

Univerzita Pardubice

Fakulta Chemicko-technologická

Onemocnění centrální nervové soustavy se zaměřením na Parkinsonovu
chorobu

Barbora Tošovská

Bakalářská práce

2020

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Diseases of the Central Nervous System with a Focus on Parkinson's disease

Barbora Tošovská

Bachelor thesis

2020

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Barbora Tošovská**
Osobní číslo: **C17228**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Onemocnění centrální nervové soustavy se zaměřením na Parkinsonovu chorobu**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se onemocnění CNS se zaměřením na Parkinsonovu chorobu.
2. V první části stručně popsat centrální nervový systém se zaměřením na anatomii a fyziologii nervové soustavy.
3. Druhou část věnovat jednotlivých onemocněním nervové soustavy, rozdělit je do jednotlivých skupin a stručně popsat.
4. V poslední části věnovat pozornost Parkinsonové chorobě, popsat příčiny vzniku a příznaky, jednotlivé fáze onemocnění a možnosti léčby.
5. V závěru zhodnotit zda existují nové možnosti léčby případně alternativní způsob léčby.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Katarína Svrčková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2019**
Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2020**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2020

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 8.7.2020

Barbora Tošovská

PODĚKOVÁNÍ

Touto cestou bych ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Mgr. Kataríně Svrčkové, Ph.D. za její trpělivost, vstřícnost a odborné vedení. Poděkování patří také mé rodině, partnerovi a přátelům za podporu během celého studia.

ANOTACE

Bakalářská práce stručně popisuje centrální nervový systém a nemoci nervového systému, jejich rozdělení do skupin a popis. Velká část je věnována Parkinsonově chorobě. Popisuje historii onemocnění, epidemiologii, klinické příznaky a příčiny onemocnění, diagnostiku a léčbu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Parkinsonova choroba; dopamin; pacient; dopaminergní neurony.

TITLE

Diseases of the Central Nervous System with a Focus on Parkinson's disease

ANNOTATION

The bachelor thesis briefly describes the central nervous system and diseases of the nervous system, their distribution to the groups and description. A large part is devoted to Parkinson's disease. It describes history of the disease, epidemiology, clinical signs and causes of disease, diagnosis and treatment.

KEYWORDS

Parkinson's disease; dopamine; patient; dopaminergic neurons.

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Histologický preparát substantia nigra při onemocnění Parkinsonovu chorobou..	26
Obrázek 2: Syntéza dopaminu	28
Obrázek 3: Degradace dopaminu.....	29
Obrázek 4: Časová osa popsanych symptomů před Jamesem Parkinsonem	31
Obrázek 5: Časová osa důležitých milníků v historii Parkinsonovi choroby	32
Obrázek 6: Molekulární zobrazení dopaminergní dysfunkce u Parkinsonovy choroby.....	37
Obrázek 7: Molekulární zobrazení metabolismu glukózy metodou pozitronové emisní tomografie.....	38
Obrázek 8: Implantovatelná konstrukce nigrostriatální dráhy.....	43

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Stádia Parkinsonovi choroby dle HY stupnice	35
--------------------------------------------------------------	----

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

3-MT	3-methoxytyramin (3-Methoxytyramine)
AADC	aromatická aminokyselina dekarboxyláza (Aromatic Amino Acid Decarboxylase)
ADP	adenosindifosfát
ATP	adenosintrifosfát
ATPáza	adenosintrifosfatáza
CNS	centrální nervový systém
COMT	katechol- <i>ortho</i> -methyltransferáza (Catechol <i>ortho</i> -Methyltransferase)
CSF	mozkomíšní mok (Cerebrospinal Fluid)
DA	dopamin
DAT	dopaminový transportér
DOPAC	3,4-dihydroxyfenylactová kyselina (3,4-Dihydroxyphenylacetic Acid)
L-dopa	L-dihydroxyfenylalanin (L-dihydroxyphenylalanine)
MAO	monoaminoxidáza (Monoamine Oxidase)
MRI	magnetická rezonance (Magnetic Resonance Imaging)
NAD ⁺	oxidovaná forma nikotinamidadeninukleotidu
NADH	redukováná forma nikotinamidadeninukleotidu
PD	Parkinsonova choroba (Parkinson's Disease)
PET	pozitronová emisní tomografie (Positron Emission Tomography)
Pi	anorganický fosfát
PNS	periferní nervový systém
SN	černá substance (<i>substantia nigra</i>)

SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie (Single Photon Emission Computed Tomography)
TH	tyrosinhydroxyláza (Tyrosine Hydroxylase)
VMAT-2	vezikulární monoaminergní přenašeč-2 (Vesicular Monoaminergic Transporter-2)

OBSAH

1	CENTRÁLNÍ NERVOVÁ SOUSTAVA	15
1.1	Anatomie a fyziologie centrální nervové soustavy	15
2	PŘEHLED ONEMOCNĚNÍ NERVOVÉ SOUSTAVY	17
2.1	Zánětlivé nemoci centrální nervové soustavy	17
2.1.1	Zánět mozkových a míšních plen (meningitida)	17
2.1.2	Zánět mozku (encefalitida), míchy (myelitida), mozku i míchy (encefalomyelitida).....	17
2.2	Systémové atrofie postihující primárně centrální nervovou soustavu.....	18
2.2.1	Huntingtonova nemoc	18
2.2.2	Dědičná ataxie	18
2.2.3	Spinální svalová atrofie a příbuzné syndromy	18
2.2.4	Postpoliomyelitický syndrom.....	19
2.3	Extrapyramidové a pohybové poruchy.....	19
2.3.1	Sekundární parkinsonismus.....	19
2.3.2	Jiné degenerativní nemoci bazálních ganglií.....	19
2.3.3	Dystonie.....	19
2.3.4	Jiné extrapyramidové a pohybové poruchy	20
2.4	Jiné degenerativní nemoci nervové soustavy	20
2.4.1	Alzheimerova nemoc	20
2.5	Demyelinizující nemoci centrální nervové soustavy.....	20
2.5.1	Roztroušená skleróza	20
2.5.2	Jiná akutní roztroušená demyelinizace	20
2.6	Poruchy záchvatové – paroxysmální.....	21
2.6.1	Epilepsie	21
2.6.2	<i>Status epilepticus</i>	21

2.6.3	Migréna.....	21
2.6.4	Přechodné mozkové ischemické záchvaty	21
2.6.5	Poruchy spánku	21
2.7	Onemocnění nervů, nervových kořenů a pletení	22
2.8	Polyneuropatie a jiné nemoci periferní nervové soustavy.....	22
2.8.1	Charcot-Marie-Tooth dědičná neuropatie	22
2.8.2	Zánětlivá polyneuropatie	22
2.9	Myasthenia gravis.....	22
2.10	Mozková obrna a jiné syndromy ochrnutí.....	23
2.10.1	Mozková obrna	23
2.10.2	Spastická hemiplegie	23
2.11	Jiné poruchy nervové soustavy.....	23
2.11.1	Hydrocefalus.....	23
2.11.2	Toxická encefalopatie.....	24
2.11.3	Edém mozku	24
3	PARKINSONOVA CHOROBA	25
3.1	Charakteristika onemocnění	25
3.2	Epidemiologie	25
3.3	Patofyziologie při onemocnění Parkinsonovou nemocí.....	26
3.4	Dopamin	27
3.4.1	Syntéza dopaminu	27
3.4.2	Degradace dopaminu monoaminoxidázou	28
3.4.3	Degradace dopaminu katechol- <i>ortho</i> -methyltransferázou	29
3.4.4	Dopaminové receptory	30
3.5	Historie onemocnění.....	30
3.6	Rizikové faktory	33
3.7	Příznaky.....	33

