot study. The demographic and disease-specific details of participants are shown in **Table 1**. The changes in the dosage of levodopa and dopamine agonists before STN-DBS and 4 months following the implantation are also shown there; a substantial reduction in daily dopaminergic drug requirements was present in the majority of cases. **Table 2** shows the changes in the values of MDS-UPDRS III and non-motor scales one (M1) and four months (M4) postoperatively (mean, median, standard deviation, minimum range, maximum range) and also significance values based on paired Wilcoxon test or McNemar's test for mMIDI.

Bilateral STN-DBS in patients with PD at Month 1 significantly reduced PDQ-39 scores ($P=.018$) and SCOPA-AUT scores ($P=.002$). But four months after implantation, the PDQ-39 and SCOPA-AUT scores were again increased, and the difference in the value before the stimulation was no longer statistically significant.

NMSS scores improved significantly at Month 1 ($P < .001$); at Month 4, the scores remained significantly lower than before stimulation ($P = .036$). The Cardiovascular, Sleep/Fatigue, Gastrointestinal, and Urinary subscores were significantly reduced at Month 1, but at Month 4 only the Miscellaneous score had a significant reduction (**Table 2**).

There was no significant difference in PDSS scores between baseline and Month 1 after DBS implantation, but there was a significant increase in PDSS score at Month 4 ($P = .026$).

MDS-UPDRS Part III scores show a significant improvement at Month 1 ($P < .001$) and at Month 4 after DBS implantation ($P < .001$).

DBS treatment resulted in no significant changes in FSFI or in IIEF at Month 1 or at Month 4.

Impulse control disorder (ICD) was present in only 4 patients, so we do not list the results as they cannot be considered relevant.

Discussion

- **MDS-UPDRS, part III: Motor Examination**

The improvements, i.e. the differences between the values at baseline and Months 1 and 4 in this scale were highly significant, as could be expected since STN-DBS was primarily developed and is indicated for the treatment of motor complications of Parkinson's disease [20].

- **Non-motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease**

A comparison of the overall NMSS values showed marked improvements at M1 and M4, with significance of $< .001$ and $.036$, respectively. When the individual domains were analysed, significant differences were present only in the following domains:

Cardiovascular, Sleep/Fatigue, Gastrointestinal and Urinary at M1; only in Miscellaneous at M4. It is hard to speculate whether the improvements in these domains were caused by the lesional effect of the STN implantation, or whether it is a behavioural rebound effect of the patient's positive expectations. We favour the lesional effect in the Sleep/Fatigue domain, because this has been reported in previous studies, although some of them were conducted on smaller cohorts [21]. Nevertheless, a heuristic analysis for this NMSS domain should be conducted, since the results in our group were different when they were compared with the PDSS (PDSS improvement was not significant at M1 and highly significant at M4). Improvement in the functioning of visceral organs has rarely (if ever) been noted in connection with DBS treatment, so we suspect a dominant role of positive treatment expectation here, as this has been repeatedly reported for cognitive and even motor functions [22]. Improvement in the Miscellaneous - olfactory function and excessive sweating subdomains - has been recently reported, and we support the authors' explanation of this effect, although their patients were assessed 6 months following the start of stimulation [23].

- **The Parkinson's Disease Questionnaire**

An initial significant improvement in the PDQ-39 value in M1 was followed by a return to practically identical values as before surgery in M4. This fact is in our opinion a holistic reflection of the fact that quality of life is significantly affected by patients' expectations. The initial post-surgical improvement, still present at the M1 visit, was caused by the positive expectations of patients who believed that the stimulation process would substantially improve their motor symptoms. The slow and only gradual course of improvement over the first three months of stimulation changed the original position in the patient/doctor/treatment pattern, and thus the PDQ-39 score at M4 may reflect incompletely fulfilled expectations.

- **SCOPA-AUT Questionnaire**

Previous studies used different tools to assess autonomic functions [24,25], so it is difficult to compare their results from relatively small groups of patients with our results. Nevertheless, we recorded a highly significant improvement following the

surgery (M1), and a subsequent return to the values before surgery at M4. This difference can be explained by either lesional effects of the implantation [26], or by common positive expectations, which may afflict the functions assessed in the SCOPA-AUT scale [27, 28].

- **The Parkinson's Disease Sleep Scale**

Our PDSS results correlate with the results of the 8 studies reported in a recent meta-analysis [29]. In 6 of these studies, mean PDSS score was significantly improved (16-41%) following DBS implantation; this improvement was present in all studies at 4 weeks after surgery, and remained stable for the next 6 months. It has been speculated that STN stimulation directly affects sleep physiology via anatomical connections of the STN with the pedunculopontine nucleus, nucleus raphe, and laterodorsal tegmental nucleus. Taking into account the incomplete evidence of the role of STN in these anatomical structures, we prefer the explanation that the sleep improvement was caused by the significant alleviation of night motor complications, namely off-states and painful early morning dystonia, similarly as in apomorphine treatment [30,31].

- **International Index of Erectile Function**

In our group, there was no significant difference or trend between the mean values of IIEF at baseline and Month1 and Month4. This finding contradicts previous studies as listed in the review by Tykocki [32]. Several reports highlighted hyper-sexuality induced by STN-DBS, and one study [33] found evidence of improved sexual functioning after STN-DBS. Why this effect was not found in our patient population (20 males) is not clear; the relatively short period of stimulation may be a substantial factor. As there are similarities between DBS and dopaminergic stimulation, it is worth mentioning our study with pergolide, in which the improvement in the IIEF scale was present only after 6 months of treatment [34].

- **The Female Sexual Function Index**

Previous reports did not note any significant improvement of sexual dysfunction in female subjects undergoing STN-DBS [33]. The number of female subjects in our study was very low, so the results are not relevant.

- **Jay Modified Minnesota Impulsive Disorders Interview**

Some studies have reported improved impulse control disorder after STN-DBS, as assessed by clinical diagnostic interview and neuropsychological examination [35]. In our group, there were only three patients with recorded impulse control disorder (gambling, punding and compulsive shopping). Despite the individual improvement following the start of DBS treatment, the number of patients is too low to comment on the improvement measured with this scale.

Limitations of the study

There are several limitations of our study to be considered. Firstly we have to mention that some of the scales we used, are just self-administered questionnaires which are trying to present a holistic assessment of non-motor symptoms. We also have to admit the option that some of the patients might be reluctant to reveal certain NMS in a clinical setting and so the results can be inaccurate. Also, the impact of the reduction of oral medication on the appearance of non-motor symptoms has not been fully elucidated yet. Nevertheless, practically none of the NMS, which has been afflicted in the STN-DBS treatment in our study, is caused by the dopaminergic medication, all of them are generally seen as a symptom of the disease itself [36]. Using short-term follow-up investigations minimizes the impact that disease progression could have on NMS and enables us to address the research question in a relatively short time span. However, the optimal stimulating parameters and medical equilibration can be achieved 6 months after STN-DBS or even later, meaning that many of the patients are evaluated postoperatively in suboptimal stimulation conditions. In these cases, the impact of DBS on several NMS is likely to be vastly underestimated [37].

Conclusions

Our pilot study provides evidence that deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced, complicated Parkinson's disease quickly improves not only motor symptoms, but also several domains of non-motor functions, namely sleep, autonomic functions and quality of life, and this improvement is present immediately following the start of stimulation. Whether other non-motor domains

remain intact will be assessed in a further study with a significantly higher number of subjects.

Acknowledgments

This work has been supported by grants IGA_LF_2016_033 and RVO-FNOL 2016.

Patient no	Gender	Disease duration, years	Age of onset of manifestation PD	Age at DBS implantation	Hoehn and Yahr scale at the time of DBS	L-dopa dose at the time of DBS pre/post surgery	Other treatment pre/post surgery
1.	Male	7	58	65	2	800 mg/500 mg	16 mg/8 mg ropinirole
2.	Female	11	48	59	1	600 mg/400 mg	16 mg/8 mg ropinirole
3.	Male	8	55	63	1	1125 mg/800 mg	12 mg/8 mg ropinirole
4.	Male	6	54	60	2	1000 mg/400 mg	24 mg/8 mg ropinirole
5.	Male	17	50	67	2	800 mg/600 mg	16 mg/0 mg ropinirole
6.	Male	6	60	66	2	750 mg/600 mg	16 mg/0 mg ropinirole
7.	Male	13	50	63	2	750 mg/400 mg	2,1 mg/0 mg pramipexole
8.	Male	9	50	59	2	1250 mg/500 mg	–
9.	Male	13	63	76	2	1450 mg/1250 mg	16 mg/24 mg ropinirole
10.	Male	8	62	70	3	1200 mg/750 mg	24 mg/0 mg ropinirole
11.	Female	3	64	67	2	350 mg/200 mg	16 mg/8 mg ropinirole
12.	Female	5	43	48	2	550 mg/550 mg	2,8 mg/2,8 mg pramipexole
13.	Male	9	47	56	2	1400 mg/750 mg	–
14.	Male	3	68	71	2	–	16 mg/8 mg ropinirole
15.	Male	5	57	62	2	1100 mg/400 mg	8 mg/8 mg ropinirole
16.	Male	3	55	58	2	200 mg/0 mg	8 mg/0 mg ropinirole
17.	Male	7	57	64	2	750 mg/600 mg	2,1 mg/0 mg pramipexole
18.	Male	8	49	57	2	650 mg/400 mg	24 mg/16 mg ropinirole
19.	Female	8	54	62	2	500 mg/200 mg	24 mg/8 mg ropinirole
20.	Male	16	42	58	2	750 mg/400 mg	16 mg/8 mg ropinirole
21.	Male	4	64	68	3	750 mg/400 mg	12 mg/8 mg ropinirole
22.	Male	6	46	52	2	600 mg/200 mg	16 mg/8 mg ropinirole
23.	Male	13	51	64	2	700 mg/750 mg	12 mg/8 mg ropinirole
24.	Male	4	57	61	2	600 mg/400 mg	24 mg/8 mg ropinirole

DBS = deep brain stimulation, L-dopa = levodopa, PD = Parkinson's disease.

MEDICINE

	Baseline		Month 1		Month 4		Baseline/Month 1	Baseline/Month 4
	Mean ± SD	Med	Mean ± SD	Med	Mean ± SD	Med		
MDS-UPDRS	16.8 ± 9.1	15.5	11.4 ± 9.2	9.5	10.1 ± 8.1	7	<.001	<.001
NMSS	37.2 ± 22	36	19.3 ± 15.4	16	26.6 ± 23.7	17.5	<.001	.036
Cardiovascular	1.7 ± 3.2	0.0	0.2 ± 0.7	0.0	0.4 ± 1.1	0.0	.021	.063
Sleep/Fatigue	11.5 ± 10.1	8.5	4.9 ± 6.6	4.0	6.3 ± 7.6	4.0	.001	.123
Mood/Cognition	2.1 ± 3.4	0.5	0.9 ± 2.4	0.0	2.5 ± 5.1	0.0	.578	>.99
Perception/Halucination	0.2 ± 0.6	0.0	0.0 ± 0.0	0.0	0.2 ± 0.5	0.0	.315	>.99
Attention/Memory	2.8 ± 4.4	0.5	2.2 ± 3.6	0.0	3.6 ± 5.5	1.0	>.99	>.99
Gastrointestinal	3.8 ± 3.9	2.0	1.8 ± 3.8	0.0	3.1 ± 4.3	0.0	.022	.642
Urinary	6.2 ± 6.8	4.0	3.7 ± 4.4	2.0	4.4 ± 4.7	3.5	.004	.249
Sexual	3.0 ± 4.4	0.0	1.5 ± 3.7	0.0	3.0 ± 5.2	0.0	.114	>.99
Miscellaneous	5.8 ± 4.7	5.5	4.4 ± 4.9	4.0	3.2 ± 2.6	3.0	.338	.009
PDQ-39	39.2 ± 22.5	32	29 ± 18.2	30	32.6 ± 21.1	31	.018	.720
SCOPA-AUT	12 ± 6.3	11	9.1 ± 5.2	8	10.8 ± 5.9	10.5	.002	.432
PDSS	111.2 ± 21.3	115	117.7 ± 22.2	121	121.7 ± 23.4	128.5	.134	.026
IEF	32 ± 22.6	26.5	28.5 ± 23.7	13.5	30 ± 23.4	20	.294	>.99
FSFI	15.7 ± 15.5	15.6	17.1 ± 13.1	18.4	19.8 ± 12.7	24.4	>.99	>.99
mMIDI	–	–	–	–	–	–	>.99	>.99

Significance values comparing baseline (before deep brain stimulation) scale scores with Month 1 and Month 4 scores. (The values of significance are based on paired Wilcoxon test or McNemar's test for mMIDI). The bold values show significant improvement in the related scale.

FSFI = The Female Sexual Function Index, IEF = International Index of Erectile Function, MDS-UPDRS = Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, mMIDI = Jay Modified Minnesota Impulsive Disorders Interview (mMIDI), NMSS = Nonmotor Symptoms Scale for Parkinson's Disease, PDQ-39 = The Parkinson's Disease Questionnaire, PDSS = The Parkinson's Disease Sleep Scale, SCOPA-AUT = Scales for Outcomes in Parkinson's disease—Autonomic.

MEDICINE

References

- [1] Faggiani E, Benazzouz A. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: From history to the interaction with the monoaminergic systems. *Prog Neurobiol.* 2016;151:139-156.
- [2] Timmermann L, Jain R, Chen L, et al. Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study. *Lancet Neurol.* 2015;14(7):693-701.
- [3] Sauerbier A, Ray Chaudhuri K. Non-motor symptoms: the core of multi-morbid Parkinson's disease. *Br J Hosp Med.* 2014;75(1):18-24.
- [4] Noyce AJ, Lees AJ, Schrag AE. The prediagnostic phase of Parkinson's disease. *J NeurolNeurosurg Psychiatry.* 2016;87(8):871-878.
- [5] Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;22(1):119-122.
- [6] Cury RG, Galhardoni R, Teixeira MJ, et al. Subthalamic deep brain stimulation modulates Conscious perception of sensory function in Parkinson's disease. *Pain.* 2016;157(12):2758-2765.
- [7] Ineichen C, Baumann-Vogel H, Christen M. Deep Brain Stimulation: In Search of Reliable Instruments for Assessing Complex Personality-Related Changes. *Brain Sci.* 2016;7;6(3).
- [8] Nassery A, Palmese CA, Sarva H, Groves M, Miravite J, Kopell BH. Psychiatric and Cognitive Effects of Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(10):87.
- [9] Wolz M, Hauschild J, Koy J, et al. Immediate effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(8):994-997.
- [10] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al; Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society – sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *MovDisord.* 2008;23(15):2129-2170.

- [11] Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, eds. *Recent Developments in Parkinson's disease*. Vol 2. Florham Park ; NJ: Macmillan Healthcare Information. 1987;153-163,293-304.
- [12] 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. *MovDisord*. 2007;22(13):1901-1911.
- [13] Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res*. 1995;4(3):241-248.
- [14] Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing*. 1997;26(5):353-357.
- [15] Visser M, Marinus J, Stiggenboud AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunctions in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *MovDisord*. 2004;19:1306-1312.
- [16] Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, et al. Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(6):629-635.
- [17] Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49(6):822-830.
- [18] Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000;26(2):191-208.
- [19] Christenson GA, Faber RJ, de Zwaan M, et al. Compulsive buying: descriptive characteristics and psychiatric comorbidity. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(1):5-11.
- [20] Chou KL, Taylor JL, Patil PG. The MDS-UPDRS tracks motor and non-motor improvement due to subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2016;19(11):966-969.

- [21] Merlino G, Lettieri C, Mondani M, et al. Microsubthalamotomy improves sleep in patients affected by advanced Parkinson's disease. *Sleep Med.* 2014;15(6):637-641.
- [22] Keitel A, Wojtecki L, Hirschmann J, et al. Motor and cognitive placebo-nocebo-responses in Parkinson's disease patients with deep brain stimulation. *Behav Brain Res.* 2013;250:199-205.
- [23] Dafsari HS, Reddy P, Herchenbach C, et al; IPMDS Non-Motor Symptoms Study Group. Beneficial Effects of Bilateral Subthalamic Stimulation on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Brain Stimul.* 2016;9(1):78-85.
- [24] Ludwig J, Remien P, Gu C, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on the autonomic nervous system in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(7):742-745. Erratum in: *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(12):1416.
- [25] Halim A, Baumgartner L, Binder DK. Effect of deep brain stimulation on autonomic dysfunction in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2011;18(6):804-806.
- [26] Basiago A, Binder DK. Effects of Deep Brain Stimulation on Autonomic Function. *Brain Sci.* 2016;16;6(3).
- [27] Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation-critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *MovDisord.* 2009;15;24(5):635-636.
- [28] Rodriguez-Blazquez C, Forjaz MJ, Frades-Payo B, de Pedro-Cuesta J, Martinez-Martin P; Longitudinal Parkinson's Disease Patient Study, Estudio Longitudinal de Pacientes con Enfermedad da Parkinson Group. Independent validation of the scales for outcomes in Parkinson's disease-autonomic (SCOPA-AUT). *Neur J Neurol.* 2010;17(2):194-201.
- [29] Eugster L, Bargiotas P, Bassetti CL, Michael Schuepbach WM. Deep brain stimulation and sleep-wake functions in Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism*

- Relat Disord. 2016;32:12-9.
- [30] Kanovský P, Kubová D, Bares M, et al. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. *Mov Disord.* 2002;17(1):188-191.
- [31] Garcia Ruiz PJ. Nocturnal subcutaneous apomorphine infusion for severe insomnia in Parkinson's disease. *MovDisord.* 2006;21(5):727-728.
- [32] Tykocki T, Mandat T, Nauman P. Influence of subthalamic deep brain stimulation on dysautonomia observed in Parkinson's disease. *Neurologia i Neurochirurgia Polska.* 2010;44(3):277-284.
- [33] Castelli L, Perozzo P, Genesia ML, et al. Sexual well being in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(9):1260-1264.
- [34] Pohanka M, Kanovský P, Bares M, Pulkrábek J, Rektor I. Pergolidemesylate can improve sexual dysfunction in patients with Parkinson's disease: the results of an open, prospective, 6-month follow-up. *Eur J Neurol.* 2004;11(7):483-488.
- [35] Merola A, Romagnolo A, Rizzi L, et al. Impulse control behaviors and subthalamic deep brain stimulation in Parkinson disease. *J Neurol.* 2017;264(1):40-48.
- [36] Dafsari HS, Reker P, Stalinski L, et al; EUROPAR and the IPMDS (International Parkinson's and Movement Disorders Society) Non-Motor Parkinson's Disease Study Group. Quality of life outcomes after subthalamic stimulation in Parkinson's disease depends on age. *Mov Disord.* 2017 Nov 18. doi: 10.1002/mds.27222. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29150860.
- [37] Eugster L, Bargiotas P, Bassetti CL, et al. Deep brain stimulation and sleep-wake functions in Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;32:12-19.

Bilateral subthalamic deep brain stimulation initial impact on nonmotor and motor symptoms in Parkinson's disease

An open prospective single institution study

Sandra Kurcova, MD^{a,*}, Jan Bardou, MD^a, Miroslav Vastik, MD^a, Marketa Vecerkova, MSc^a, Monika Frolova, MD^a, Lenka Hvizdosova, MD^a, Martin Nevrlý, MD, PhD^a, Katerina Mensikova, MD, PhD^a, Pavel Otruba, MD^a, David Krahulik, MD, PhD^b, Egon Kurca, MD, PhD^c, Stefan Sivak, MD, PhD^c, Jana Zapletalova, MSc^d, Petr Kanovsky, MD PhD^a

Abstract

Numerous studies document significant improvement in motor symptoms in patients with Parkinson's disease (PD) after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS). However, little is known about the initial effects of STN-DBS on nonmotor domains.