3.7.1	Motorické příznaky.....	33
3.7.2	Nemotorické příznaky	34
3.8	Průběh onemocnění	34
3.9	Diagnostika.....	35
3.9.1	Magnetická rezonance:.....	36
3.9.2	Jednofotonová emisní výpočetní tomografie a pozitronová emisní tomografie..	37
3.9.3	Biochemické biomarkery.....	38
3.10	Léčba	40
3.10.1	Apomorfin	40
3.10.2	Hlubková mozková stimulace	40
3.10.3	Lékařská marihuana.....	41
3.10.4	Fytoterapie	41
3.10.5	Farmaka budoucnosti.....	42
3.10.6	Tkáňové inženýrství	42
3.10.7	Cvičení.....	43
4	ZÁVĚR.....	44
5	POUŽITÁ LITERATURA	45

ÚVOD

Parkinsonova choroba je chronické progresivní neurodegenerativní onemocnění. Po Alzheimerově nemoci se jedná o druhé nejrozšířenější neurodegenerativní onemocnění, které postihuje především osoby starší 60 let. Výjimkou nejsou ani mladší generace. Parkinsonova choroba značně znepráhňuje a znesnadňuje život pacientům. V posledních stádiích jsou nemocní závislí na pomoci ostatních.

Ztráta dopaminergních neuronů a nedostatek mediátoru dopaminu v bazálních gangliích má za následek typické projevy onemocnění. Těmi je bradykineze, klidový třes, rigidita a posturální nestabilita. Tyto příznaky byly popsány už ve starověké literatuře. V roce 1817 vydal James Parkinson článek, kde popisoval příznaky, diagnostiku a současnou léčbu onemocnění. V úctě k Jamesovi Parkinsonovi nese onemocnění jeho jméno.

I přes velký pokrok v chápání Parkinsonovi choroby a novým výzkumům se zatím nepodařilo najít způsob, kterým by se dala nemoc vyléčit, nebo významně zastavit její progres. Pacientům se podávají léčiva, která jsou schopná zmírnit příznaky onemocnění a značně tak usnadnit jejich život. Jedná se jak o chemická léčiva, tak i rostlinná, která se v posledních letech těší velké oblibě. Rostlinná léčiva jsou snadno dostupná, nezatežují životní prostředí a mají menší množství vedlejších účinků než léčiva chemická. U pacientů, kteří nereagují na léčbu, se provádí chirurgický zákrok, takzvaná hloubková mozková stimulace.

Diagnostika onemocnění je složitá a stanovuje se především na základě přítomnosti bradykineze, svalové rigidity, klidového třesu a posturální nestability. Také se využívá biochemických biomarkerů nebo zobrazovacích metod, kde se hodnotí molekulární, strukturní a funkční změny mozku. Přesné určení Parkinsonovi choroby je možné až po pitvě.

1 CENTRÁLNÍ NERVOVÁ SOUSTAVA

1.1 Anatomie a fyziologie centrální nervové soustavy

Nervová soustava je nejvýše postaveným a nejsložitěji uspořádaným řídicím systémem organismu. Jejím hlavním úkolem je přijímat, ukládat a zpracovávat informace mezi vnějším prostředím a organismem, a také mezi částmi uvnitř organismu. Po zpracování informací vytváří odpověď. [1]

V nervové soustavě se rozlišují dvě části: centrální nervový systém (CNS) a periferní nervový systém (PNS). CNS tvoří mozek a páteřní mícha, zatímco PNS tvoří hlavové a míšní nervy, ale také autonomní a senzitivní nervové uzliny, tzv. ganglia. CNS řídí funkci všech orgánů a koordinuje jejich činnost podle potřeb organismu. Zajišťuje přesné a rychlé přijímání a zpracování nepřehledného množství informací z vnějšího i vnitřního prostředí. I když jsou její funkce založeny na specifických principech, výsledná činnost je naprosto jedinečná u každého jedince. Hlavové a míšní nervy zajišťují integraci CNS s orgány a tkáněmi celého těla. Nervová ganglia jsou nahromaděná těla nervových buněk a jejich funkcí je třídění a integrace informací. [1]

Základní stavební a funkční jednotkou nervové soustavy je nervová buňka (neuron). Neuron je tvořen buněčným tělem, tzv. soma, ze kterého vedou výběžky dvojího druhu. Větvené kratší dendrity vedou vzruchy k buňce a axony (neurity) vedou vzruchy směrem od buňky. Axon je obalen myelinovou pochvou, která je přerušovaná Ranvierovými zářezy. Neurony mezi sebou pomocí výběžků vytvářejí kontakty zvané synapse, díky kterým se přenáší vzruchy mezi neurony, ale i mezi neurony a jinými buňkami. Přenos informace je zprostředkován prostřednictvím mediátoru, který je uvolňován z váčku presynaptického útvaru do synaptické štěrbině a váže se na receptor na membráně postsynaptického útvaru. Nervový systém také obsahuje podpůrné buňky (gliové, neuroglie), které kromě podpůrné funkce zajišťují i výživu a ochranu neuronu a fagocytují ty poškozené. Podle tvaru a funkce rozlišujeme v CNS ependymové buňky, astrocyty, oligodendrocyty a mikroglie, v PNS rozlišujeme Schwannovy buňky a satelitní buňky. [2]

Základní funkční jednotkou nervové soustavy je reflex, tedy odpověď organismu na dráždění receptorů. Podkladem je reflexní oblouk. V receptoru se změnou prostředí vytvoří vzruch, který je veden dostředivě aferentním nervovým vláknem do CNS, který je reflexním

centrem. V CNS se vzruch z aferentního vlákna jednoho neuronu převede na odstředivé eferentní vlákno druhé neuronu a vzruch se šíří po vláknu v cílovém orgánu (efektoru). [2]

Centrální nervový systém odpovídá za řízení hybnosti a je převážně tvořen horními motorickými neurony, které přenášejí signály pro pohyb do dolních motorických neuronů, které signalizují svalům, aby se stáhly nebo uvolnily. Pyramidová dráha je součástí systému horních motorických neuronů, jsou to eferentní nervová vlákna, která přenášejí signály z mozkové kůry do mozkového kmene nebo míchy pro volní pohyb. [3] Extrapyramidový systém se skládá z bazálních ganglií, jejich spojů a kmenových jader, zahrnuje i míšní dráhy a zajišťuje základní posturální a hybné mechanismy a pohybové automatismy. Pro volní, mimovolní a automatické pohyby je potřeba perfektní souhra pyramidového a extrapyramidového systému. [4]

Bazální ganglia jsou skupiny jader, skládají se ze *striatum*, *globus pallidus*, subthalamického jádra a *substantia nigra* (SN). SN je složena ze dvou částí: *pars compacta* a *pars reticulata*. Společně tyto subkortikální struktury zpracovávají senzomotorické informace, tak aby umožnily správně vytvořený pohyb, výběr akce, plánování, provedení a orientace lokomoce, tedy schopnost pohybu v prostoru. [5]

2 PŘEHLED ONEMOCNĚNÍ NERVOVÉ SOUSTAVY

2.1 Zánětlivé nemoci centrální nervové soustavy

2.1.1 Zánět mozkových a míšních plen (meningitida)

Obecně je meningitida zánět meningů pokrývající mozek. Meningy jsou tvořeny třemi mozkovými plenami (*dura mater*, *arachnoidea* a *pia mater*), které ohraničují páteřní kanál, mozek a míchu. [6]