Our objective was to elucidate the initial effects of STN-DBS on non-motor and motor symptoms in PD patients in a 4-month follow-up.

This open prospective study followed 24 patients with PD who underwent STN-DBS. The patients were examined using dedicated rating scales preoperatively and at 1 and 4 months following STN-DBS to determine initial changes in motor and nonmotor symptoms. Patients at month 1 after STN-DBS had significantly reduced the Parkinson's disease Questionnaire scores ($P = .018$) and Scales for Outcomes in Parkinson's disease – Autonomic scores ($P = .002$); these scores had increased at Month 4 after DBS-STN. Nonmotor Symptoms Scale for Parkinson's Disease had improved significantly at Month 1 ($P < .001$); at Month 4, it remained significantly lower than before stimulation ($P = .036$). There was no significant difference in The Parkinson's Disease Sleep Scale at Month 1 and significant improvement at Month 4 ($P = .026$). There were no significant changes in The Female Sexual Function Index or International Index of Erectile Function. Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III scores show significant improvements at Month 1 ($P < .001$) and at Month 4 ($P < .001$).

STN-DBS in patients with advanced PD clearly improves not only motor symptoms, but also several domains of nonmotor functions, namely sleep, autonomic functions and quality of life quickly following the start of stimulation.

Abbreviations: FSFI = the female sexual function index, IIEF = international index of erectile function, M1 = month 1 (one month after implantation), M4 = month 2 (four months after implantation), MDS-UPDRS = movement disorder society unified parkinson's disease rating scale, mMIDI = jay modified minnesota impulsive disorders interview, NMS = non-motor symptoms, NMSS = non-motor symptoms scale for parkinson's disease, PD = parkinson's disease, PDO-39 = the parkinson's disease questionnaire, PDSS = the parkinson's disease sleep scale, SCOPA-Aut = scales for outcomes in parkinson's disease - autonomic questionnaire, STN-DBS = deep brain stimulation of the subthalamic nucleus.

Keywords: deep brain stimulation, nonmotor symptoms, subthalamic nucleus

Editor: Elena Cecilia Rosca.

This work has been supported by grants IGA_LF_2016_033 and RVO-FNOL 2016.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

^aDepartment of Neurology, ^bDepartment of Neurosurgery, University Hospital and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic, ^cClinic of Neurology, Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Comenius University in Bratislava and University Hospital in Martin, Slovak Republic, ^dDepartment of Biostatistics, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic.

*Correspondence: Sandra Kurcova, Department of Neurology, Palacky University Medical School & University Hospital Olomouc, I.P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, Czech Republic (e-mail: sandrakurcova@gmail.com).

Copyright © 2018 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Medicine (2018) 97:5(e9750)

Received: 23 August 2017 / Received in final form: 5 December 2017 /

Accepted: 10 January 2018

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000009750>

1. Introduction

Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS) has been well established over the past 20 years for the symptomatic treatment of motor complications in advanced Parkinson's disease (PD). It provides more constant and predictable benefits than pharmacological therapy. STN-DBS lessens motor fluctuations, dyskinesias, bradykinesia, akinesia, and tremor; it also reduces dopaminergic drug requirement.^[1] Numerous studies have documented significant improvements in motor symptoms and quality of life of PD patients after STN-DBS.^[2]

Nonmotor symptoms (NMS) are now recognised as an integral part of the PD clinical picture, both at the early stages and throughout the whole course of the disease, and even at the very onset of the disease, before any of the classical motor symptoms develop.^[3,4] Recent records indicate that NMS occur in up to 100% of PD patients, influencing the degree of disability and quality of life much more than motor symptoms.^[5] Evidence about the effects of DBS on nonmotor symptoms in PD is still

sparse and under debate.^[6–8] The aim of our open, prospective, single institution study was to assess the initial impact of DBS on motor and nonmotor symptoms of advanced PD. The data were collected during four-month follow-up in 24 patients with advanced, fluctuating PD who underwent STN-DBS surgery. For the assessment, validated nonmotor and motor outcome scales were used, in contrast to previous study of Wolz et al.^[9] who assessed the immediate effect of STN-DBS on isolated nonmotor symptoms.

2. Methods

2.1. Subjects

24PD patients (4 females/20 males) treated for advanced PD by the bilateral STN-DBS were examined and followed-up; their demographic data are in Table 1. All patients consented to undergo clinical assessments prior to surgery and stimulation, and at regular intervals afterwards. Neuropsychological and neuropsychiatric assessments of patients were performed to exclude significant psychiatric disorder and dementia.

2.2. Ethical approval

The study was approved by the local ethics committee and was conducted according to the Declaration of Helsinki principles.

2.3. Clinical assessment

We evaluated motor symptoms and NMS preoperatively and postoperatively in PD patients utilizing the following scales:

- Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, (MDS-UPDRS), part III: Motor Examination^[10]

UPDRS was originally developed in the 1980s^[11] and is the most widely used scale to assess impairment and disability in PD patients. MDS-UPDRS is the Movement Disorder Society's revision of UPDRS.^[10] We used the motor section of the UPDRS (Part III), which contains 33 scores based on 18 items, some with several scores for different body regions.

- Nonmotor Symptoms Scale for Parkinson's Disease (NMSS)^[12]

NMSS is a clinician-administered scale with weighted scores that tests for the frequency and severity of nonmotor symptoms (NMS) over the previous month. Severity is rated on a scale from 0 to 3 points and symptom frequency from 1 point (<once a week) to 4 points (daily or all the time). NMS are assessed in 9 domains with 30 questions. The maximum possible NMSS total score is 360; the minimum possible score is 0.

- The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)^[13]

The PDQ-39 is a self-administered measure of subjective health status. It is composed of 39 items grouped in 8 subscales including mobility, activities of daily living, emotional well-being, stigma, social support, cognition, communication, and bodily discomfort.^[13] The time frame is "over the last month" and responses are scored from 0 (never) to 4 (always). Subscales scores range from 0 to 100 and are obtained by transforming the total sum of the items into percentage points based on the maximum possible subscale score.^[14]

- Scales for Outcomes in Parkinson's disease—Autonomic (SCOPA-Aut) Questionnaire^[15]

SCOPA-AUT is a self-administered questionnaire to assess dysautonomia.^[15] It consists of 25 items, including 3 cardiovascular, 7 gastrointestinal, 6 urinary, 4 thermoregulatory, 1 pupillomotor, and 2 sexual items, with a frequency from 0 (never) to 3 (often).

- The Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)^[16]

The PDSS is a self-rated scale designed to measure nocturnal problems, sleep disturbance, and excessive daytime sleepiness

Table 1
Descriptive statistics for demographic and disease-specific variables.

Patient no	Gender	Disease duration, years	Age of onset of manifestation PD	Age at DBS implantation	Hoehn and Yahr scale at the time of DBS	L-dopa dose at the time of DBS pre/post surgery	Other treatment pre/post surgery
1.	Male	7	58	65	2	800 mg/500 mg	16 mg/8 mg ropinirole
2.	Female	11	48	59	1	600 mg/400 mg	16 mg/8 mg ropinirole
3.	Male	8	55	63	1	1125 mg/800 mg	12 mg/8 mg ropinirole
4.	Male	6	54	60	2	1000 mg/400 mg	24 mg/8 mg ropinirole
5.	Male	17	50	67	2	800 mg/600 mg	16 mg/0 mg rotigotine
6.	Male	6	60	66	2	750 mg/600 mg	16 mg/0 mg ropinirole
7.	Male	13	50	63	2	750 mg/400 mg	2,1 mg/0 mg pramipexole
8.	Male	9	50	59	2	1250 mg/500 mg	–
9.	Male	13	63	76	2	1450 mg/1250 mg	16 mg/24 mg ropinirole
10.	Male	8	62	70	3	1200 mg/750 mg	24 mg/0 mg ropinirole
11.	Female	3	64	67	2	350 mg/200 mg	16 mg/8 mg ropinirole
12.	Female	5	43	48	2	550 mg/550 mg	2,8 mg/2,8 mg pramipexole
13.	Male	9	47	56	2	1400 mg/750 mg	–
14.	Male	3	68	71	2	–	16 mg/8 mg rotigotine
15.	Male	5	57	62	2	1100 mg/400 mg	8 mg/8 mg ropinirole
16.	Male	3	55	58	2	200 mg/0 mg	8 mg/0 mg ropinirole
17.	Male	7	57	64	2	750 mg/600 mg	2,1 mg/0 mg pramipexole
18.	Male	8	49	57	2	650 mg/400 mg	24 mg/16 mg ropinirole
19.	Female	8	54	62	2	500 mg/200 mg	24 mg/8 mg ropinirole
20.	Male	16	42	58	2	750 mg/400 mg	16 mg/8 mg ropinirole
21.	Male	4	64	68	3	750 mg/400 mg	12 mg/8 mg ropinirole
22.	Male	6	46	52	2	600 mg/200 mg	16 mg/8 mg ropinirole
23.	Male	13	51	64	2	700 mg/750 mg	12 mg/8 mg ropinirole
24.	Male	4	57	61	2	600 mg/400 mg	24 mg/8 mg ropinirole

DBS = deep brain stimulation, L-dopa = levodopa, PD = Parkinson's disease.

in PD over the previous week.^[16] Patients evaluate 15 aspects of nocturnal and daytime sleep on a linear scale from 0 (bad) to 10 (good). The maximum possible score is 150.

- **International Index of Erectile Function (IIEF)^[17]**

The IIEF is a reliable, self-administered measure of erectile function composed of 15 items.

- **The Female Sexual Function Index (FSFI)^[18]**

The FSFI, a 19-item questionnaire, is a brief, multidimensional scale for assessing sexual function in women.^[18]

- **Jay Modified Minnesota Impulsive Disorders Interview (mMIDI)^[19]**

The mMIDI is a self-administered questionnaire designed to screen for impulsive disorders. It is composed of 5 parts that focus on compulsive buying, compulsive gambling, compulsive sexual behavior, compulsive eating, and punding behavior.

The data were collected preoperatively, 1 month after neurosurgery intervention, just before the adjustment of initial stimulation parameters (Month 1—M1) and 3 months after the stimulation parameters were adjusted (Month 4—M4). We used native language versions of the listed scales which were validated in previous clinical trials.

2.4. Statistical methods

For data analyses we used statistical software IBM SPSS Statistics version 22. The Wilcoxon rank test was used to assess the effect of DBS in modifying quantitative parameters at Month 1 and 4. The positive and negative changes in mMIDI scores were analysed using McNemar's test. The significance level was set at 0.05 for all tests. There was used the Bonferroni correction for multiple comparisons. Normality of data was assessed using the Shapiro–Wilk test.

3. Results

Twenty-four patients (4 women/ 20 men) participated in this pilot study. The demographic and disease-specific details of participants

are shown in Table 1. The changes in the dosage of levodopa and dopamine agonists before STN-DBS and 4 months following the implantation are also shown there; a substantial reduction in daily dopaminergic drug requirements was present in the majority of cases. Table 2 shows the changes in the values of MDS-UPDRS III and nonmotor scales one (M1) and 4 months (M4) postoperatively (mean, median, standard deviation, minimum range, and maximum range) and also significance values based on paired Wilcoxon test or McNemar's test for mMIDI.

Bilateral STN-DBS in patients with PD at M1 significantly reduced PDQ-39 scores ($P=.018$) and SCOPA-AUT scores ($P=.002$). But 4 months after implantation, the PDQ-39 and SCOPA-AUT scores were again increased, and the difference in the value before the stimulation was no longer statistically significant.

NMSS scores improved significantly at M1 ($P<.001$); at Month 4, the scores remained significantly lower than before stimulation ($P=.036$). The Cardiovascular, Sleep/Fatigue, Gastrointestinal, and Urinary subscores were significantly reduced at Month 1, but at Month 4 only the Miscellaneous score had a significant reduction (Table 2).

There was no significant difference in PDSS scores between baseline and Month 1 after DBS implantation, but there was a significant increase in PDSS score at Month 4 ($P=.026$).

MDS-UPDRS Part III scores show a significant improvement at Month 1 ($P<.001$) and at Month 4 after DBS implantation ($P<.001$).

DBS treatment resulted in no significant changes in FSFI or in IIEF at Month 1 or at Month 4.

Impulse control disorder (ICD) was present in only 4 patients, so we do not list the results as they cannot be considered relevant.

4. Discussion

- **MDS-UPDRS, part III: Motor Examination**

The improvements, that is, the differences between the values at baseline and Months 1 and 4 in this scale were highly

Table 2
Differences in motor and nonmotor symptoms scores between baseline (preoperatively), Month 1, and Month 4 following DBS implantation.

	Baseline		Month 1		Month 4		Baseline/Month 1	Baseline/Month 4
	Mean ± SD	Med	Mean ± SD	Med	Mean ± SD	Med		
MDS-UPDRS	16.8 ± 9.1	15.5	11.4 ± 9.2	9.5	10.1 ± 8.1	7	<.001	<.001
NMSS	37.2 ± 22	36	19.3 ± 15.4	16	26.6 ± 23.7	17.5	<.001	.036
Cardiovascular	1.7 ± 3.2	0.0	0.2 ± 0.7	0.0	0.4 ± 1.1	0.0	.021	.063
Sleep/Fatigue	11.5 ± 10.1	8.5	4.9 ± 6.6	4.0	6.3 ± 7.6	4.0	.001	.123
Mood/Cognition	2.1 ± 3.4	0.5	0.9 ± 2.4	0.0	2.5 ± 5.1	0.0	.578	>.99
Perception/Hallucination	0.2 ± 0.6	0.0	0.0 ± 0.0	0.0	0.2 ± 0.5	0.0	.315	>.99
Attention/Memory	2.8 ± 4.4	0.5	2.2 ± 3.6	0.0	3.6 ± 5.5	1.0	>.99	>.99
Gastrointestinal	3.8 ± 3.9	2.0	1.8 ± 3.8	0.0	3.1 ± 4.3	0.0	.022	.642
Urinary	6.2 ± 6.8	4.0	3.7 ± 4.4	2.0	4.4 ± 4.7	3.5	.004	.249
Sexual	3.0 ± 4.4	0.0	1.5 ± 3.7	0.0	3.0 ± 5.2	0.0	.114	>.99
Miscellaneous	5.8 ± 4.7	5.5	4.4 ± 4.9	4.0	3.2 ± 2.6	3.0	.338	.009
PDQ-39	39.2 ± 22.5	32	29 ± 18.2	30	32.6 ± 21.1	31	.018	.720
SCOPA-AUT	12 ± 6.3	11	9.1 ± 5.2	8	10.8 ± 5.9	10.5	.002	.432
PDSS	111.2 ± 21.3	115	117.7 ± 22.2	121	121.7 ± 23.4	128.5	.134	.026
IIEF	32 ± 22.6	26.5	28.5 ± 23.7	13.5	30 ± 23.4	20	.294	>.99
FSFI	15.7 ± 15.5	15.6	17.1 ± 13.1	18.4	19.8 ± 12.7	24.4	>.99	>.99
mMIDI	—	—	—	—	—	—	>.99	>.99

Significance values comparing baseline (before deep brain stimulation) scale scores with Month 1 and Month 4 scores. (The values of significance are based on paired Wilcoxon test or McNemar's test for mMIDI). The bold values show significant improvement in the related scale.

FSFI = The Female Sexual Function Index, IIEF = International Index of Erectile Function, MDS-UPDRS = Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, mMIDI = Jay Modified Minnesota Impulsive Disorders Interview (mMIDI), NMSS = Nonmotor Symptoms Scale for Parkinson's Disease, PDQ-39 = The Parkinson's Disease Questionnaire, PDSS = The Parkinson's Disease Sleep Scale, SCOPA-AUT = Scales for Outcomes in Parkinson's disease—Autonomic.

significant, as could be expected since STN-DBS was primarily developed and is indicated for the treatment of motor complications of Parkinson's disease.^[20]

- **Nonmotor Symptoms Scale for Parkinson's Disease**

A comparison of the overall NMSS values showed marked improvements at M1 and M4, with significance of $<.001$ and $.036$, respectively. When the individual domains were analysed, significant differences were present only in the following domains: Cardiovascular, Sleep/Fatigue, Gastrointestinal, and Urinary at M1; only in Miscellaneous at M4. It is hard to speculate whether the improvements in these domains were caused by the lesional effect of the STN implantation, or whether it is a behavioral rebound effect of the patient's positive expectations. We favor the lesional effect in the Sleep/Fatigue domain, because this has been reported in previous studies, although some of them were conducted on smaller cohorts.^[21] Nevertheless, a heuristic analysis for this NMSS domain should be conducted, since the results in our group were different when they were compared with the PDSS (PDSS improvement was not significant at M1 and highly significant at M4). Improvement in the functioning of visceral organs has rarely (if ever) been noted in connection with DBS treatment, so we suspect a dominant role of positive treatment expectation here, as this has been repeatedly reported for cognitive and even motor functions.^[22] Improvement in the Miscellaneous—olfactory function and excessive sweating subdomains—has been recently reported, and we support the authors' explanation of this effect, although their patients were assessed 6 months following the start of stimulation.^[23]

- **The Parkinson's Disease Questionnaire**

An initial significant improvement in the PDQ-39 value in M1 was followed by a return to practically identical values as before surgery in M4. This fact is in our opinion a holistic reflection of the fact that quality of life is significantly affected by patients' expectations. The initial postsurgical improvement, still present at the M1 visit, was caused by the positive expectations of patients who believed that the stimulation process would substantially improve their motor symptoms. The slow and only gradual course of improvement over the first 3 months of stimulation changed the original position in the patient/doctor/treatment pattern, and thus the PDQ-39 score at M4 may reflect incompletely fulfilled expectations.

- **SCOPA-AUT Questionnaire**

Previous studies used different tools to assess autonomic functions,^[24,25] so it is difficult to compare their results from relatively small groups of patients with our results. Nevertheless, we recorded a highly significant improvement following the surgery (M1), and a subsequent return to the values before surgery at M4. This difference can be explained by either lesional effects of the implantation,^[26] or by common positive expectations, which may afflict the functions assessed in the SCOPA-AUT scale.^[27,28]

- **The Parkinson's Disease Sleep Scale**

Our PDSS results correlate with the results of the 8 studies reported in a recent meta-analysis.^[29] In 6 of these studies, mean PDSS score was significantly improved (16–41%) following DBS implantation; this improvement was present in all studies at 4 weeks after surgery, and remained stable for the next 6 months. It has been speculated that STN stimulation directly affects sleep physiology via anatomical connections of the STN with the pedunculopontine nucleus, nucleus raphe, and laterodorsal tegmental nucleus. Taking into account the incomplete evidence of the role of STN in these anatomical

structures, we prefer the explanation that the sleep improvement was caused by the significant alleviation of night motor complications, namely off-states and painful early morning dystonia, similarly as in apomorphine treatment.^[30,31]

- **International Index of Erectile Function**

In our group, there was no significant difference or trend between the mean values of IIEF at baseline and Month 1 and Month 4. This finding contradicts previous studies as listed in the review by Tykocki et al.^[32] Several reports highlighted hyper-sexuality induced by STN-DBS, and one study^[33] found evidence of improved sexual functioning after STN-DBS. Why this effect was not found in our patient population (20 males) is not clear; the relatively short period of stimulation may be a substantial factor. As there are similarities between DBS and dopaminergic stimulation, it is worth mentioning our study with pergolide, in which the improvement in the IIEF scale was present only after 6 months of treatment.^[34]

- **The Female Sexual Function Index**

Previous reports did not note any significant improvement of sexual dysfunction in female subjects undergoing STN-DBS.^[35] The number of female subjects in our study was very low, so the results are not relevant.

- **Jay Modified Minnesota Impulsive Disorders Interview**

Some studies have reported improved impulse control disorder after STN-DBS, as assessed by clinical diagnostic interview and neuropsychological examination.^[35] In our group, there were only 3 patients with recorded impulse control disorder (gambling, punting, and compulsive shopping). Despite the individual improvement following the start of DBS treatment, the number of patients is too low to comment on the improvement measured with this scale.

5. Limitations of the study

There are several limitations of our study to be considered. Firstly, we have to mention that some of the scales we used are just self-administered questionnaires which are trying to present a holistic assessment of nonmotor symptoms.

We also have to admit the option that some of the patients might be reluctant to reveal certain NMS in a clinical setting and so the results can be inaccurate.

Also, the impact of the reduction of oral medication on the appearance of nonmotor symptoms has not been fully elucidated yet. Nevertheless, practically none of the NMS, which has been afflicted in the STN-DBS treatment in our study, is caused by the dopaminergic medication, all of them are generally seen as a symptom of the disease itself.^[36]

Using short-term follow-up investigations minimizes the impact that disease progression could have on NMS and enables us to address the research question in a relatively short time span. However, the optimal stimulating parameters and medical equilibration can be achieved 6 months after STN-DBS or even later, meaning that many of the patients are evaluated postoperatively in suboptimal stimulation conditions. In these cases, the impact of DBS on several NMS is likely to be vastly underestimated.^[29]

6. Conclusions

Our pilot study provides evidence that deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced, complicated Parkinson's disease quickly improves not only motor symptoms, but also several domains of nonmotor functions, namely sleep,

autonomic functions and quality of life, and this improvement is present immediately following the start of stimulation. Whether other nonmotor domains remain intact will be assessed in a further study with a significantly higher number of subjects.

References

- Faggiani E, Benazzouz A. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: from history to the interaction with the monoaminergic systems. *Prog Neurobiol* 2016;151:139–56.
- Timmermann L, Jain R, Chen L, et al. Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study. *Lancet Neurol* 2015;14:693–701.
- Sauerbier A, Ray Chaudhuri K. Non-motor symptoms: the core of multi-morbid Parkinson's disease. *Br J Hosp Med* 2014;75:18–24.
- Noyce AJ, Lees AJ, Schrag AE. The prodromal phase of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:871–8.
- Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22:119–22.
- Cury RG, Galhardoni R, Teixeira MJ, et al. Subthalamic deep brain stimulation modulates conscious perception of sensory function in Parkinson's disease. *Pain* 2016;157:2758–65.
- Ineichen C, Baumann-Vogel H, Christen M. Deep brain stimulation: in search of reliable instruments for assessing complex personality-related changes. *Brain Sci* 2016;6:E40.
- Nassery A, Palmese CA, Sarva H, et al. Psychiatric and cognitive effects of deep brain stimulation for parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:87.
- Wolz M, Hauschild J, Koy J, et al. Immediate effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:994–7.
- Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society—sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008;23:2129–70.
- Fahn S, Elton RL. Fahn S, Marsden CD, Goldstein M. UPDRS program members. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Recent Developments in Parkinson's disease, vol. 2 Macmillan Healthcare Information, Florham Park, NJ:1987;153–63.
- 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;22:1901–11.
- 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's disease. *Qual Life Res* 1995;4:241–8.
- Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, et al. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing* 1997;26:353–7.
- Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, et al. Assessment of autonomic dysfunctions in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord* 2004;19:1306–12.
- Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, et al. Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:629–35.
- Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822–30.
- Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;26:191–208.
- Christenson GA, Faber RJ, de Zwaan M, et al. Compulsive buying: descriptive characteristics and psychiatric comorbidity. *J Clin Psychiatry* 1994;55:5–11.
- Chou KL, Taylor JL, Patil PG. The MDS-UPDRS tracks motor and non-motor improvement due to subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;19:966–9.
- Merlino G, Letteri C, Mondani M, et al. Microsubthalamotomy improves sleep in patients affected by advanced Parkinson's disease. *Sleep Med* 2014;15:637–41.
- Keitel A, Wojtecki L, Hirschmann J, et al. Motor and cognitive placebo-nocebo-responses in Parkinson's disease patients with deep brain stimulation. *Behav Brain Res* 2013;250:199–205.
- Dafsari HS, Reddy P, Herchenbach C, et al. IPMDS Non-Motor Symptoms Study Group. Beneficial effects of bilateral subthalamic stimulation on non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain Stimul* 2016;9:78–85.
- Ludwig J, Remien P, Guballa C, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on the autonomic nervous system in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:742–5.
- Halm A, Baumgartner L, Binder DK. Effect of deep brain stimulation on autonomic dysfunction in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2011;18:804–6.
- Basago A, Binder DK. Effects of deep brain stimulation on autonomic function. *Brain Sci* 2016;6:E33.
- Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation-critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:635–6.
- Rodriguez-Blazquez C, Forjaz MJ, Frades-Payo B, et al. Longitudinal Parkinson's Disease Patient Study, Estudio Longitudinal de Pacientes con Enfermedad de Parkinson Group. Independent validation of the scales for outcomes in Parkinson's disease-autonomic (SCOPA-AUT). *Neur J Neurol* 2010;17:194–201.
- Eugster L, Bargiotas P, Bassetti CL, et al. Deep brain stimulation and sleep-wake functions in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;32:12–9.
- Kanovsky P, Kubova D, Bares M, et al. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. *Mov Disord* 2002;17:188–91.
- Garcia Ruiz PJ. Nocturnal subcutaneous apomorphine infusion for severe insomnia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:727–8.
- Tykocli T, Mandat T, Nauman P. Influence of subthalamic deep brain stimulation on dysautonomia observed in Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol* 2010;44:277–84.
- Castelli L, Perozzo P, Genesio ML, et al. Sexual well being in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1260–4.
- Pohanka M, Kanovsky P, Bares M, et al. Pergolidemesyate can improve sexual dysfunction in patients with Parkinson's disease: the results of an open, prospective, 6-month follow-up. *Eur J Neurol* 2004;11:483–8.
- Merola A, Romagnolo A, Rizzi L, et al. Impulse control behaviors and subthalamic deep brain stimulation in Parkinson disease. *J Neurol* 2017;264:40–8.
- Dafsari HS, Reker P, Stalinski L, et al. EUROPAR and the IPMDS (International Parkinson's and Movement Disorders Society) Non-Motor Parkinson's Disease Study Group. Quality of life outcomes after subthalamic stimulation in Parkinson's disease depends on age. *Mov Disord* 2017;33:99–107.

2.2. Deep brain stimulation lead position impact on parkinsonian non-motor symptoms

Jan Bardon^{a*}, Sandra Kurcova^{a*}, Monika Chudackova^a, Pavel Otruba^a, David Krahulik^b, Martin Nevrlý^a, Petr Kanovsky^a, Jan Valosek^{a,c}, Petr Hlustik^a, Marketa Vecerkova^a, Katerina Stolarikova^a, Miroslav Vastik^a, Lenka Hvizdosova^a, Michaela Kaiserova^a, Katerina Mensikova^a, Egon Kurca^d, Stefan Sivak^d

^a*Department of Neurology, University Hospital and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc, Czech Republic*

^b*Department of Neurosurgery, University Hospital and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc, Czech Republic*

^c*Department of Biomedical Engineering, University Hospital Olomouc, Czech Republic*

^d*Department of Neurology, Comenius University in Bratislava Jessenius Faculty of Medicine in Martin, University Hospital Martin, Martin, Slovakia*

****These authors contributed equally to this work***

Corresponding author: Jan Bardon

Department of Neurology, University Hospital and Faculty of Medicine and Dentistry,
Palacky University, I.P. Pavlova 185, 779 00

Olomouc, Czech Republic

Email: jan.bardon@fnol.cz

Phone number: +420588443423

Declarations of interest: none

Funding: This work was supported by grant from the Palacky University Medical School Internal Grant Agency-IGA_LF_2019_031, and by Institutional support from the Ministry of Health, Czech Republic-conceptual development of research organization-MH CZ-DRO (FNOL, 00098892).

Abstract

Objective: This study evaluated the direct impact of localization of deep brain stimulation electrodes active contact within the different parts of subthalamic nucleus on improvement of non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease.

Methods: Subthalamic nucleus was divided into two (dorsolateral/ventromedial) and three (dorsolateral, medial, ventromedial) parts. 37 deep brain stimulation electrodes were divided into groups according to their active contact localization. Correlation between change in non-motor symptoms before deep brain stimulation and one and four months after deep brain stimulation electrode implantation and the localization of active contact was calculated.

Results: When dividing the subthalamic nucleus into three parts, no electrode active contact was placed ventromedially, 28 active contacts were located in the medial part and 9 contacts were found dorsolaterally. After one and four months, no significant difference between medial and dorsolateral position was observed. When dividing subthalamic nucleus into two parts, 13 contacts were located in the ventromedial part and 24 contacts were placed in the dorsolateral part of the subthalamic nucleus. After one month, greater improvement in the Non-motor Symptoms Scale for Parkinson's disease ($P = 0.045$) was found on dorsolateral left-sided stimulation, whereas no significant differences between the ventromedial and dorsolateral positions were found on the right side.

Conclusion: Our study demonstrated the relationship between improvement of non-motor symptoms and the side (or hemisphere, left/right) of the deep brain stimulation electrode active contact, rather than its precise localization within the specific parts of the subthalamic nucleus in patients treated for advanced Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's disease, deep brain stimulation, non-motor symptoms

Introduction

Subthalamic nucleus (STN) and internal globus pallidus are the most common targets for deep brain stimulation treatment (DBS) in patients suffering from Parkinson's disease (PD). Both provide comparable effect on motor symptoms in advanced stage of PD^{1,2,3}.

Detailed subsegmentation of the subthalamic nucleus has been the object of several studies. Recent studies mostly suggested that subthalamic nucleus should be divided into three anatomical/functional parts: sensorimotor and limbic which are probably located in dorsolateral and ventromedial portions respectively and associative part between them; with the motor region having its own somatotopic organization^{4,5}. The exact borders between them have not been established yet. The definite functions of each part are still object of research, but it seems that stimulation of different parts of STN provide different impact on PD symptoms.

Recently, Dafsari et al.⁶ used coordinates of the active electrodes and suggested that more anterior, medial and ventral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) is related to more beneficial non-motor outcomes in patients with PD. Results of the work of Petry-Schmelzer et al.⁷ also support the theory of impact of localisation of neurostimulation in Parkinson's disease on non-motor outcomes. In their study for mood/apathy and attention/memory domains of Non-motor Symptom Scale for Parkinson's Disease voxels associated with worse improvement were mainly located dorsal to the subthalamic nucleus. The better improvement for mood/apathy was observed in the ventral border region of the subthalamic nucleus in its sensorimotor subregion and for attention/memory in the associative subregion. For sleep domain, a trend was observed showing voxels with above average improvement located ventral to the subthalamic nucleus.

Our presented work aimed to study the effect of precise localization of DBS electrodes within the STN on non-motor symptoms in patients with PD. Our work was based on our previous study in which we examined the initial effect of STN-DBS on non-motor and motor symptoms; STN-DBS in patients with advanced PD clearly improved not only motor symptoms, but also several domains of non-motor functions, namely, sleep, autonomic functions and quality of life⁸.

Material and methods

Our prospective single institutional study was approved by the institutional ethics committee and was conducted according to the Declaration of Helsinki principles. The data from 24 patients who underwent bilateral STN-DBS were used. All patients gave their informed consent with the inclusion into the study and with the data analysis. All demographical data of the cohort were described in our previous paper⁸.

The pre-surgery brain magnetic resonance and post-surgery computed tomography scans were uploaded into SureTune™ (Medtronic Inc, Fridley, Minnesota, USA) system and then merged⁹. This process enabled us to directly visualize the subthalamic nucleus, DBS electrodes and their leads and provided exact localization of each contact within the parts of subthalamic nucleus (Figure 1).

The longest axis of each nucleus was divided into parts with the same length; then each subthalamic nucleus from each patient was divided into parts by perpendicular lines. It has been decided to use the STN subsegmentation into three parts which was presented in the recent anatomical papers and then also use a simpler division into just two parts: ventromedial and dorsolateral. When STN was divided into three parts, the dorsolateral part represented the sensorimotor part, the medial part represented the associative and the ventromedial part represented the limbic part of the subthalamic nucleus^{4,5}. Both above described processes were done manually using SureTune™ software. Then the DBS electrodes were divided into groups according to the localization of their active contact. Electrodes with active contacts placed outside the subthalamic nucleus were excluded and also the electrodes in which the active contact (and thereby its localisation) was changed during the initial four months programming were excluded (six on the right side and five on the left side). The non-motor and motor symptoms had been evaluated using the dedicated questionnaires, as described into detail in our previous paper⁸.

These were:

- **Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, (MDS-UPDRS) part III: Motor Examination^{10,11}**
- **Non-motor Symptom Scale for Parkinson's Disease (NMSS)¹²**
- **The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)^{13,14}**

- **Scales for Outcomes in Parkinson's disease - Autonomic (SCOPA-Aut) Questionnaire**¹⁵
- **The Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)**¹⁶
- **International Index of Erectile Function (IIEF)**¹⁷
- **The Female Sexual Function Index (FSFI)**¹⁸

The data were collected before the surgery, one month after STN-DBS system implantation, (just before the adjustment of initial stimulation parameters and the start of DBS treatment), and three months after the start of DBS treatment, i.e., four months following the implantation.

Finally, the correlations between position of the active contact of the DBS electrode and change of non-motor symptoms and motor symptoms for each side were calculated (Mann-Whitney U test and Fisher's test).

Group level visualisation was performed using Lead-DBS toolbox v2.2.3 (<https://www.lead-dbs.org/>) in MATLAB R2019b (MathWorks, Natick, MA). (Figure 2, 3).

Levodopa equivalent daily dose (LEDD) after one month (before primary programming and after) and at four month after the implantation was calculated for each patient and is shown in Table 2; the stimulation parameters are shown in the Table 3.

Results

Originally, the data from 24 patients were included. After exclusion of electrodes with the active contact outside of the anatomical borders of STN and electrodes which we could not evaluate due to other reasons (change of active contact during deep brain stimulation programming, etc.), the data from 37 electrodes were evaluated.

STN division into three parts:

No electrode active contact was placed ventromedially, where limbic area is supposed to be located, 28 active contacts were located in the medial part of STN and 9 contacts were found in the dorsolateral part. Finally, for each side the correlation of change in all used non-motor

scales and the position of the active electrode contact were calculated. After one month, no significant difference between medial and dorsolateral position was found.

After four months, no significant difference between active electrode contacts in the medial and dorsolateral position was found. After four months, no significant difference between active electrode contacts in the medial and dorsolateral position was found.

STN division into two parts:

Out of the 37 evaluated electrodes, 13 electrodes were located in the ventromedial part and 24 DBS electrodes were placed in the dorsolateral part of STN.

After one month, on the left side, statistically significant improvement was found in the dorsolateral localization of DBS electrode ($P = 0,045$) in NMSS; however, no significant difference between the ventromedial and dorsolateral position on the right side was found (Table 1, figure 4).

After four months, no significant difference in non-motor symptoms between the ventromedial and dorsolateral position was found.

Discussion

Temel et al. suggested that STN has anatomically a central position within the basal ganglia thalamocortical associative and limbic circuits and is acts as a potent regulator of these pathways¹⁹. Its impact on PD symptoms has been extensively studied^{9,20,21}. However, to our knowledge, only a few studies systematically studied the correlation of DBS active contact localization and non-motor symptoms. Dafsari et al. used coordinates of the active electrodes and suggested that more anterior, medial and ventral localization within the STN might be related to more beneficial non-motor outcomes⁶. In the study of Petry-Schmelzer et al. voxels associated with a minimal improvement for mood/apathy and attention/memory were mainly located dorsal to the subthalamic nucleus. The voxels associated with above average improvement for mood/apathy were localized into the ventral border region of the subthalamic nucleus and in its sensorimotor subregion and for attention/memory in the associative subregion. For sleep domain, an improvement trend was observed in the voxels located ventral to the subthalamic nucleus⁷.

Our presented study showed only the relationship between the side (or hemisphere, left/right) of the DBS electrode active contact rather than its precise localization within the STN. The beneficial effect on non-motor symptoms, which was present at Month 1, fall under the statistical significance at Month 4. This should be explained by the lesional effect after the implantation, nonetheless, the habituation of the stimulating effect may be also the plausible explanation.

Different results from previously mentioned studies^{6,7} could be explained in several ways:

- 1.) Unlike Dafsari et al. and Petry-Schmelzer et al, our study used topographicall division of STN into three/two parts while Dafsari used the coordinates of the active electrodes⁶. Our division does probably not exactly represent the somatotopic organization of subthalamic nucleus which is still object of research and varies depending on methodology of each study^{4,5} and can also differ interindividually. The subdivision into three parts itself is still under debate^{22,23}. This fact is supported by the work of Keuken et al who compared the results of 33 studies of human and non-human primates STN concluding that the variability across studies is surprisingly large, both in the number of methods used for the subdivision and the final anatomical borders within the STN²⁴.
- 2.) The stimulation field probably covers a larger area then just one subsegment of STN. Work of McIntyre et al showed that stimulation can result in activation of large diameter (5.7 μm) myelinated axons over a volume that spreads outside the borders of the STN²⁵.
- 3.) Unlike motor effect which almost strictly depends on contralateral stimulation, the non-motor symptoms depend on the impulses from both electrodes.

CONCLUSION

Our study showed that the localization of stimulating spot of DBS electrode contact within the subthalamic nucleus may have different impact on the non-motor symptoms of Parkinson´s disease depending on the hemisphere (left/right) in which the electrode is located.

Author Contributions: JB and SK brought the original idea, designed the study, examined the patients, gathered the data and written the first draft of the study. PK, MN and PO designed the study, participated on the SureTune® analyses and provided the critical reading of the manuscript.. MC, LH, MV, MK, KM, MV and KS gathered the clinical and

neuropsychological. DK planned, prepared and performed all DBS surgeries. JV provided data visualizations in MATLAB. PH, SS and EG provided critical reading and revisions of the manuscript.