Do této skupiny onemocnění se řadí bakteriální meningitida, jejíž původci jsou převážně grampozitivní koky. Původci bakteriální meningitidy mohou být *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Bacillus Friedländer*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria* nebo *Klebsiella*. Bakteriální meningitida může být jako následek jiného onemocnění, například syfilisu, tuberkulózy, břišního tyfu nebo leptospirózy. [7] Meningitida může být způsobená i viry, houbami (zpravidla kryptokoky) nebo parazity. Nejběžnějším virem je enterovirus, *herpes simplex* a *varicella zoster*. [8]

Meningitida je život ohrožující onemocnění. Příznaky meningitidy jsou bolesti hlavy, horečka, ztuhlost krku, změněné vědomí nebo vyrážka. Vyšetření spočívá v lumbální punkci, laboratorní diagnostice mozkomíšního moku a krve metodou polymerázové řetězové reakce. Mozkomíšní mok obvykle vykazuje zvýšený počet leukocytů. Za zvýšené množství leukocytů je u dospělých pacientů považováno více než 5 leukocytů/ μl . [8]

2.1.2 Zánět mozku (encefalitida), míchy (myelitida), mozku i míchy (encefalomyelitida)

Encefalitida je zánět mozkového parenchymu související s neurologickou dysfunkcí a může být způsobena celou řadou infekčních a neinfekčních procesů. [9] Nejčastější je virová encefalitida, která může být způsobená například virem *herpes simplex*, *varicella zoster* nebo enteroviry. Nejznámější je klíšťová encefalitida, jejímž přenašečem je klíště. Příznaky encefalitidy jsou často nejasné. Patří k nim bolesti hlavy, horečka a další příznaky vypovídající o infekčním procesu v těle, následně pak nástup neurologických symptomů. [10] Vyšetření zahrnuje mozkovou magnetickou rezonanci, lumbální punkci s následnou laboratorní diagnostikou mozkomíšního moku, elektroencefalografii a rozbor krve. [9]

Myelitida je zánětlivé poškození míchy projevující se rychlým nástupem motorické, smyslové a autonomní dysfunkce. Myelitida je často spojená s infekčním onemocněním a může

vést k trvalé paraplegii nebo quadriplegii. Vyšetření zahrnuje magnetickou rezonanci a lumbální punkci. [11]

Encefalomyelitida může být, stejně jako myelitida, způsobena bakteriemi, viry i neinfekčními procesy (autoimunitní porucha). [7]

Mezi další zánětlivá onemocnění patří nitrolební a páteřní absces a granulom, flebitida a tromboflebitida. [7] Flebitida je zánět žíly ve vrstvě *tunica intima*, který se vyvíjí v reakci na poškození tkáně způsobené používáním periferních žilních katétrů. Projevem je bolest, červenání, otoky a hmatná žíla. [12] Tromboflebitida je zánět žíly spojený s krevní sraženinou, tzv. žilní trombóza, která může vést k tromboembolii. Projevy jsou stejné jako u flebitidy. [13]

2.2 Systémové atrofie postihující primárně centrální nervovou soustavu

2.2.1 Huntingtonova nemoc

Huntingtonova nemoc je dědičná autozomálně dominantní neurodegenerativní porucha, která se objevuje kolem 30 roku života. Projevuje se motorickými, kognitivními a psychiatrickými symptomy v důsledku atrofie bazálních ganglií a mozkové kůry. Jedná se o prozatím nevyléčitelné onemocnění, smrt nastává 5–20 let po projevení příznaků. Příčinou onemocnění je zvýšený počet kopií CAG bází v genu HTT, což vede k patologickému prodloužení polyglutaminového traktu v huntingtin proteinu. [14]

2.2.2 Dědičná ataxie

Dědičná ataxie je skupina více než 100 genetických poruch, které jsou charakterizovány pomalu progresivní špatnou koordinací chůze, rukou, abnormálním pohybem očí a poruchou řeči. U této skupiny onemocnění se vyskytuje mnohočetná dědičnost, včetně autozomálně dominantní, autozomálně recesivní, X-vázané i mitochondriální. Stanovení diagnózy je důležité pro zjištění míry recidivy a vede ke specifické léčbě jedince. [15]