Conflict of interest statement: The authors state that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

Table 1: Change in clinical scales after 1 month – left side, division into two parts

	Left side - change after one month						p
	ventromedial			dorsolateral			
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	
PDSS	8.0	-2	27	6.0	-24	37	0.567
PDQ-39	-11.5	-47	8	-9.0	-35	37	0.438
NMS	-10.0	-41	5	-28.0	-46	-8	0.045
SCOPA-AUT	-2.0	-7	3	-2.0	-12	2	0.934
FSFI/IIEF	-0.1	-54	8	-1.0	-9	10	0.743
MDS-UPDRS	-4.0	-17	2	-4.0	-17	2	0.902

Table 2: LEDD (mg) before the onset of stimulation, after primary programming and after four months for all patients

Patient.	LEDD before stimulation	LEDD after primary programming	LEDD after 4 months
1	1220	760	660
2	920	532	852

3	1365	1150	910
4	1810	692	692
5	1544	532	798
6	1318	798	798
7	1208	532	532
8	1388	500	500
9	1720	1410	1730
10	2076	998	998
11	753	426	426
12	1671	710	710
13	1746	998	998
14	480	240	240
15	1310	660	660
16	426	0	0
17	1160	798	798
18	1345	692	852
19	1145	692	426

20	1517	692	692
21	1238	692	692
22	1118	160	426
23	1038	958	1158
24	1810	692	692

Table 3: Stimulation parameters after primary programming (month 1) and after four months (month 4) for each patient (active contact or contacts on the first row followed by intensity/frequency/pulse width)

Patient	Left side, month 1	Right side, month 1	Left side, month 4	Right side, month 4
1	1-2- 3,0V/130Hz/60 μ s	9- 2,0V/130Hz/60 μ s	1-2- 2,5V/125Hz/60 μ s	9- 2,0V/125Hz/60 μ s
2	1- 3,8V/130Hz/60 μ s	9- 1,5V/130Hz/60 μ s	1- 3,8V/130Hz/60 μ s	9- 1,8V/130Hz/60 μ s
3	2- 2,8V/130Hz/60 μ s	9- 2,0V/130Hz/60 μ s	2- 3,1V/130Hz/60 μ s	9- 2,3V/130Hz/60 μ s
4	2- 2,8V/130Hz/60 μ s	9- 2,3V/130Hz/60 μ s	2- 3,1V/130Hz/60 μ s	9- 3,1V/130Hz/90 μ s
5	1- 2,4V/130Hz/60 μ s	10- 3,0V/130Hz/60 μ s	1- 2,7V/130Hz/60 μ s	10- 3,3V/130Hz/60 μ s
6	1- 3,0V/130Hz/60 μ s	10- 3,0V/130Hz/60 μ s	1- 2,8V/130Hz/60 μ s	10- 3,2V/130Hz/60 μ s
7	2- 2,0V/130Hz/60 μ s	9- 1,7V/130Hz/60 μ s	2- 2,7V/145Hz/60 μ s	9- 1,9V/145Hz/60 μ s
8	1- 1,5V/130Hz/60 μ s	10- 2,2V/130Hz/60 μ s	1- 2,0V/130Hz/60 μ s	10- 3,5V/130 Hz/60 μ s
9	0- 3,4V/100Hz/60 μ s	8- 3,4V/100Hz/60 μ s	0-1+ 2,0V/100Hz/60 μ s	8-9+ 2,0V/100Hz/60 μ s
10	2- 3,0V/130 Hz/60 μ s	9- 2,0V/130Hz/60 μ s	2- 3,3V/130Hz/60 μ s	9- 2,5V/130Hz/60 μ s
11	1- 2,0V/130Hz/60 μ s	9- 2,4V/130Hz/60 μ s	1- 1,9V/130Hz/60 μ s	9- 2,3V/130Hz/60 μ s

12	2- 3,0V/145Hz/60µs	9- 2,6V/145Hz/60µs	2- 3,8V/145Hz/60µs	9- 2,6V/145Hz/60µs
13	2- 2,5V/130Hz/60µs	9- 2,0V/130Hz/60µs	1- 2,8V/130Hz/90µs	9- 2,3V/130Hz/60µs
14	2- 2,8V/130Hz/60µs	9- 2,0V/130Hz/60µs	2- 3,4V/130Hz/60µs	9- 2,2V/130Hz/60µs
15	2- 1,3V/130Hz/60µs	10- 1,0V/130Hz/60µs	2- 2,6V/130Hz/60µs	10- 1,1/130Hz/60µs
16	1- 1,9V/130Hz/60µs	9- 1,3V/130Hz/60µs	1- 3,5V/145Hz/60µs	9- 1,3V/145Hz/60µs
17	2- 1,7V/130Hz/60µs	10- 0,8V/130Hz/60µs	2- 1,7V/130Hz/60µs	10- ,8V/130Hz/60µs
18	1- 2,0V/130Hz/60µs	8- 1,6V/130Hz/60µs	1- 2,0V/130Hz/60µs	8- 1,8V/1 30Hz/ 60µs
19	0- 1,9V/130Hz/60µs	8- 1,2V/130Hz/60µs	0- 1,7V/130Hz/60µs	8- 1,0V/130Hz/60µs
20	2- 2,0V/130Hz/60µs	10- 0,8V/130Hz/60µs	2- 2,3V/130Hz/60µs	10- 1,1V/130Hz/60µs
21	1- 2,5V/130Hz/60µs	9- 2,5V/130Hz/60µs	1-2+ 1,8V/130Hz/60µs	9-10+ 1,8V/130Hz/60µs
22	1- 2,0V/130Hz/60µs	10- 2,5V/130Hz/60µs	1- 2,0V/130Hz/60µs	10- 2,5V/130Hz/60µs
23	1- 2,4V/130Hz/60µs	10- 1,4V/130Hz/90µs	1- 1,5V/130Hz/60µs	10- 1,2V/130Hz/60µs
24	3- 1,5V/130Hz/60µs	9- 1,5V/130Hz/60µs	1+2- 2,0V/130Hz/90µs	9- 1,6V/130Hz/90µs

Figure 1: Subthalamic nucleus (SureTune)

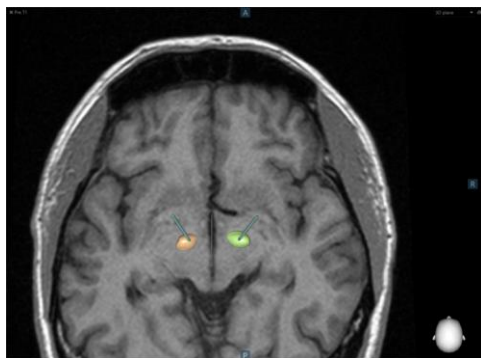


Figure 2: Group level visualisation (Lead-DBS toolbox v2.2.3.)

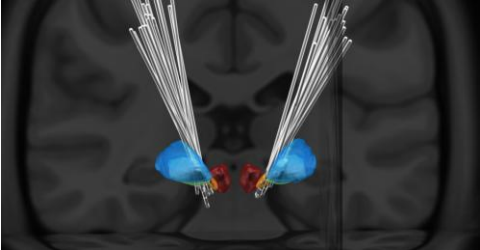


Figure 3: Group level visualization (Lead-DBS toolbox v2.2.3)

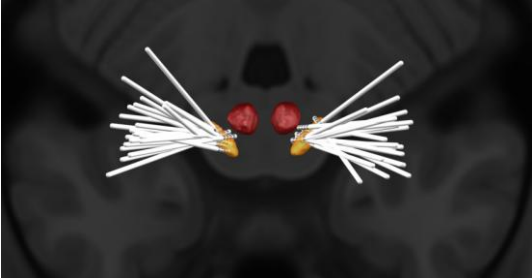
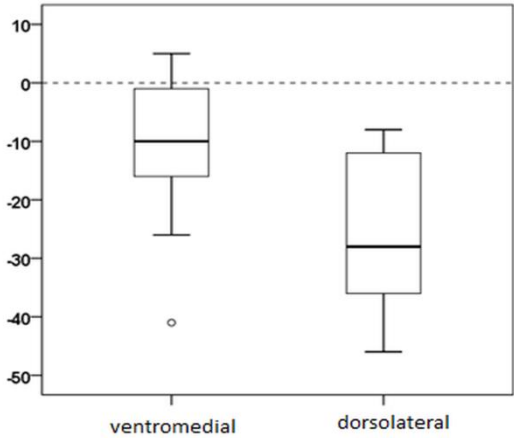


Figure 4: Change in NMSS after 1 month – left side, division into two parts



References:

- [1] Lukins TR, Tisch S, Jonker B. The latest evidence on target selection in deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2014;21(1):22-7. doi: 10.1016/j.jocn.2013.05.011. Epub 2013 Nov 5.
- [2] Honey CR, Hamani C, Kalia SK, Sankar T, Picillo M, Munhoz RP, Fasano A, Panisset M. Deep Brain Stimulation Target Selection for Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci* 2017;44(1):3-8. doi: 10.1017/cjn.2016.22. Epub 2016 Mar 15.
- [3] Mao Z, Ling Z, Pan L, Xu X, Cui Z, Liang S, Yu X. Comparison of Efficacy of Deep Brain Stimulation of Different Targets in Parkinson's Disease: A Network Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci* 2019;11:23. doi: 10.3389/fnagi.2019.00023. eCollection 2019.
- [4] Mallet L, Schüpbach M, N'Diaye K, Remy P, Bardinet E, Czernecki V, Welter ML, Pelissolo A, Ruberg M, Agid Y, Yelnik J. Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behaviour. *PNAS* 2007;104(25) 10661-6. doi: 10.1073/pnas.0610849104
- [5] Nambu A. Somatotopic organization of the primate Basal Ganglia. *Front Neuroanat* 2011;5:26. doi: 10.3389/fnana.2011.00026. eCollection 2011.
- [6] Dafsari HS, Petry-Schmelzer JN, Ray-Chaudhuri K, Ashkan K, Weis L, Dembek TA, Samuel M, Rizos A, Silverdale M, Barbe MT, Fink GR, Evans J, Martinez-Martin P, Antonini A, Visser-Vandewalle V, Timmermann L, EUROPAR the IPMDS Non Motor PD Study Group. Non-motor outcomes of subthalamic stimulation in Parkinson's disease depend on location of active contacts. *Brain Stimulation* 2018;11(4):904-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.03.009>
- [7] Petry-Schmelzer JN, Krause M, Dembek TA, Horn A, Evans J, Ashkan K, Rizos A, Silverdale M, Schumacher W, Sack C, Loehrer PA, Fink GR, Fonoff ET, Martinez-Martin P, Antonini A, Barbe MT, Visser-Vandewalle V, Ray-Chaudhuri K, Timmermann L, Dafsari HS, EUROPAR and the IPMDS Non-Motor PD Study

Group. Non-motor outcomes depend on location of neurostimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2019;142(11):3592-604. doi: 10.1093/brain/awz285.

[8] Kurcova S, Bardon J, Vastik M, Vecerkova M, Frolova M, Hvizdosova L, Nevrlý M, Mensikova K, Otruba P, Krahulik D, Kurca E, Sivak S, Zapletalova J, Kanovsky P. Bilateral subthalamic deep brain stimulation initial impact on nonmotor and motor symptoms in Parkinson's disease. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(5): e9750. DOI:10.1097/MD.00000000000009750

[9] Akram H, Miller S, Lagrata S, Hariz M, Ashburner J, Behrens T, Matharu M, Zrinzo L. Optimal deep brain stimulation site and target connectivity for chronic cluster headache. *Neurology* 2017;89(20):2083–91. doi: 0.1212/WNL.00000000000004646

[10] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N, Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society—sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008;23(15):2129–70. doi: 10.1002/mds.22340

[11] Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, eds. *Recent Developments in Parkinson's disease*. Vol 2. Florham Park ; NJ: Macmillan Healthcare Information. 1987;153-163,293-304.

[12] Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, Ondo W, Abe K, MacPhee G, MacMahon D, Barone P, Rabey M, Forbes A, Breen K, Tluk S, Naidu Y, Olanow W, Williams AJ, Thomas S, Rye D, Tsuboi Y. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007;22(13):1901–11. doi: 10.1002/mds.21596

- [13] Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res* 1995;4(3):241–8. DOI: 10.1007/BF02260863
- [14] Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing* 1997;26(5):353–7. doi: 10.1093/ageing/26.5.353
- [15] Visser M, Marinus J, Stigterlout AM, van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunctions in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord* 2004;19(11):1306–12. doi: 10.1002/mds.20153
- [16] Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, Pezzela FR, Forbes A, Högl B, Trenkwalder C. Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2002;73(6):629–35. doi: 10.1136/jnnp.73.6.629
- [17] Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822–30. doi: 10.1016/s0090-4295(97)00238-0.
- [18] Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, Ferguson D, D'Agostino R Jr. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;26(2):191–208. doi: 10.1080/009262300278597
- [19] Temel Y, Blokland A, Steinbusch HW, Visser-Vandewalle V. The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Prog Neurobiol* 2005;76(6):393-413. doi: 10.1016/j.pneurobio.2005.09.005
- [20] Kurtis MM, Rajah T, Delgado LF, Dafsari HS. The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the

current evidence. *NPJ Parkinson's Disease*. 2017;3:16024.
doi:10.1038/npjparkd.2016.24eCollection 2017.

[21] Dafsari HS, Ray-Chaudhuri K, Mahlstedt P, Sachse L, Steffen JK, Petry Schmelzer JN, DembekTA, RekerP, Barbe MT, Visser-VandewalleV, Fink GR, TimmermannL. Beneficial effects of bilateral subthalamic stimulation on alexithymia in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2019;26(2):222-e17. doi: 10.1111/ene.13773. Epub 2018 Sep 21.

[22] Alkeman A, Forstman BU. Do we need to revise the tripartite subdivision hypothesis of the human subthalamic nucleus (STN)? *Neuroimage* 2014;95:326-9. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.03.010. Epub 2014 Mar 15.

[23] Lambert C, Zrinzo L, Nagy Z, Lutti A, Hariz M, Foltynie T, DraganskiB, Ashburner J, FrackowiakR. Do we need to revise the tripartite subdivision hypothesis of the human subthalamic nucleus (STN)? Response to Alkemade and Forstmann. *Neuroimage* 2015;110:1-2 doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.01.038

[24] Keuken MC, Uylings HB, Geyer S, Schäfer A, Turner R, Forstmann BU. Are there three subdivisions in the primate subthalamic nucleus? *Front Neuroanat* 2012;6(14). doi: 10.3389/fnana.2012.00014. eCollection 2012

[25] McIntyre CC, Mori S, Sherman DL, Thakor NV, Vitek JL. Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Clin Neurophysiol* 2004;115(3):589-95. doi: 10.1016/j.clinph.2003.10.033

Deep brain stimulation lead position impact on parkinsonian non-motor symptoms

Jan Bardon^{a}, Sandra Kurcova^{a*}, Monika Chudackova^a, Pavel Otruba^a, David Krahulik^b, Martin Nevrlý^a, Petr Kanovsky^a, Jan Valosek^{a,c}, Petr Hlustik^a, Marketa Vecerkova^a, Katerina Stolarikova^a, Miroslav Vastik^a, Lenka Hvizdosova^a, Michaela Kaiserova^a, Katerina Mensikova^a, Egon Kurca^d, Stefan Sivak^d*

^aDepartment of Neurology, University Hospital and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc, Czech Republic

^bDepartment of Neurosurgery, University Hospital and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc, Czech Republic

^cDepartment of Biomedical Engineering, University Hospital Olomouc, Czech Republic

^dDepartment of Neurology, Comenius University in Bratislava Jessenius Faculty of Medicine in Martin, University Hospital Martin, Martin, Slovakia

****These authors contributed equally to this work***

Corresponding author: Jan Bardon

Department of Neurology, University Hospital and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, I.P. Pavlova 185, 779 00

Olomouc, Czech Republic

Email: jan.bardon@fnol.cz

Phone number: +420588443423

Declarations of interest: none

Funding: *This work was supported by grant from the Palacky University Medical School Internal Grant Agency-IGA_LF_2019_031, and by Institutional support from the Ministry of Health, Czech Republic-conceptual development of research organization-MH CZ-DRO (FNOL, 00098892).*

Abstract

Objective: This study evaluated the direct impact of localization of deep brain stimulation electrodes active contact within the different parts of subthalamic nucleus on improvement of non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease.

Methods: Subthalamic nucleus was divided into two (dorsolateral/ventromedial) and three (dorsolateral, medial, ventromedial) parts. 37 deep brain stimulation electrodes were divided into groups according to their active contact localization. Correlation between change in non-motor symptoms before deep brain stimulation and one and four months after deep brain stimulation electrode implantation and the localization of active contact was calculated.

Results: When dividing the subthalamic nucleus into three parts, no electrode active contact was placed ventromedially, 28 active contacts were located in the medial part and 9 contacts were found dorsolaterally. After one and four months, no significant difference between medial and dorsolateral position was observed. When dividing subthalamic nucleus into two parts, 13 contacts were located in the ventromedial part and 24 contacts were placed in the dorsolateral part of the subthalamic nucleus. After one month, greater improvement in the Non-motor Symptoms Scale for Parkinson's disease ($P = 0.045$) was found on dorsolateral left-sided stimulation, whereas no significant differences between the ventromedial and dorsolateral positions were found on the right side.

Conclusion: Our study demonstrated the relationship between improvement of non-motor symptoms and the side (or hemisphere, left/right) of the deep brain stimulation electrode active contact, rather than its precise localization within the specific parts of the subthalamic nucleus in patients treated for advanced Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's disease, deep brain stimulation, non-motor symptoms

Introduction

Subthalamic nucleus (STN) and internal globus pallidus are the most common targets for deep brain stimulation treatment (DBS) in patients suffering from Parkinson's disease (PD). Both provide comparable effect on motor symptoms in advanced stage of PD^{1,2,3}.

Detailed subsegmentation of the subthalamic nucleus has been the object of several studies. Recent studies mostly suggested that subthalamic nucleus should be divided into three anatomical/functional parts: sensorimotor and limbic which are probably located in dorsolateral and ventromedial portions respectively and associative part between them; with the motor region having its own somatotopic organization^{4,5}. The exact borders between them have not been established yet. The definite functions of each part are still object of research, but it seems that stimulation of different parts of STN provide different impact on PD symptoms.

Recently, Dafsari et al.⁶ used coordinates of the active electrodes and suggested that more anterior, medial and ventral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) is related to more beneficial non-motor outcomes in patients with PD. Results of the work of Petry-Schmelzer et al.⁷ also support the theory of impact of localisation of neurostimulation in Parkinson's disease on non-motor outcomes. In their study for mood/apathy and attention/memory domains of Non-motor Symptom Scale for Parkinson's Disease voxels associated with worse improvement were mainly located dorsal to the subthalamic nucleus. The better improvement for mood/apathy was observed in the ventral border region of the subthalamic nucleus in its sensorimotor subregion and for attention/memory in the associative subregion. For sleep domain, a trend was observed showing voxels with above average improvement located ventral to the subthalamic nucleus.

Our presented work aimed to study the effect of precise localization of DBS electrodes within the STN on non-motor symptoms in patients with PD. Our work was based on our previous study in which we examined the initial effect of STN-DBS on non-motor and motor symptoms; STN-DBS in patients with advanced PD clearly improved not only motor symptoms, but also several domains of non-motor functions, namely, sleep, autonomic functions and quality of life⁸.

- *Scales for Outcomes in Parkinson's disease - Autonomic (SCOPA-Aut) Questionnaire*¹⁵
- *The Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)*¹⁶
- *International Index of Erectile Function (IIEF)*¹⁷
- *The Female Sexual Function Index (FSFI)*¹⁸

The data were collected before the surgery, one month after STN-DBS system implantation, (just before the adjustment of initial stimulation parameters and the start of DBS treatment), and three months after the start of DBS treatment, i.e., four months following the implantation.

Finally, the correlations between position of the active contact of the DBS electrode and change of non-motor symptoms and motor symptoms for each side were calculated (Mann-Whitney U tes and Fisher's test).

Group level visualisation was performed using Lead-DBS toolbox v2.2.3 (<https://www.lead-dbs.org/>) in MATLAB R2019b (MathWorks, Natick, MA). (Figure 2, 3).

Levodopa equivalent daily dose (LEDD) after one month (before primary programming and after) and at four month after the implantation was calculated for each patient and is shown in Table 2; the stimulation parameters are shown in the Table 3.

Results

Originally, the data from 24 patients were included. After exclusion of electrodes with the active contact outside of the anatomical borders of STN and electrodes which we could not evaluate due to other reasons (change of active contact during deep brain stimulation programming, etc.), the data from 37 electrodes were evaluated.

STN division into three parts:

No electrode active contact was placed ventromedially, where limbic area is supposed to be located, 28 active contacts were located in the medial part of STN and 9 contacts were found in the dorsolateral part. Finally, for each side the correlation of change in all used non-motor

Material and methods

Our prospective single institutional study was approved by the institutional ethics committee and was conducted according to the Declaration of Helsinki principles. The data from 24 patients who underwent bilateral STN-DBS were used. All patients gave their informed consent with the inclusion into the study and with the data analysis. All demographical data of the cohort were described in our previous paper⁸.

The pre-surgery brain magnetic resonance and post-surgery computed tomography scans were uploaded into SureTune™ (Medtronic Inc, Fridley, Minnesota, USA) system and then merged⁹. This process enabled us to directly visualize the subthalamic nucleus, DBS electrodes and their leads and provided exact localization of each contact within the parts of subthalamic nucleus (Figure 1).

The longest axis of each nucleus was divided into parts with the same length; then each subthalamic nucleus from each patient was divided into parts by perpendicular lines. It has been decided to use the STN subsegmentation into three parts which was presented in the recent anatomical papers and then also use a simpler division into just two parts: ventromedial and dorsolateral. When STN was divided into three parts, the dorsolateral part represented the sensorimotor part, the medial part represented the associative and the ventromedial part represented the limbic part of the subthalamic nucleus^{4,5}. Both above described processes were done manually using SureTune™ software. Then the DBS electrodes were divided into groups according to the localization of their active contact. Electrodes with active contacts placed outside the subthalamic nucleus were excluded and also the electrodes in which the active contact (and thereby its localisation) was changed during the initial four months programming were excluded (six on the right side and five on the left side). The non-motor and motor symptoms had been evaluated using the dedicated questionnaires, as described into detail in our previous paper⁸.

These were:

- ***Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, (MDS-UPDRS) part III: Motor Examination^{10,11}***
- ***Non-motor Symptom Scale for Parkinson's Disease (NMSS)¹²***
- ***The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)^{13,14}***

scales and the position of the active electrode contact were calculated. After one month, no significant difference between medial and dorsolateral position was found.

After four months, no significant difference between active electrode contacts in the medial and dorsolateral position was found. After four months, no significant difference between active electrode contacts in the medial and dorsolateral position was found.

STN division into two parts:

Out of the 37 evaluated electrodes, 13 electrodes were located in the ventromedial part and 24 DBS electrodes were placed in the dorsolateral part of STN.

After one month, on the left side, statistically significant improvement was found in the dorsolateral localization of DBS electrode ($P = 0,045$) in NMSS; however, no significant difference between the ventromedial and dorsolateral position on the right side was found (Table 1, figure 4).

After four months, no significant difference in non-motor symptoms between the ventromedial and dorsolateral position was found.

Discussion

Temel et al. suggested that STN has anatomically a central position within the basal ganglia thalamocortical associative and limbic circuits and is acts as a potent regulator of these pathways¹⁹. Its impact on PD symptoms has been extensively studied^{9,20,21}. However, to our knowledge, only a few studies systematically studied the correlation of DBS active contact localization and non-motor symptoms. Dafsari et al. used coordinates of the active electrodes and suggested that more anterior, medial and ventral localization within the STN might be related to more beneficial non-motor outcomes⁶. In the study of Petry-Schmelzer et al. voxels associated with a minimal improvement for mood/apathy and attention/memory were mainly located dorsal to the subthalamic nucleus. The voxels associated with above average improvement for mood/apathy were localized into the ventral border region of the subthalamic nucleus and in its sensorimotor subregion and for attention/memory in the associative subregion. For sleep domain, an improvement trend was observed in the voxels located ventral to the subthalamic nucleus⁷.

Our presented study showed only the relationship between the side (or hemisphere, left/right) of the DBS electrode active contact rather than its precise localization within the STN. The beneficial effect on non-motor symptoms, which was present at Month 1, fall under the statistical significance at Month 4. This should be explained by the lesional effect after the implantation, nonetheless, the habituation of the stimulating effect may be also the plausible explanation.

Different results from previously mentioned studies^{6,7} could be explained in several ways:

1.) Unlike Dafsari et al. and Petry-Schmelzer et al, our study used topographicall division of STN into three/two parts while Dafsari used the coordinates of the active electrodes⁶. Our division does probably not exactly represent the somatotopic organization of subthalamic nucleus which is still object of research and varies depending on methodology of each study^{4,5} and can also differ interindividually. The subdivision into three parts itself is still under debate^{22,23}. This fact is supported by the work of Keuken et al who compared the results of 33 studies of human and non-human primates STN concluding that the variability across studies is surprisingly large, both in the number of methods used for the subdivision and the final anatomical borders within the STN²⁴.

2.) The stimulation field probably covers a larger area then just one subsegment of STN. Work of McIntyre et al showed that stimulation can result in activation of large diameter (5.7 μm) myelinated axons over a volume that spreads outside the borders of the STN²⁵.

3.) Unlike motor effect which almost strictly depends on contralateral stimulation, the non-motor symptoms depend on the impulses from both electrodes.

CONCLUSION

Our study showed that the localization of stimulating spot of DBS electrode contact within the subthalamic nucleus may have different impact on the non-motor symptoms of Parkinson's disease depending on the hemisphere (left/right) in which the electrode is located.

***Author Contributions:** JB and SK brought the original idea, designed the study, examined the patients, gathered the data and written the first draft of the study. PK, MN and PO designed the study, participated on the SureTune® analyses and provided the critical reading of the manuscript.. MC, LH, MV, MK, KM, MV and KS gathered the clinical and*

neuropsychological. DK planned, prepared and performed all DBS surgeries. JV provided data visualizations in MATLAB. PH, SS and EG provided critical reading and revisions of the manuscript.

Conflict of interest statement: The authors state that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

Table 1: Change in clinical scales after 1 month – left side, division into two parts

	<i>Left side - change after one month</i>						<i>p</i>
	<i>ventromedial</i>			<i>dorsolateral</i>			
	<i>Median</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Median</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	
<i>PDSS</i>	8.0	-2	27	6.0	-24	37	0.567
<i>PDQ-39</i>	-11.5	-47	8	-9.0	-35	37	0.438
<i>NMS</i>	-10.0	-41	5	-28.0	-46	-8	0.045
<i>SCOPA-AUT</i>	-2.0	-7	3	-2.0	-12	2	0.934
<i>FSFI/IIEF</i>	-0.1	-54	8	-1.0	-9	10	0.743
<i>MDS-UPDRS</i>	-4.0	-17	2	-4.0	-17	2	0.902

Table 2: LEDD (mg) before the onset of stimulation, after primary programming and after four months for all patients

<i>Patient.</i>	<i>LEDD before stimulation</i>	<i>LEDD after primary programming</i>	<i>LEDD after 4 months</i>
1	1220	760	660
2	920	532	852

3	1365	1150	910
4	1810	692	692
5	1544	532	798
6	1318	798	798
7	1208	532	532
8	1388	500	500
9	1720	1410	1730
10	2076	998	998
11	753	426	426
12	1671	710	710
13	1746	998	998
14	480	240	240
15	1310	660	660
16	426	0	0
17	1160	798	798
18	1345	692	852
19	1145	692	426

20	1517	692	692
21	1238	692	692
22	1118	160	426
23	1038	958	1158
24	1810	692	692

Table 3: Stimulation parameters after primary programming (month 1) and after four months (month 4) for each patient (active contact or contacts on the first row followed by intensity/frequency/pulse width)

<i>Patient</i>	<i>Left side, month 1</i>	<i>Right side, month 1</i>	<i>Left side, month 4</i>	<i>Right side, month 4</i>
1	1-2- 3,0V/130Hz/60 μ s	9- 2,0V/130Hz/60 μ s	1-2- 2,5V/125Hz/60 μ s	9- 2,0V/125Hz/60 μ s
2	1- 3,8V/130Hz/60 μ s	9- 1,5V/130Hz/60 μ s	1- 3,8V/130Hz/60 μ s	9- 1,8V/130Hz/60 μ s
3	2- 2,8V/130Hz/60 μ s	9- 2,0V/130Hz/60 μ s	2- 3,1V/130Hz/60 μ s	9- 2,3V/130Hz/60 μ s
4	2- 2,8V/130Hz/60 μ s	9- 2,3V/130Hz/60 μ s	2- 3,1V/130Hz/60 μ s	9- 3,1V/130Hz/90 μ s
5	1- 2,4V/130Hz/60 μ s	10- 3,0V/130Hz/60 μ s	1- 2,7V/130Hz/60 μ s	10- 3,3V/130Hz/60 μ s
6	1- 3,0V/130Hz/60 μ s	10- 3,0V/130Hz/60 μ s	1- 2,8V/130Hz/60 μ s	10- 3,2V/130Hz/60 μ s
7	2- 2,0V/130Hz/60 μ s	9- 1,7V/130Hz/60 μ s	2- 2,7V/145Hz/60 μ s	9- 1,9V145Hz/60 μ s
8	1- 1,5V/130Hz/60 μ s	10- 2,2V/130Hz/60 μ s	1- 2,0V/130Hz/60 μ s	10- 3,5V/130 Hz/60 μ s
9	0- 3,4V/100Hz/60 μ s	8- 3,4V/100Hz/60 μ s	0-1+ 2,0V/100Hz/60 μ s	8-9+ 2,0V/100Hz/60 μ s
10	2- 3,0V/130 Hz/60 μ s	9- 2,0V/130Hz/60 μ s	2- 3,3V/130Hz/60 μ s	9- 2,5V/130Hz/60 μ s
11	1- 2,0V/130Hz/60 μ s	9- 2,4V/130Hz/60 μ s	1- 1,9V/130Hz/60 μ s	9- 2,3V/130Hz/60 μ s

12	2- 3,0V/145Hz/60 μ s	9- 2,6V/145Hz/60 μ s	2- 3,8V/145Hz/60 μ s	9- 2,6V/145Hz/60 μ s
13	2- 2,5V/130Hz/60 μ s	9- 2,0V/130Hz/60 μ s	1- 2,8V/130Hz/90 μ s	9- 2,3V/130Hz/60 μ s
14	2- 2,8V/130Hz/60 μ s	9- 2,0V/130Hz/60 μ s	2- 3,4V/130Hz/60 μ s	9- 2,2V/130Hz/60 μ s
15	2- 1,3V/130Hz/60 μ s	10- 1,0V/130Hz/60 μ s	2- 2,6V/130Hz/60 μ s	10- 1,1/130Hz/60 μ s
16	1- 1,9V/130Hz/60 μ s	9- 1,3V/130Hz/60 μ s	1- 3,5V/145Hz/60 μ s	9- 1,3V/145Hz/60 μ s
17	2- 1,7V/130Hz/60 μ s	10- 0,8V/130Hz/60 μ s	2- 1,7V/130Hz/60 μ s	10- ,8V/130Hz/60 μ s
18	1- 2,0V/130Hz/60 μ s	8- 1,6V/130Hz/60 μ s	1- 2,0V/130Hz/60 μ s	8- 1,8V/130Hz/60 μ s
19	0- 1,9V/130Hz/60 μ s	8- 1,2V/130Hz/60 μ s	0- 1,7V/130Hz/60 μ s	8- 1,0V/130Hz/60 μ s
20	2- 2,0V/130Hz/60 μ s	10- 0,8V/130Hz/60 μ s	2- 2,3V/130Hz/60 μ s	10- 1,1V/130Hz/60 μ s
21	1- 2,5V/130Hz/60 μ s	9- 2,5V/130Hz/60 μ s	1-2+ 1,8V/130Hz/60 μ s	9-10+ 1,8V/130Hz/60 μ s
22	1- 2,0V/130Hz/60 μ s	10- 2,5V/130Hz/60 μ s	1- 2,0V/130Hz/60 μ s	10- 2,5V/130Hz/60 μ s
23	1- 2,4V/130Hz/60 μ s	10- 1,4V/130Hz/90 μ s	1- 1,5V/130Hz/60 μ s	10- 1,2V/130Hz/60 μ s
24	3- 1,5V/130Hz/60 μ s	9- 1,5V/130Hz/60 μ s	1+2- 2,0V/130Hz/90 μ s	9- 1,6V/130Hz/90 μ s

Figure 1: Subthalamic nucleus (SureTune)

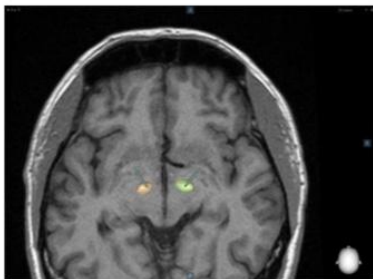


Figure 2: Group level visualisation (Lead-DBS toolbox v2.2.3.)

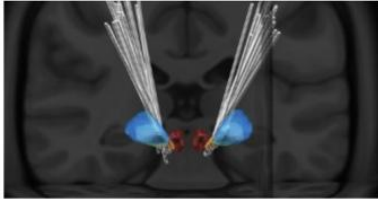


Figure 3: Group level visualization (Lead-DBS toolbox v2.2.3)

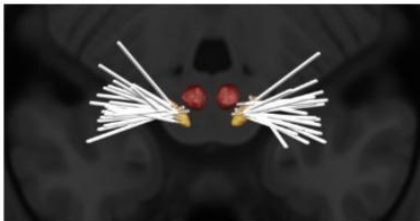
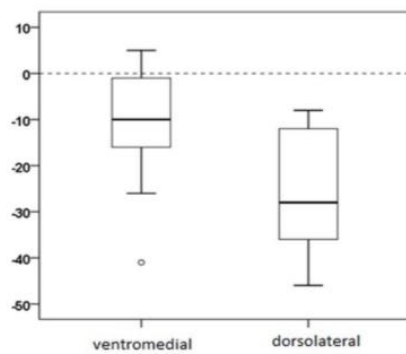


Figure 4: Change in NMSS after 1 month – left side, division into two parts



References:

- [1] Lukins TR, Tisch S, Jonker B. The latest evidence on target selection in deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2014;21(1):22-7. doi: 10.1016/j.jocn.2013.05.011. Epub 2013 Nov 5.
- [2] Honey CR, Hamani C, Kalia SK, Sankar T, Picillo M, Munhoz RP, Fasano A, Panisset M. Deep Brain Stimulation Target Selection for Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci* 2017;44(1):3-8. doi: 10.1017/cjn.2016.22. Epub 2016 Mar 15.
- [3] Mao Z, Ling Z, Pan L, Xu X, Cui Z, Liang S, Yu X. Comparison of Efficacy of Deep Brain Stimulation of Different Targets in Parkinson's Disease: A Network Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci* 2019;11:23. doi: 10.3389/fnagi.2019.00023. eCollection 2019.
- [4] Mallet L, Schüpbach M, N'Diaye K, Remy P, Bardinet E, Czernecki V, Welter ML, Pelissolo A, Ruberg M, Agid Y, Yelnik J. Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behaviour. *PNAS* 2007;104(25) 10661-6. doi: 10.1073/pnas.0610849104
- [5] Nambu A. Somatotopic organization of the primate Basal Ganglia. *Front Neuroanat* 2011;5:26. doi: 10.3389/fnana.2011.00026. eCollection 2011.
- [6] Dafsari HS, Petry-Schmelzer JN, Ray-Chaudhuri K, Ashkan K, Weis L, Dembek TA, Samuel M, Rizos A, Silverdale M, Barbe MT, Fink GR, Evans J, Martinez-Martin P, Antonini A, Visser-Vandewalle V, Timmermann L, EUROPARthe IPMDS Non Motor PD Study Group. Non-motor outcomes of subthalamic stimulation in Parkinson's disease depend on location of active contacts. *Brain Stimulation* 2018;11(4):904-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.03.009>
- [7] Petry-Schmelzer JN, Krause M, Dembek TA, Horn A, Evans J, Ashkan K, Rizos A, Silverdale M, Schumacher W, Sack C, Loehrer PA, Fink GR, Fonoff ET, Martinez-Martin P, Antonini A, Barbe MT, Visser-Vandewalle V, Ray-Chaudhuri K, Timmermann L, Dafsari HS, EUROPAR and the IPMDS Non-Motor PD Study

Group. Non-motor outcomes depend on location of neurostimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2019;142(11):3592-604. doi: 10.1093/brain/awz285.

[8] Kurcova S, Bardon J, Vastik M, Vecerkova M, Frolova M, Hvizdosova L, Nevrlý M, Mensikova K, Otruba P, Krahulik D, Kurca E, Sivak S, Zapletalova J, Kanovsky P. Bilateral subthalamic deep brain stimulation initial impact on nonmotor and motor symptoms in Parkinson's disease. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(5): e9750. DOI:10.1097/MD.0000000000009750

[9] Akram H, Miller S, Lagrata S, Hariz M, Ashburner J, Behrens T, Matharu M, Zrinzo L. Optimal deep brain stimulation site and target connectivity for chronic cluster headache. *Neurology* 2017;89(20):2083–91. doi: 0.1212/WNL.0000000000004646

[10] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N, Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society—sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008;23(15):2129–70. doi: 10.1002/mds.22340

[11] Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, eds. *Recent Developments in Parkinson's disease. Vol 2.* Florham Park ; NJ: Macmillan Healthcare Information. 1987;153-163,293-304.

[12] Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, Ondo W, Abe K, MacPhee G, MacMahon D, Barone P, Rabey M, Forbes A, Breen K, Thuk S, Naidu Y, Olanow W, Williams AJ, Thomas S, Rye D, Tsuboi Y. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007;22(13):1901–11. doi: 10.1002/mds.21596

- [13] Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res* 1995;4(3):241–8. DOI: 10.1007/BF02260863
- [14] Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing* 1997;26(5):353–7. doi: 10.1093/ageing/26.5.353
- [15] Visser M, Marinus J, Stiggerlbout AM, van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunctions in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord* 2004;19(11):1306–12. doi: 10.1002/mds.20153
- [16] Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, Pezzela FR, Forbes A, Högl B, Trenkwalder C. Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(6):629–35. doi: 10.1136/jnnp.73.6.629
- [17] Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822–30. doi: 10.1016/s0090-4295(97)00238-0.
- [18] Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, Ferguson D, D'Agostino R Jr. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;26(2):191–208. doi: 10.1080/009262300278597
- [19] Temel Y, Blokland A, Steinbusch HW, Visser-Vandewalle V. The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Prog Neurobiol* 2005;76(6):393–413. doi: 10.1016/j.pneurobio.2005.09.005
- [20] Kurtis MM, Rajah T, Delgado LF, Dafsari HS. The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the

current evidence. NPJ Parkinson's Disease. 2017;3:16024.

doi:10.1038/npparkd.2016.24eCollection 2017.

[21] Dafsari HS, Ray-Chaudhuri K, Mahlstedt P, Sachse L, Steffen JK, Petry Schmelzer JN, Dembek TA, Reker P, Barbe MT, Visser-Vandewalle V, Fink GR, Timmermann L. Beneficial effects of bilateral subthalamic stimulation on alexithymia in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2019;26(2):222-e17. doi: 10.1111/ene.13773. Epub 2018 Sep 21.

[22] Alkemade A, Forstmann BU. Do we need to revise the tripartite subdivision hypothesis of the human subthalamic nucleus (STN)? *Neuroimage* 2014;95:326-9. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.03.010. Epub 2014 Mar 15.

[23] Lambert C, Zrinzo L, Nagy Z, Lutti A, Hariz M, Foltynie T, Draganski B, Ashburner J, Frackowiak R. Do we need to revise the tripartite subdivision hypothesis of the human subthalamic nucleus (STN)? Response to Alkemade and Forstmann. *Neuroimage* 2015;110:1-2 doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.01.038

[24] Keuken MC, Uylings HB, Geyer S, Schäfer A, Turner R, Forstmann BU. Are there three subdivisions in the primate subthalamic nucleus? *Front Neuroanat* 2012;6(14). doi: 10.3389/fnana.2012.00014. eCollection 2012

[25] McIntyre CC, Mori S, Sherman DL, Thakor NV, Vitek JL. Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Clin Neurophysiol* 2004;115(3):589-95. doi: 10.1016/j.clinph.2003.10.033

3. Diskusia

Súčasný pohľad na PCh sa výrazne odlišuje od toho ako bolo toto ochorenie vnímané pred začiatkom 21. storočia. Pre PCh bolo charakteristické takmer výlučné postihnutie motorického systému manifestujúce sa klasickou tetradou príznakov: tremorom, bradykinézou, rigiditou a posturálnou instabilitou. Terajšia doba zaraďuje PCh k ochoreniam, ktoré postihujú celý rad nervových subsystemov a prejavuje sa rovnako motorickými i non-motorickými symptómami. Mnoho NMS zostáva napriek tomuto faktu stále nerozpoznaných a následne teda aj neliečených. NMS PCh sú veľmi rozmanité a siahajú od neuropsychiatrických a autonómnych dysfunkcií k poruchám spánku a mnohým ďalším symptómom. Niektoré NMS sú považované za priamy nežiadúci efekt asociovaný s dopamínernou liečbou ako je DDS, liekovo indukované halucinácie, psychózy alebo posturálna hypotenzia. Intenzita iných sa mení v závislosti na momentálnom hybnom stave pacienta alebo aktuálnej dávke medikácie. Začalo sa teda predpokladať, že motorické fluktuácie môžu mať tiež svoje významné non-motorické komponenty, ktoré nazývame non-motorickými fluktuáciami (Chaudhuri et al. 2006). Všeobecne považujeme NMS za súčasť pokročilej PCh (Martinez-Martin et al. 2007), ale niektoré NMS ako RBD, obstipácia, autonómne dysfunkcie, depresia či čuchový deficit predchádzajú celé roky rozvoju motorických symptómov. Tieto príznaky v súčasnosti označujeme ako premotorické. Vzorec rozvoja jednotlivých NMS počas priebehu ochorenia PCh je výrazne variabilný.

Patofyziologický podklad NMS u PCh môžeme rozdeliť na dopamínerný a non-dopamínerný. Je zrejmé, že niektoré NMS ako halucinácie, demencia, posturálna hypotenzia, úzkosť a sexuálne problémy majú relatívne malú responzibilitu na dopamínernú terapiu, zatiaľ čo niektoré iné odpovedajú veľmi dobre (Chaudhuri et al. 2009). Predpokladá sa postihnutie centrálnych serotonínerných a noradrenergických dráh (Zgaljardic et al. 2004).

Na podklade klinicko-patologických štúdií sa podarilo určiť mnoho centrálnych aj periférnych nervových štruktúr, v ktorých bol preukázaný výskyt Lewyho teliesok a Lewyho neuritov a ktorých porušená funkcia je veľmi pravdepodobnou až istou príčinou vzniku NMS. Konkrétne patologicko-biochemické koreláty sa nepodarilo doteraz úplne objasniť. Koncept 6 štádií patologického procesu NMS u PCh bol

uverejnený Braakom a jeho spolupracovníkmi. Na jeho základe si môžeme urobiť určitú predstavu o vývoji ochorenia. Hawkes a Braak navrhli duálnu hypotézu pre patogenézu PCh, ktorá predpokladá virálny neurotropný agens, ktorý vstupuje do mozgu nazálnou cestou a podmieňuje anterogádny prenos cestou rozsiahlych spojení čuchovej gule s temporálnym lalokom a ďalšími kortikálnymi oblasťami. Tzv. retrogádny transport môže naopak postihnúť predĺženú miechu cez Meissnerov submukózny plexus a neuróny nervus vagus (Hawkes et al. 2007). Willis ponúkol ďalšiu teóriu, v ktorej sa PCh považuje za neuroendokrinné ochorenie spôsobené dopamínovo-melatonínovou nerovnováhou a postihujúce retino-diencefalo-mezencefalo-pineálnu os (Willis 2008). Manifestácia NMS PCh sa javí byť odlišnou s ohľadom na štádium ochorenia a tiež pravdepodobne reflektuje progresiu samotného neuropatologického procesu ako navrhuje Braakova hypotéza. Kognitívne problémy obyčajne dominujú neskorým štádiám PCh (Hely et al. 2008). Avšak Braakove štádiá sa javia byť trochu kontroverznými, pretože celý koncept je založený na depozitoch Lewyho teliesok a nie na neurálnej degenerácii a taktiež plne nevysvetľuje včasný vznik kognitívnych problémov napr. v prípade demencie s Lewyho telieskami. Doteraz nebolo dokázané nakoľko je prítomná synukleinopatia výlučným patologickým substrátom degenerácie neurónov, alebo by dokonca mohla reprezentovať určitý aspekt činnosti protektívnych mechanizmov.

Napriek nevyhnutnosti rozpoznať NMS u PCh mnoho štúdií preukázalo, že lekári často zlyhávajú v ich identifikácii pri vyšetrení. Toto bolo poprvýkrát preukázané v prospektívnej štúdií so 101 pacientami Shulmanom et al. Táto štúdia postulovala, že neurológovia nie sú schopní identifikovať hlavné NMS ako je depresia, poruchy spánku, anxieta a únava u viac ako 50 % pacientov (Shulman et al. 2002). NMS môžu veľmi ľahko uniknúť pozornosti lekára, pretože konzultácia je koncentrovaná na motorické aspekty ochorenia a pacient alebo ošetrovateľ ich spontánne nereferuje.

Uvedomovanie si NMS je nevyhnutné v modernej holistickej starostlivosti PCh, pretože niektoré z nich sú potenciálne liečiteľné a je takto možné zlepšiť so zdravím spojenú kvalitu života "HRQoL" pacientov s touto diagnózou. Štúdia RECOVER (prvá dvojito zaslepená placebo kontrolovaná štúdia s dopamínovými agonistami), ktorá používala validované non-motorické škály (PDSS a NMSS) demonštrovala výrazný efekt dopamínergnej terapie na spánok. Došlo k zlepšeniu skorých ranných

stavov pacientov, k potlačeniu bolesti a zvýšeniu celkovej kvality života (Trenkwalder 2011).

Non-dopamínerná terapia však zostáva hlavným pilierom terapie NMS. Pracovná skupina Americkej Akadémie Neurológie extenzívne skúmala a vyhodnocovala NMS u PCh a poskytla „evidence-based“ odporúčané pokyny pre ich liečbu (Zesiewicz et al. 2010). Medzi potenciálne liečiteľné zaraďujeme nadmerné slinenie, obštipáciu, halucinácie, depresiu, anxiétu, RBD a insomniu. Napriek pokroku v manažmente PCh zostáva dôkazmi podložená terapia NMS stále nedostatečná.

Potenciál pre ovplyvnenie NMS môže predstavovať aj jeden z terapeutických postupov používaných v stredných a pokročilých štádiách PCh v posledných dvoch dekádach – systém STN-DBS. Väčšine správne indikovaných pacientov poskytuje viac konštantný a stabilný benefit v porovnaní s „čisto“ farmakologickou terapiou. STN-DBS znižuje motorické fluktuácie, dyskinézie, bradykinézu, akinézu a tremor. Rovnako znižuje kvantitatívne nároky na dopamínernú liečbu. Početné klinické štúdie preukázali, že STN-DBS signifikantne zlepšuje motorické aspekty PCh a kvalitu života pacientov s touto diagnózou (Timmermann et al. 2015). Ďalšie štúdie však dokumentujú, že dochádza taktiež k preukázateľnému zlepšeniu aj v niektorých doménach NMS (Cury et al. 2016, Ineichen et al. 2016, Nassery et al. 2016). Túto skutočnosť sme sa pokúsili preukázať aj v našej práci s 24 pacientmi s PCh liečenými STN-DBS u ktorých sme zaznamenali významné zlepšenie spánku, niektorých autonómnych dysfunkcií a celkovej kvality života (Kurcova et al. 2018). Efekt STN-DBS na autonómny nervový systém demonštrovali už predchádzajúce štúdie (Ludwig et al. 2007, Halim et al. 2011). Rovnako naše výsledky v spánkovom dotazníku PDSS korelovali s výsledkami 8 štúdií zhrnutých v metanalýze (Eugster et al. 2016). Niektorí autori predpokladali, že stimulácia STN priamo ovplyňuje spánkovú fyziológiu cez anatomické spojenie STN s pedunkolopontínnym jadrom, nucleus raphe a laterodorzálnym tegmentálnym jadrom. Vzhľadom na nekompletné dôkazy o efekte STN na tieto anatomické štruktúry skôr predpokladáme, že zlepšenie spánku u pacientov s PCh je spôsobené signifikantným znížením nočných motorických komplikácií, „off-stavov“ a bolestivých skorých ranných dystónií. Rovnaký mechanizmus bol konstatovaný v súvislosti s terapiou apomorfinovou pumpou (Kaňovský et al. 2002, Garcia et al. 2006). V našej skupine pacientov nebolo zistené žiadne signifikantné vylepšenie sexuálnych dysfunkcií v oboch biologických

pohlaviach. Tieto výsledky sú v rozpore s informáciami zaznamenanými v práci Tyrocki et al. v roku 2010. Vysvetlením môže byť krátke trvanie stimulácie. Predchádzajúce štúdie v porovnaní s našimi výsledkami nepreukázali zlepšenie sexuálnych dysfunkcií u žien (Castelli et al. 2004). Vzhľadom na fakt, že v našej štúdii bolo zastúpený nízky počet žien, nepovažujeme tento výsledok za relevantný. Niektoré štúdie demonštrovali zlepšenie porúch kontroly impulzov po STN-DBS podložené klinickým diagnostickým rozhovorom a neuropsychologickým vyšetrením (Merola et al. 2017). V našej skupine pacientov boli len 3 pacienti so zaznamenanými poruchami kontroly impulzov (patologické hráčstvo, kompulzívne nakupovanie), čo je nízke číslo pre štatistické vyhodnotenie prípadného zlepšenia.

NMS PCh tvoria v súčasnosti integrálnu súčasť tohto ochorenia a je opakovane dokázané, že predstavujú pre pacientov s touto diagnózou väčšiu záťaž ako samotné príznaky motorické. NMS ovplyvňujú HRQoL cez priame dôsledky týchto symptómov (napr. depresiu a spánkové dysfunkcie ako determinanty HRQoL) a taktiež nepriamo z dôvodu invalidizácie podmiennej NMS. Depresia, poruchy spánku, nadmerné slinenie, závažná obštipácia, poruchy pozornosti a močenia sa závažne podpisujú na HRQoL (Chaudhuri et al. 2007, Martinez-Martin et al. 2009).

NMS spôsobujú významnú záťaž nielen pre samotného pacienta ale aj pre jeho ošetrovateľov. Títo bývajú najviac zaťažovaní depresiou pacienta, jeho kognitívnym deficitom, poruchami spánku a halucináciami. Štúdia špecificky porovnávajúca efekt motorických a NMS na ošetrovanie pacientov s PCh zaznamenala, že pacientova depresia a kognitívny deficit majú najväčší vplyv na depresiu a celkové zaťaženie ošetrovateľov (Carter et al. 2008).

Konečne NMS predstavujú veľkú finančnú záťaž pre samotného pacienta a aj pre systém verejného zdravotníctva. NMS (napr. pády, demencia a halucinácie) sú najčastejšie dôvody hospitalizácie pacienta s PCh v nemocnici alebo jeho umiestnenia v sociálnom zariadení s ošetrovateľskou službou. Včasnou identifikáciou NMS môžu lekári poskytnúť pacientom s PCh zlepšenie kvality života, čo môže následne znížiť ekonomické dopady diagnózy (Keränen et al. 2003, Chaudhuri et al. 2005). Zásadný význam má ďalej aj skutočnosť, aby všetky aktuálne a budúce klinické štúdie nových potenciálnych liečiv fokusovali aj na NMS a nie iba na tradične posudzované motorické príznaky PCh.

4. Záver

NMS PCh predstavujú v 21. storočí integrálnu súčasť tohto ochorenia a musíme im nevyhnutne venovať rovnakú mieru pozornosti ako prejavom motorickým. Mnohé z týchto príznakov sú potenciálne liečiteľné a majú zároveň výrazný dopad na HRQoL pacientov s touto diagnózou. Je potrebné mať na pamäti, že celý rad NMS (a predovšetkým tzv. pre-motorické príznaky) pacienti sami spontánne nereferujú. Z tohto dôvodu je nevyhnutné aktívne anamnestické pátranie po týchto príznakoch a to bez ohľadu na niektoré poučky o neprípustnosti kladenia sugestívnych otázok. Za samozrejmosť považujeme ich následný terapeutický manažment v súlade s poznatkami doby.

Výsledky našej prvej práce dokumentujú, že terapia STN-DBS ovplyvňuje NMS PCh, čo je v korelácii s výsledkami viacerých ďalších klinických štúdií. Našou limitáciou bol relatívne nízky počet pacientov a krátka doba hodnotenia efektu. Napriek tomu sa nám podarilo preukázať jednoznačný trend, že použitie systému STN-DBS má nepopierateľný efekt nielen na symptómy motorické, ale aj na non-motorické aspekty ochorenia. Toto zistenie považujeme za prínos v tvorbe koncepcie terapie PCh v budúcnosti.

V našej druhej práci nadväzujeme na výsledky našej predchádzajúcej klinickej štúdie. Pokúsili sme sa preukázať určitú asociáciu medzi zlepšením NMS PCh a presnou polohou a lokalizáciou elektród v subthalamickom jadre. Podarilo sa nám demonštrovať istý vzťah medzi stranami (alebo hemisférami ľavej/pravej) aktívnych kontaktov STN-DBS. Používali sme topografické rozdelenie STN do 2 – 3 častí (podsegmentov), ale toto rozdelenie pravdepodobne presne nereprezentuje somatotopickú organizáciu STN, ktorá je stále predmetom výskumu a odlišuje sa podľa použitej metodiky v jednotlivých štúdiách a rovnako medzi jednotlivcami (interindividuálne). Rovnako objem stimulovaného tkaniva pravdepodobne presahuje jeden podsegment STN. Získané výsledky považujeme za príslub pre budúcnosť, kedy plánujeme rozšíriť súbor pacientov. Môžeme očakávať obohatenie našich poznatkov o subthalamickom jadre a samotnej STN-DBS.

5. Súhrn

5.1. Súhrn slovenský

Non-motorické symptómy (NMS) dnes považujeme za neodmysliteľnú súčasť klinického obrazu Parkinsonovej choroby (PCh) a to v skorých štádiách tohto ochorenia rovnako ako počas celého jeho priebehu. Mnohé z nich zaznamenávame dokonca úplne v prvopočiatku PCh ešte pred manifestáciou klasických motorických príznakov. Hlboká mozgová stimulácia subthalamického jadra (STN-DBS) je v súčasnosti dobre zavedenou terapeutickou metódou ovplyvnenia motorických príznakov dnes už nielen pokročilých štádií PCh. Avšak evidencia o efekte tejto terapie na non-motorické aspekty ochorenia sa nám stále javí byť nedostatočná.

V našich prácach referujeme o výsledkoch nášho výskumu, v ktorom sme sa pokúsili preukázať pozitívny efekt STN-DBS na incidenciu NMS u pacientov s PCh a testovať hypotézu, že tento benefit koreluje s presnou lokalizáciou elektród v subthalamickom jadre.

V prvom výskume sme sa sústredili na výskyt NMS ale aj motorických príznakov PCh pred implantáciou systému STN-DBS a následne v pravidelných časových intervaloch po tejto intervencii. Naša práca sa sústredila na iniciálny efekt STN-DBS, takže vyhodnotenie bolo uskutočnené po 1 (M1) a po 4 mesiacoch od implantácie (M4 - 3 mesiace po nastavení stimulácie). Do štúdie sme zaradili 24 pacientov (4 ženy / 20 mužov), ktorí boli v našom centre liečení pre pokročilú PCh a podstúpili terapiu STN-DBS. Neuropsychologické a neuropsychiatrické vyšetrenie vylúčilo významné psychiatrické ochorenie alebo demenciu. V danej skupine pacientov sme vyhodnocovali NMS a motorické príznaky s použitím štandardizovaných dotazníkov. Pre motoriku sme použili dobre zaužívanú tretiu časť dotazníku „*Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale MDS-UPDRS - Motor Examination*“ (MDS-UPDRS), pre non-motorické prejavy „*Nonmotor Symptoms Scale for Parkinson's Disease*“ (NMSS), ktorá testuje frekvenciu a závažnosť NMS počas uplynulých mesiacov, ďalej dotazník „*The Parkinson's Disease Questionnaire*“ (PDQ-39), dotazník „*Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Autonomic*

Questionnaire“ (SCOPA-AUT), škálu „*The Parkinson's Disease Sleep Scale*“ (PDSS), modifikovaná škála „*Jay Modified Minnesota Impulsive Disorders Interview*“ (mMIDI) a dotazníky pre sexuálne dysfunkcie mužov a žien - *International Index of Erectile Function*“ (IIEF) a „*The Female Sexual function Index*“ (FSFI). Používali sme štandardným spôsobom preložené české verzie dotazníkov. Dotazníky si účastníci vyplňovali sami v papierovej forme s výnimkou škály MDS-UPDRS a NMSS, kde bola nevyhnutná asistencia lekára. Bilaterálna STN-DBS u pacientov s PCh v prvom mesiaci signifikantne znížila PDQ-39 skóre ($P=.018$) a SCOPA-AUT skóre ($P=.002$). Ale 4 mesiace po implantácii, PDQ-39 a SCOPA-AUT skóre sa znovu zvýšili a rozdiel v hodnotách nebol viac štatisticky signifikantný. Iniciálne signifikantné zlepšenie v PDQ-39 hodnôt v M1 bolo nasledované návratom k prakticky identickým hodnotám ako pred chirurgickým zákrokom v M4. Tento fakt podľa nášho názoru vychádza z pacientových očakávaní, ktoré významne ovplyvňujú kvalitu života. Iniciálne postchirurgické zlepšenie stále prítomné v M1 bolo spôsobené pozitívnymi očakávaniami pacienta ktorý veril, že proces stimulácie podstatne zlepši jeho motorické funkcie. Pomalý a postupný priebeh zlepšovania počas prvých 3 mesiacoch stimulácie zmenil jeho pôvodný postoj a preto PDQ-39 skóre v M4 môže reflektovať neúplne naplnené očakávania. V prípade autonómnych dysfunkcií predchádzajúce štúdie použili odlišné dotazníky k určovaniu autonómnych ťažkostí, takže bolo komplikované porovnávať ich výsledky s našimi. Zaznamenali sme vysoko signifikantné zlepšenie po chirurgickom zákroku (M1) a následný návrat k pôvodným hodnotám v M4. Tento rozdiel môže byť vysvetlený rovnako lézionálnym efektom implantácie ako pozitívnymi očakávaniami, ktoré môžu zasiahnuť domény hodnotené v SCOPA-AUT škále. NMSS skóre sa signifikantne zlepšilo v M1 ($P<.001$) a v M4 zostalo signifikantne nižšie ako pred stimuláciou ($P=.036$). Kardiovaskulárne, Spánok/Únava, Gastrointestinálne a Urinárne podskóre boli signifikantne znížené v M1, ale v M4 zostala signifikantne znížená len Zmiešaná škála. Je komplikované uvažovať či zlepšenie v týchto doménach bolo spôsobené lézionálnym efektom STN implantácie alebo sa jedná o efekt pacientových očakávaní. My sa prikláňame k názoru, že išlo o lezionálny efekt v doméne Spánok/Únava, pretože tento bol preukázaný v predchádzajúcich štúdiách. Nezaznamenali sme žiadny signifikantný rozdiel v PDSS skóre medzi začiatkom a M1 po STN-DBS implantácii, ale došlo k signifikantnému zvýšeniu v PDSS skóre v M4 ($P=.026$). Naše výsledky v tomto skóre korelujú s výsledkami ďalších štúdií. MDS-UPDRS Part III skóre ukazuje

signifikantné zlepšenie v M1 po STN-DBS implantácii ($P < .001$) a rovnako v M4. Toto zlepšenie bolo vysoko signifikantné, čo sme očakávali vzhľadom na to, že terapia STN-DBS bola primárne vyvinutá a indikovaná pre liečbu motorických komplikácií PCh. Liečba systémom DBS nevyústila v žiadne signifikantné zmeny vo FSFI alebo v IIEF v M1 a v M4. U mužov nebolo žiadne signifikantné zlepšenie alebo trend medzi základnými hodnotami IIEF na začiatku a v M1 a M4. Naše zistenia neboli v korelácii s ďalšími štúdiami, čo si vysvetľujeme relatívne krátkym trvaním stimulácie. Predchádzajúce štúdie nezaznamenali žiadne signifikantné zlepšenie sexuálnych dysfunkcií u ženských participantov podstupujúcich STN-DBS. Počet žien v našej štúdii bol veľmi nízky, takže výsledky nie sú štatisticky relevantné. Poruchy kontroly impulzov boli prítomné len u 4 pacientov, takže tieto výsledky rovnako z matematicko-štatistických dôvodov neprikladáme. Napriek určitým limitáciám naša pilotná štúdia poskytuje presvedčivé indície, že STN-DBS u pacientov s pokročilou, komplikovanou PCh zlepšuje nielen motorické, ale aj niekoľko domén non-motorických funkcií (menovite spánok, autonómne funkcie a kvalitu života) a toto zlepšenie je prítomné ihneď od začiatku stimulácie.

V našom druhom výskume sme hodnotili priamy vplyv lokalizácie aktívnych kontaktov elektród hlbkej mozgovej stimulácie (DBS) v rámci rozličných častí subthalamického jadra (STN) na zlepšenie NMS pacientov s PCh. Priamo sme nadviazali na výsledky našej prvej pilotnej štúdie. STN bolo rozdelené na 2 (dorzolaterálnu a ventromediálnu) a 3 (dorzolaterálnu, mediálnu a ventromediálnu) časti. 37 STN-DBS elektród sme rozdelili do skupín podľa lokalizácie ich aktívnych kontaktov. Hodnotili sme koreláciu medzi zmenou NMS pred STN-DBS a v M1 a M4 po implantácii DBS elektród. Pri rozdelení STN do 3 častí, žiadny aktívny kontakt elektródy nebol umiestnený ventromediálne, 28 aktívnych kontaktov bolo umiestnených v mediálnej časti a 9 kontaktov bolo lokalizovaných dorzolaterálne. Po 1 a 4 mesiacoch, sme nepozorovali žiadny signifikantný rozdiel medzi mediálnou a dorzolaterálnou pozíciou. Pri rozdelení STN do 2 častí bolo 13 kontaktov lokalizovaných vo ventromediálnej časti a 24 kontaktov v dorzolaterálnej časti STN. Po 1 mesiaci bolo preukázané veľké zlepšenie v NMSS ($P = .045$) pri ľavostrannej stimulácii, avšak nezistili sme žiadny signifikantný rozdiel medzi ventromediálnou a dorzolaterálnou pozíciou. Táto štúdia sa pokúsila demonštrovať vzťah medzi

zlepšením NMS a stranou (alebo hemisférou - ľavou/pravou) aktívnych kontaktov DBS elektród pacientov liečených pre pokročilú PCh.

5.2. Summary

Non-motor symptoms (NMS) are now considered as an essential part of Parkinson's disease's (PD) clinical picture, both at the early stages and throughout the whole course of the disease. Many of them are even reported at the very onset of the disease, before any of the classical motor symptoms develop. Nowadays, deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS) is a well established symptomatic treatment of motor complications in advanced PD. Nevertheless, the evidence about the effects of STN-DBS on non-motor aspects of the disease is still insufficient.

In our studies, the results of our research were reported, in which we wanted to prove the positive effect of STN-DBS on the incidence of NMS in PD patients and whether it is possible that this benefit correlates with the precise localization of the electrodes in the subthalamic nucleus (STN).

In the first study we concentrated on the occurrence of non-motor and motor symptoms in PD before the implantation STN-DBS and at regular intervals afterwards. We focused on the initial effect of STN-DBS, thus the evaluation was performed before the implantation and at 1 (M1) and 4 months following the implantation (M4 - 3 months after setting up STN-DBS). For the study we recruited 24 patients to the study (4 females/ 20 males), who were treated in our centre for advanced PD and underwent STB-DBS therapy. Neuropsychological and neuropsychiatric assessments excluded any significant psychiatric disorder or dementia. We evaluated non-motor and motor symptoms in that group of patients using standardized questionnaires. For the evaluation of the motor symptoms we used the well utilised part III of the questionnaire „*Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale MDS-UPDRS - Motor Examination*“ (MDS-UPDRS), for the non-motor symptoms „*Nonmotor Symptoms Scale for Parkinson's Disease*“ (NMSS), which tests the frequency and severity of NMS over the previous months, then „*The Parkinson's Disease Questionnaire*“ (PDQ-39), „*Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Autonomic Questionnaire*“ (SCOPA-AUT), „*The Parkinson's Disease Sleep Scale*“ (PDSS) and the modified version, „*Jay Modified Minnesota Impulsive Disorders Interview*“ (mMIDI) a questionnaires for sexual dysfunctions in male and in female - „*International Index of Erectile Function*“ (IIEF) a „*The Female Sexual function Index*“

(FSFI). The scales translated into Czech in a standard way were used. The participants completed the hard copy questionnaire by themselves except for the MDS-UPDRS and NMSS scales when the physician assistance was necessary.

Bilateral STN-DBS in patients with PD at M1 significantly reduced PDQ-39 scores ($P=.018$) and SCOPA-AUT scores ($P=.002$). But 4 months after implantation, the PDQ-39 and SCOPA-AUT scores were again increased, and the difference in the value before the stimulation was no longer statistically significant. An initial significant improvement in the PDQ-39 value in M1 was followed by a return to practically identical values as before surgery in M4. This fact, in our opinion, is a holistic reflection of the fact that quality of life is significantly affected by patients' expectations. The initial post-surgical improvement, still present at the M1 visit, was caused by the positive expectations of patients who believed that the stimulation process would substantially improve their motor symptoms. The slow and only gradual course of improvement over the first three months of stimulation changed the original position, and thus the PDQ-39 score at M4 may reflect incompletely fulfilled expectations. In the case of autonomic dysfunctions, previous studies used different scales to assess autonomic functions, so it is difficult to compare their results with our results. Nevertheless, we recorded a highly significant improvement following the surgery (M1), and a subsequent return to the values before surgery at M4. This difference can be explained by either lesional effects of the implantation, or by common positive expectations, which may afflict the functions assessed in the SCOPA-AUT scale. NMSS scores improved significantly at Month 1 ($P<.001$); at Month 4, the scores remained significantly lower than before stimulation ($P=.036$). The Cardiovascular, Sleep/Fatigue, Gastrointestinal, and Urinary subscores were significantly reduced at Month 1, but at Month 4 only the Miscellaneous score had a significant reduction. It is hard to speculate whether the improvements in these domains were caused by the lesional effect of the STN implantation, or whether it is a behavioural rebound effect of the patient's positive expectations. We favour the lesional effect in the Sleep/Fatigue domain, because this has been reported in previous studies. There was no significant difference in PDSS scores between baseline and Month 1 after DBS implantation, but there was a significant increase in PDSS score at Month 4 ($P=.026$). Our PDSS results correlate with the results of the other studies. MDS-UPDRS Part III scores show a significant improvement at Month 1 ($P<.001$) and

at Month 4 after DBS implantation ($P < .001$). The improvements were highly significant, as could be expected since STN-DBS was primarily developed and is indicated for the treatment of motor complications of PD. DBS treatment resulted in no significant changes in FSFI or in IIEF at Month 1 or at Month 4. There was no significant improvement or trend between the mean values of IIEF at baseline and M1 and M4 in males. This finding contradicts previous studies which can be caused by the relatively short period of stimulation. Previous reports did not note any significant improvement of sexual dysfunction in female subjects undergoing STN-DBS. The number of female subjects in our study was very low, so the results are not relevant. Impulse control disorder was present in only 4 patients, so we do not list the results as they cannot be considered relevant. Despite the several limitations of this work, our pilot study provides clear evidence that STN-DBS in patients with advanced, complicated PD quickly improves not only motor symptoms, but also several domains of non-motor functions, namely sleep, autonomic functions and quality of life, and this improvement is present immediately following the start of stimulation.

In our second research we evaluated the direct impact of localization of deep brain stimulation (DBS) electrodes active contact within the different parts of subthalamic nucleus (STN) on the improvement of NMS in patients with PD. We directly followed the results of our first study. STN was divided into two (dorsolateral/ventromedial) and three (dorsolateral, medial, ventromedial) parts. 37 DBS electrodes were divided into groups according to their active contact localization. Correlation between change in NMS before deep brain stimulation and one and four months after deep brain stimulation electrode implantation and the localization of active contact was evaluated. When dividing the STN into three parts, no electrode active contact was placed ventromedially, 28 active contacts were located in the medial part and 9 contacts were found dorsolaterally. After one and four months, no significant difference between medial and dorsolateral position was observed. When dividing STN into two parts, 13 contacts were located in the ventromedial part and 24 contacts were placed in the dorsolateral part of the subthalamic nucleus. After one month, a greater improvement in the NMSS ($p = .045$) was found when the left-sided stimulation was considered, whereas no significant differences between the ventromedial and dorsolateral positions were found on the right side. This study demonstrated the relationship between the

improvement of NMS and the side (or hemisphere, left/right) of the DBS electrode active contact in patients treated for advanced PD.

6. Zoznam použitej literatúry

Aarsland D, Kvaloy JT, Andersen K et al. The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *J Neurol* 2007;254(1):38-45.

Aarsland D, Larsen J, Tandber E et al. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(8):938-942.

Aarsland D, Larsen JP, Karlsen K et al. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14(10):866-874.

Aarsland D, Perry R, Brown A et al. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol* 2005;58(5):773-776.

Abbot RD, Ross GW, Petrovitch H et al. Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies. *Mov Disord* 2007; 22(11):1581-1586.

Accolla EA, Aust S, Merkl A et al. Deep brain stimulation of the posterior gyrus rectus region for treatment resistant depression. *J Affect Disord* 2016;194:33-37.

Alvez G, Wentzel-Larsen T, Jansen JP. Is fatigue and independent and persistent symptom in patients with Parkinson's disease? *Neurology* 2004;63(10):1908-1911.

Antonini A, Isaias IU, Rodolfi G et al. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J Neurol* 2011;258(4):579-85.

Ardouin C, Voon V, Worbe Y et al. Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 2006;21(11):1941-1946.

Beach TG, Adler CH, Sue LI et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010;119(6):689-702.

Beach TG, White CL 3rd, Hladik CL et al. Olfactory bulb alpha-synucleinopathy has high specificity and sensitivity for Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2009;117(2):169-174.

Beiske AG, Loge JH, Rønningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *Pain* 2009;141(1-2):173-177.

Benabid AL, Chabardès S, Seigneuret E. Deep-brain stimulation in Parkinson's disease: long-term efficacy and safety - What happened this year? *Curr Opin Neurol* 2005;18(6):623-30.

Benarroch EE, Schmeichel AM, Parisi JE. Involvement of the ventrolateral medulla in parkinsonism with autonomic failure. *Neurology* 2000; 54(4):963-968.

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;17(4):539-540.

Boeve BF. REM sleep behavior disorder: updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies and future directions. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1184:15-54.

Bonfanti AB, Gatto EM. Kleptomania, an unusual impulsive control disorder in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16(5):358-359.

Bonnet AM, Jutras MF, Czernecki V et al. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease in 2012: relevant clinical aspects. *Parkinsons Dis* 2012;2012:198316. doi: 10.1155/2012/198316.

Borgemeester RW, Drent M, van Laar T. Motor and non-motor outcomes of continuous apomorphine infusion in 125 Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;23:17-22.

Braak H, Del Tredici K, Rüb U et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24(2): 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(1):121-134.

Braak H, Rub U, Jansen Steur EN et al. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 2005;64(8):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(4):421-429.

Bredberg E, Nilsson D, Johansson K et al. Intraduodenal infusion of a water-based levodopa dispersion for optimisation of the therapeutic effect in severe Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45(2):117-122.

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(12):1557-1563.

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.

Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol* 2011;68(2):165.

Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol* 2011;68(2):165.

Buhmann C, Huckhagel T, Engel K et al. Adverse events in deep brain stimulation: A retrospective long-term analysis of neurological, psychiatric and other occurrences. *PLoS One*. 2017;5:12(7):e0178984. doi: 10.1371/journal.pone.0178984. eCollection 2017.

Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(3):445-454.

Carter JH, Stewart BJ, Lyons KS et al. Do motor and nonmotor symptoms in PD patients predict caregiver strain and depression?. *Mov Disord* 2008;23(9):1211-1216.

Castelli L, Perozzo P, Genesia ML et al. Sexual well being in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(9):1260-1264.

Cersosimo MG, Benarroch EE. Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord* 2008; 23(8):1065-1075.

Cersosimo MG, Benarroch EE. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2012; 46(3):559-564.

Cersosimo MG, Raina GB, Calandra CR et al. Dry mouth: an overlooked autonomic symptom of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2011;1(2):169-173.

Cibulcik F, Benetin J, Kurca E et al. Effects of rasagiline on freezing of gait in Parkinson's disease - an open-label, multicenter study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016;160(4):549-552.

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.

Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov Disord* 2007; 22 Suppl 17: 367-373.

Cury RG, Galhardoni R, Teixeira MJ et al. Subthalamic deep brain stimulation modulates Conscious perception of sensory function in Parkinson's disease. *Pain*. 2016;157(12):2758-2765.

Del Tredici K, Hawkes CH, Ghebremedhin E et al. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2010;119(6): 703-713.

Devos D, Tir M, Maurage CA et al. ERG and anatomical abnormalities suggesting retinopathy in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2005; 65(7):1107-1110.

Dhawan V, Healy DG, Pal S et al. Sleep-related problems in Parkinson's disease. *Age Aging* 2006;35(3):220-228.

Dickson DW, Fujishiro H, Orr C et al. Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15 Suppl 3:S1-5.

Doi H, Sakakibara R, Sato M et al. Plasma levodopa peak delay and impaired gastric emptying in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2012;319(1-2):86-88.

Eugster L, Bargiotas P, Bassetti CL et al. Deep brain stimulation and sleep-wake functions in Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;32:12-9.

Eusebio A, Witjas T, Cohen J et al. Subthalamic nucleus stimulation and compulsive use of dopaminergic medication in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(8):868-874.

Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004;19(4):397-405.

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(7):867-876.

Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Appel S, Lees AJ. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 65(10):1570-1574.

Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 2006; 8(11):1481-1489.

Factor SA, Feustel PJ, Friedman JH et al. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology* 2003;60(11):1756-1761.

Faggiani E, Benazzouz A. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: From history to the interaction with the monoaminergic systems. *Prog Neurobiol* 2016;151:139-156.

Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283-2301.

Fenelon G, Mahieux F, Huon R et al. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123(Pt 4):733-745.

Fenelon G. Psychosis in Parkinson's disease: phenomenology, frequency, risk factors, and current understanding of pathophysiologic mechanisms. *CNS Spectr* 2008;13(3 Suppl 4):18-25.

Fernandez HH, Aarsland D, Fenelon G et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: critiques and recommendations. *Mov Disord*. 2008; 23(4):484-500.

Fernandez HH, Trieschmann ME, Okun MS. Rebound psychosis: effect of discontinuation of antipsychotics in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(1):104-105.

Finger S. Origins of neuroscience. *History of Explorations into Brain Function*. Oxford University Press. 1994; 224-225.

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(5):919. doi: 10.1002/mds.23573. Epub 2011 Mar 21.

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.

Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E et al. Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behavior in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(6):834-839.

Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord* 2010;25(15):2493-2500.

Garcia Ruiz PJ. Nocturnal subcutaneous apomorphine infusion for severe insomnia in Parkinson's disease. *MovDisord*. 2006;21(5):727-728.

Garcia-Borrequero D, Larosa O, Bravo M. Parkinson's disease and sleep. *Sleep Med Rev* 2003;7(2):115-129.

- Garcia-Borrequero D, Odin P, Serrano C. Restless legs syndrome and Parkinson: A review of the evidence for a possible association. *Neurology* 2003b;61(6 Suppl 3):49-55.
- Gebhart GF. Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 27(8):729-737.
- Gelpi E, Navarro-Otano J, Tolosa E et al. Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Mov Disord* 2014;29(8):1010-1018.
- Gescheidt T, Bares M. Impulse control disorders in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg* 2011;111(1): 3-9.
- 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(4):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.
- Gmitterová K. Terapie pokročilých štádií Parkinsonovej choroby invazívnymi postupmi. *Cesk Slov Neurol N*2017;80/113(5):503-516.
- 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, Stebbins GT. Mortality and hallucinations in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45(4):669-671.
- Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 2006;16(1):46-54.
- Gooneratne IK, Green AL, Dugan P et al. Comparing neurostimulation technologies in refractory focal-onset epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016 Nov;87(11):1174-1182.
- Grinberg LT, Rueb U, Alho AT et al. Brainstem pathology and non-motor symptoms in PD. *J Neurol Sci* 2010;289(1-2):81-88.

Hagell P, Odin P, Shing M. Apomorphine in Parkinson's disease. Bremen:UNI-MED-verlag 2008.

Halim A, Baumgartner L, Binder DK. Effect of deep brain stimulation on autonomic dysfunction in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2011;18(6):804-806.

Hanagasi HA, Akat S, Gurvit H et al. Pain is common in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;113(1):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(Pt 2):391-403.

Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1990;31(11):2473-2475.

Hauser RA. Levodopa: past, present and future. *Eur Neurol* 2009;62(1):1-8.

Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007;33(6):599-614.

Hely MA, Morris JG, Reid WG et al. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005;20(2):190-199.

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(6):837-844.

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(6):837-844.

Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F et al. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;52(3):276-284.

Hillen ME, Sage JI. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996;47(5):1180-1183.

Hori N, Takamori M, Hirayama M et al. Pupillary supersensitivity and visual disturbance in Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 2008;18(1):20-27.

Houeto JL, Mesnage V, Mallet L et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(6):701-707.

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.

Hunn BH, Cragg SJ, Bolam JP et al. Impaired intracellular trafficking defines early Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2015;38(3):178-188.

Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54(10):1916-1921.

Chahine LM, Weintraub D, Hawkins KA, Siderowf A, Eberly S, Oakes D et al. Cognition in individuals at risk for Parkinson's: Parkinson associated risk syndrome (PARS) study findings. *Mov Disord* 2015 Aug 21. doi: 10.1002/mds.26373.

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

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(13):1901-1911.

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):275-283.

Chaudhuri KR. Nocturnal symptom complex in PD and its management. *Neurology* 2003;61(6 Suppl 3):S17-S23.

Chaudhuri KR. Other symptoms. In: Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Odin P, Antonini A. *Handbook of Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease*. London: Springer Healthcare 2011:57-65.

Ineichen C, Baumann-Vogel H, Christen M. Deep Brain Stimulation: In Search of Reliable Instruments for Assessing Complex Personality-Related Changes. *Brain Sci* 2016;7;6(3).

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(7): 572-577.

Iranzo A, Tolosa E. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. In: Chaudhuri KR, Tolosa E, Schapira A, Poewe W (eds). *Non-motor symptoms of Parkinson's disease*. Oxford: Oxford Univ. Press 2009: 177-193.

Jain S, Siegle GJ, GU C et al. Autonomic insufficiency in pupillary and cardiovascular systems in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17(2):119-122.

Jain S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17(2):77-83.

Jellinger KA. Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuropathol* 1991;14(3):153-197.

Jost WH. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2003; 250 Suppl 1:28-30.

Jost WH. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010;289(1-2):69-73.

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

Kalf JG, Da Swart BJ, Bloem BR, Munneke M. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(4):311-315.

Kaňovský P, Farníková K. Farmakoterapie pokročilé Parkinsonovy nemoci ve světle doporučených postupů. *Neurol Prax* 2010;11(4):241-245.

Kanovsky P, Kubova D, Bares M et al. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. *Mov Disord* 2002;17(1):188-191.

Kanovsky P, Kubova D, Bares M et al. Suppression of L-DOPA induced dyskinesias in advanced Parkinson's disease by continuous subcutaneous infusions of

apomorphine - results of one year, prospective follow-up. *Cesk Slov Neurol N* 2002;65/98(1):9-14.

Katzenschlager R, Evans A, Manson A et al. *Mucuna pruriens* in Parkinson's disease: a double-blind clinical and pharmacological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(12) 1672-1677.

Katzenschlager R, Hughes A, Evans A et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord* 2005;20(2):151-7.

Keränen T, Kaakkola S, Sotaniemi K et al. Economic burden and quality of life impairment increase with severity of PD. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9(3):163-168.

Kim YK, Yoon IY, Kim JM et al. The implication of nigrostriatal dopaminergic degeneration in the pathogenesis of REM sleep behavior disorder. *Eur J Neurol* 2010;17(3):487-492.

Kurcova S, Bardon J, Vastik M et al. Bilateral subthalamic deep brain stimulation initial impact on nonmotor and motor symptoms in Parkinson's disease: An open prospective single institution study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(5):e9750.

Kurlan R, Rubin AJ, Miller C et al. Duodenal delivery of levodopa for on-off fluctuations in parkinsonism: preliminary observations. *Ann Neurol* 1986;20(2):262-5.

Langston JW, Fornno LS. The hypothalamus in Parkinson disease. *Ann Neurol* 1978;3(2):129-133.

Larsen JP, Karlsen K, Tandberg E. Clinical problems in non-fluctuating patients with Parkinson's disease: A community based study. *Mov Disord* 2000;15(5):826-829.

Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin* 2016;34(4):955-965.

Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988;11(6):512-519.

- LeWitt PA. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov Disord* 2015;30(1):64-72.
- Lhomme E, Klinger H, Thobois S et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain* 2012;135(Pt 5):1463-1477.
- Lim SY, Fox SH, Lang AE. Overview of the extranigral aspects of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2009; 66(2): 167 - 172.
- Löhle M, Storch A, Reichmann H. Beyond tremor a rigidity: non-motor features of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2009;116(11):1483-1492.
- Luciano GL, Brennan MJ, Rothberg MB. Postprandial hypotension. *Am J Med* 2010;123(3): 281.e1-6.
- Ludwig J, Remien P, Gu C et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on the autonomic nervous system in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(7):742-745. Erratum in: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1416.
- Malek N, Swallow D, Grosset KA, Anichtchik O, Spillantini M, Grosset DG. Alpha-synuclein in peripheral tissues and body fluids as a biomarker for Parkinson's disease - a systematic review. *Acta Neurol Scand* 2014;130(2):59-72.
- Marrinan S, Emmanuel AV, Burn DJ. Delayed gastric emptying in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29(1):23-32.
- Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Abe K et al. International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease. *Neurology* 2009;73(19):1584-1591.
- 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, Rodriguez-Blazquez C et al; NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(3):399-406.

Mathers SE, Kempster PA, Law PJ et al. Anal sphincter dysfunction in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1989;46(10):1061-1064.

Matsumoto H, Sengoku R, Saito Y et al. Sudden death in Parkinson's disease: A retrospective autopsy study. *J Neurol Sci* 2014; 343(1-2):149-152.

Mayo MC, Bordelon Y. Dementia with Lewy bodies. *Semin Neurol* 2014;34(2):182-188.

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(12):1863-1872.

Menšíková K. Pre-motorické a non-motorické příznaky Parkinsonovy nemoci a jejich diagnostika, 2013 (Dizertační práce).

Merola A, Romagnolo A, Rizzi L, et al. Impulse control behaviors and subthalamic deep brain stimulation in Parkinson disease. *J Neurol* 2017;264(1):40-48.

Mitra T, Chaudhuri K. Sleep dysfunction and role of dysautonomia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15 Suppl 3:S93-S95.

Miyamoto T. Olfactory dysfunction in Parkinson disease and REM sleep behavior disorder *Brain Nerve* 2012; 64(4):356-363.

Moccia M, Erro R, Picillo M et al. Quitting smoking: An early non-motor feature of Parkinson's disease? *Parkinsonism and Related Disorders* 2015;21(3):216-220.

Molina JA, Sainz-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.

Möller JC, Eggert KM, Unger M et al. Clinical risk benefit assessment of dopamine agonists. *Eur J Neurol* 2008;15 Suppl 2:15-23.

Möller JC, Unger M, Stiasny-Kolster K et al. Restless legs syndrome (RLS) and Parkinson's disease (PD)-related disorders or different entities? *J Neurol Sci* 2010;289(1-2):135-137.

Müller A, Abolmaali N, Hummel T et al. Cardinal symptoms of idiopathic Parkinson disease. *Akt Neurol* 2003;30:239-243.

- Müller J, Wenning GK, Verny M et al. Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Arch Neurol* 2001;58(2):259-264.
- Müller T, Erdmann C, Bremen D et al. Impact of gastric emptying on levodopa pharmacokinetics in Parkinson disease patients. *Clin Neuropharmacol* 2006;29(2):61-67.
- Myslobodsky M, Lalonde FM, Hicks L. Are patients with Parkinson's disease suicidal? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2001;14(3):120-124.
- Nassery A, Palmese CA, Sarva H et al. Psychiatric and Cognitive Effects of Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16(10):87.
- 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(2):137-144.
- Nicoletti A, Pugliese P, Nicoletti G et al. Voluptuary habits and clinical subtypes of Parkinson's disease: the FRAGAMP case-control study. *Mov Disord* 2010;25(14):2387-2394.
- Nilsson FM, Kessig LV, Bolwig TG. Increase risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104(5):380-386.
- Nobrega AC, Rodrigues B, Torres AC et al. Is drooling secondary to a swallowing disorder in patients with Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14(3):243-245.
- Nolano M, Provitera V, Estraneo A et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain* 2008;131(Pt 7):1903-1911.
- Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol* 2003;26(3):156-163.
- Nyholm D, Odin P, Johansson A et al. Pharmacokinetics of levodopa, carbidopa, and 3-O-methyldopa following 16-hour jejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease patients. *AAPS J* 2013;15(2):316-323.

Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT et al; National Steering Committees. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21(10):1133-1144.

Odin P. Sleep-related symptoms. In : Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Odin P, Antonini A (eds). *Handbook of Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease*. London: Springer Healthcare 2011:57-65.

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;29:463(1): 35-36.

Oguru M, Tachibana H, Toda K et al. Apathy and depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010;23(1):35-41.

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(5):807-811.

Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies [published correction appears in *Mov Disord*. 2005 May;20(5):645. Bonucelli, U [corrected to Bonuccelli, Ubaldo]]. *Mov Disord*. 2004;19(9):997-1005.

Ondo WG, Lai D. Olfaction testing in patients with tremor-dominant Parkinson's disease: is this a distinct condition? *Mov Disord* 2005; 20(4):471-475.

Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol* 2002;59(3):421-424.

Orimo S, Amino T, Itoh Y et al. Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuropathol* 2005;109(6):583-588.

- 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(Pt):642-650.
- Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(8):591-605.
- Palma JA, Kaufmann H. Autonomic disorders predicting Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:Suppl.1,S94-S98.
- Papapetropoulos S, Mash D. Psychotic symptoms in Parkinson's disease. From descriptions to etiology. *J Neurol* 2005;252(7):753-764.
- Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2009;256 Suppl 3:293-298.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely and Jones 1817.
- Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N et al. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20(1):77-81.
- Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17(1):10-15.
- Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22 Suppl 1:S119-122.
- Picillo M, Amboni M, Erro R et al. Gender differences in non-motor symptoms in early, drug naïve Parkinson's disease. *J Neurol* 2013;260(11):2849-2855.
- Pietz K, Hagell P, Odin P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(5):709-716.
- Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(6):636-642.

- Pollak P, Tison F, Rascol O et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(5):689-695.
- Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M et al. Idiopathic REM sleep behaviour disorder in the transition to degenerative disease. *Mov Disord* 2009; 24(15): 2225-2232.
- Powers KM, Kay DM, Factor SA et al. Combined effects of smoking, coffee, and NSAIDs on Parkinson's disease risk. *Mov Disord* 2008;23(1):88-95.
- Proulx M., Courval FP, Wiseman MA et al. Salivary production in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20(2):204-207
- Příkrylová Vranová H, Mareš J, Hlušík P et al. Tau protein and beta-amyloid(1-42) CSF levels in different phenotypes of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2012;119(3):353-362.
- Reichmann H, Schneider C, Löhle M. Non-motor features of Parkinson's disease: depression and dementia. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15 Suppl 3:S87-S92.
- 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(Pt 6):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): S91-117.
- Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T et al. Colonic transit time and rectoanal videomanometry in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(2):268-272.
- Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci* 2001;92(1-2):76-85.
- Sakakibara R, Tateno F, Nagao T et al. Bladder function of patients with Parkinson's disease. *Int J Urol* 2014;21(7):638-646.
- Sampaio C, Goetz CG, Schrag A. Rating scales in Parkinson's disease. Oxford University Press, New York 2012.

Saper C, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: Hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001;24(12):726-731.

Sauerbier A, Jenner P, Todorova A et al. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22 Suppl 1:S41-6.

Seki M, Takahashi K, Uematsu D et al. Clinical features and varieties of non-motor fluctuations in Parkinson's disease: a Japanese multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(1):104-108.

Shearer J, Green C, Counsell CE et al. The impact of motor and non motor symptoms on health state values in newly diagnosed idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2012;259(3):462-468.

Shiba M, Bower JH, Maragonare DM et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000;15(4):669-677.

Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN. On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology* 1975;25(12):1144-1148.

Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA et al. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2002;8(3):193-197.

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(7):1047-1056.

Schestatsky P, Valls-Sole J, Ehlers JA et al. Hyperhidrosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21(10):1744-1748.

Schestatsky P, Ehlers JA, Rieder CR et al. Evaluation of sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12(8):486-491.

Schrock LE, Mink JW, Woods DW et al. Tourette Syndrome Association International Deep Brain Stimulation (DBS) Database and Registry Study Group. Tourette syndrome deep brain stimulation: a review and updated recommendations. *Mov Disord* 2015;30(4):448-71.

Skorvanek M, Gdovinova Z, Rosenberger J et al. The associations between fatigue, apathy, and depression in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2015;131(2):80-87.

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

Soh SE, Morris ME, McGinley JL. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(1):1-9.

Sommer S, Aral-Becher B, Jost W. Nondipping in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, doi: 10.4061/2011/897586. Epub 2011 Sep 18.

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

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

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

Storch A, Schneider CB, Wolz M et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* 2013;80(9):800-809.

Sulzer D, Surmeier DJ. Neuronal vulnerability, pathogenesis, and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28(6):715-724.

Sung HY, Choi MG, Kim YI et al. Anorectal manometric dysfunctions in newly diagnosed, early-stage Parkinson's disease. *J Clin Neurol* 2012;8(3):184-189.

Swinn L, Schraq A, Viswanathan R et al. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18(12):1459-1463.

- Tachibana N. Historical overview of REM sleep behavior disorder in relation to its pathophysiology. *Brain Nerve* 2009;61(5):558-568.
- Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W et al. Active and passive smoking and risk of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2010;122(6):377-382.
- Tanaka Y, Kato T, Nishida H et al. Is there a delayed gastric emptying of patients with early-stage, untreated Parkinson's disease? An analysis using the ¹³C-acetate breath test. *J Neurol* 2011; 258(3):421-426.
- Timmermann L, Jain R, Chen L et al. Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study. *Lancet Neurol* 2015;14(7):693-701.
- Tofaris GK, Spillantini MG. Physiological and pathological properties of alpha-synuclein. *Cell Mol Life Sci* 2007;64(17):2194-2201.
- Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord* 2011;26(1):90-99.
- Tsukamoto T, Kitano Y, Kuno S. Blood pressure fluctuation and hypertension in patients with Parkinson's disease. *Brain Behav* 2013;3(6):710-714.
- Tykocki T, Mandat T, Nauman P. Influence of subthalamic deep brain stimulation on dysautonomia observed in Parkinson's disease. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2010;44(3):277-284.
- Valkovic P, Harsany J, Hanakova M et al. Nonmotor symptoms in early - and advanced-stage Parkinson's disease patients on dopaminergic therapy: how do they correlate with quality of life? *ISRN Neurol* 2014;2014:587302. doi: 10.1155/2014/587302.
- Valkovic P, Minar M, Singliarova H et al. Pain in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study of Its Prevalence, Types, and Relationship to Depression and Quality of Life. *PLoS One* 2015;10(8):e0136541.

van Dijk JP, Havlikova E, Rosenberger J et al. Influence of disease severity on fatigue in patients with Parkinson's disease is mainly mediated by symptoms of depression. *Eur Neurol* 2013;70(3-4):201-209.

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

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.

Vossius C, Larsen JP, Janvin C et al. The economic impact of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(8):1541-1544

Weintraub D, Hurtig HI. Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Psychiatry* 2007; 164(10):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; 67(5):589-595.

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.

Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA et al. Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18(6):646-651.

Wenning GK, Shephard B, Hawkes C et al. Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand* 1995; 91(4):274-280.

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.

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(4-5):245-316.

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(4):265-269.

Witjas T, Baunez C, Henry JM et al. Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord* 2005;20(8):1052-1055.

Witjas T, Kaphan E, Azulay JP et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002;59(3):408-413.

Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I et al. Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74(11):924-931.

Zgaljardic DJ, Foldi NS, Borod JC. Cognitive and behavioral dysfunction in Parkinson's disease: neurochemical and clinicopathological contributions. *J Neural Transm (Vienna)* 2004;111(10-11):1287-1301.

7. Zoznam publikácií

7.1. Práce súvisiace s dizertačnou prácou

7.1.1. Pôvodné vedecké publikácie uverejnené v recenzovaných vedeckých časopisoch s IF

Kurčová S, Bardoň J, Vašík M, Večerková M, Frolová M, Hvizdošová L, Nevrlý M, Menšíková K, Otruba P, Krahulík D, Kurča E, Sivák Š, Zapletalová J, Kaňovský P. Bilateral subthalamic deep brain stimulation initial impact on nonmotor and motor symptoms in Parkinson's disease: An open prospective single institution study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(5):e9750. **IF₂₀₁₈ 2.028**

Bardoň J*, **Kurčová S***, Chudáčková M, Otruba P, Krahulík D, Nevrlý M, Kaňovský P, Valošek J, Hlušík P, Večerková M^a, Stolaríkova K, Vašík M, Hvizdošová L, Kaiserová M, Menšíková K^a, Kurča E, Sivák Š. Deep brain stimulation lead position impact on parkinsonian non-motor symptoms. Prijato k otištění v *Biomedical Papers* **IF₂₀₁₉ 1,000**

*Both authors contributed equally to this work.

7.1.2. Prehľadné / súborné vedecké práce uverejnené v časopisoch s IF

Kurčová, S, Menšíková K, Kaiserová M, Kurča E, Tučková L, Kaňovský P. Pre-motor and Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease - Taxonomy, Clinical Manifestation and Neuropathological Correlates. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2016;79(112): 255-270. **IF₂₀₁₆ 0.368**

7.1.3. Publikované abstrakty

Kurčová S, Bardoň J, Večerková M, Vašítek M, Nevrlý M, Menšíková K, Otruba P, Krahulík D, Kurča E, Sivák Š, Kaňovský P. The mutual relationship of bilateral subthalamic stimulation initial impact on the non-motor and motor symptoms in Parkinson's disease - an open prospective study. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2018;46:82-83.

7.1.4. Zoznam prednášok/posterov prednesených na verejných odborných fórach

Kurčová S, Bardoň J, Večerková M, Vašítek M, Nevrlý M, Menšíková K, Otruba P, Krahulík D, Kurča E, Kaňovský P. The mutual relationship of bilateral subthalamic stimulation impact on the non-motor and motor symptoms in Parkinson's disease - an open prospective pilot study. 3rd Congress of the European Academy of Neurology, Amsterdam, Netherlands 2017.

Kurčová S. Bilateral subthalamic deep brain stimulation initial impact on non-motor and motor symptoms in Parkinson's disease. 2nd SCIENTIFIC DBS MEETING Olomouc, Czech Republic 22.2.2018

7.2. Ostatné publikácie

7.2.1. Pôvodné vedecké publikácie uverejnené v recenzovaných vedeckých časopisoch s IF

Menšíková K, Kaiserová M, Vašík M, **Kurčová S**, Kaňovský P. Treatment of camptocormia with continuous subcutaneous infusions of apomorphine: 1-year prospective pilot study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015;122(9):1353. **IF₂₀₁₅ 2,52**

Menšíková K, Godava M, Kaňovský P, Otruba P, Kaiserová M, Vašík M, Mikulicová L, Bartoníková T, Vrtěl R, Vodička R, **Kurčová S**, Jugas P, Ovečka J, Sachová L, Dvorský F. Familial, autosomal-dominant neurodegenerative parkinsonism with cognitive deterioration spanning five generations in a genetically isolated population of south-eastern Moravia, Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016;160(1):158–160. **IF₂₀₁₆ 0.894**

7.2.2. Prehľadné / súborné vedecké práce uverejnené v ostatných recenzovaných vedeckých časopisoch

Kurčová S, Kurča E, Kaiserová M, Kaňovský P. Rekurentná kraniálna neuropatia - kazuistika. *Neurol pro praxi* 2017; 18(1):48-51.

Plachá P, Kaňovský P, Kaiserová M, **Kurčová S**. Bickerstaffova autoimunitní kmenová encefalitida - kazuistika. *Neurol pro praxi* 2017;18(2):111-113.

Vašík M, Menšíková K, **Kurčová S**, Kaiserová M, Matejčíková Z, Kaňovský P. Funkčné prepojenie bazálnych ganglií. *Neurol pro praxi* 2017;18(4):266-270.

Kurčová S, Kaňovský P. Georges Gilles de la Tourette (1857–1904) *Neurol pro praxi* 2018; 19(4): 304-305.

Pika T, **Kurčová S**. Familiární amyloidová polyneuropatie - klinický obraz, diagnostika a léčba. *Farmakoterapeutická revue* 2018.

7.2.3. Zoznam prednášok/posterov prednesených na verejných odborných fórach

Kurčová S, Menšíková K, Vašík M, Tučková L, Kaňovský P. Progressive supranuclear palsy without cognitive deterioration: A case report. 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden 2014.

Kurčová S, Menšíková K, Vašík M, Tučková L, Kaňovský P. Progresívna supranukleárna paralýza bez kognitívneho deficitu - kazuistika. 28. český a slovenský neurologický sjezd, Ostrava 2014.

Kurčová S, Menšíková K, Tučková L, Ehrmann J, Kaňovský P. Unusual phenotype of pathologically confirmed progressive supranuclear palsy with autonomic dysfunction and cerebellar ataxia. 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Berlin, Germany 2016.

Kurčová S, Menšíková K, Vašík M, Tučková L, Kaňovský P. Progressive supranuclear palsy without cognitive deterioration: A case report. 2nd EAN Congress in Copenhagen 2016.

Kurčová S, Kaiserová M, Kaňovský P. Rekurentná kraniálna neuropatia. XIII. sympozium praktické neurologie, Brno 2

8. Prílohy