S touto skupinou je spojována dědičná spastická paraplegie. Jedná se o dědičnou poruchu projevující se nejčastěji slabostí dolních končetin a spasticitou. [16]

2.2.3 Spinální svalová atrofie a příbuzné syndromy

Termín spinální svalová atrofie označuje skupinu genetických poruch, které jsou způsobeny poruchou neuronů v předních rozích míchy. Následkem je svalová atrofie a slabost. Jedná se o autozomálně recesivní poruchu spojenou s delecí nebo mutací genu motorického neuronu SMN1 v 5q13 chromozomu. Lék na spinální svalovou atrofii není, ale díky moderním terapeutickým metodám lze zasáhnout v rané fázi onemocnění. [17]

K této skupině patří onemocnění motorických neuronů nebo amyotrofická laterální skleróza. Jedná se o neurodegenerativní onemocnění projevující se progresivní svalovou slabostí způsobenou ztrátou horních a dolních motorických neuronů. Objevují se i kognitivní a behaviorální změny. [18]

2.2.4 Postpoliomyelitický syndrom

Jedná se o syndrom po dětské obrně charakterizován náhlou nebo progresivní ztrátou svalové síly, novou svalovou atrofií, bolestí svalů, únavou po nejméně patnácti letech neurologické a funkční stability od akutního nakažení virem obrny. Předcházet postpoliomyelitickému syndromu lze rehabilitací, která zabraňuje ztrátě svalové síly a bolesti. [19]

2.3 Extrapyramidové a pohybové poruchy

2.3.1 Sekundární parkinsonismus

Parkinsonismus je klinický syndrom projevující se bradykinezi, rigiditou nebo třesem. Ačkoliv je u pacientů nejčastěji stanovená idiopatická Parkinsonova choroba, spousta neurodegenerativních, strukturálních, metabolických a toxických neurologických poruch může vést k parkinsonismu. [20]

2.3.2 Jiné degenerativní nemoci bazálních ganglií

Hallervordenova–Spatzova choroba je charakterizována postižením bazálních ganglií, *globus pallidus* a *substantia nigra*. Dochází k abnormální akumulaci železa v mozku, ačkoliv je hladina železa v krvi a mozkomíšním moku normální. Projevuje se pyramidovými a extrapyramidovými příznaky, dysartrií, demencí a depresí. [21]

Progresivní supranukleární obrna nebo také Steeleho–Richardsona–Olszewskiho syndrom je neurodegenerativní porucha projevující se progresivní poruchou chůze, špatnou rovnováhou, supranukleární obrnou, rigiditou, tuhostí končetin, poruchou motoriky víček a demencí. [22]

2.3.3 Dystonie

Dystonie je porucha hyperkinetického pohybu projevující se trvalými nebo přerušovanými svalovými kontrakcemi, které způsobují nedobrovolné opakované abnormální pohyby, držení těla nebo obojí (kroucení, svíjení, dystonický třes). Nejběžnějšími klinickými projevy dystonie u dospělých jsou cervikální dystonie a fokální ruční dystonie, u dětí je běžná generalizovaná dystonie. Poruchu lze z části zlepšit hmatovými nebo proprioceptivními smyslovými cviky. [23]

2.3.4 Jiné extrapyramidové a pohybové poruchy

Do této skupiny se řadí třes a tik vyvolaný léky nebo esenciální třes projevující kinetickým třesem, ke kterému dochází při dobrovolném pohybu (psaní, stravování). Začíná na horních končetinách, ale může se rozšířit na krk nebo čelist. [24]

Dalším pohybovou poruchou je chorea a myoklonus. Chorea je porucha hyperkinetického pohybu charakterizovanou abnormálním množstvím krátkých, nepřetržitých mimovolných pohybů. [25] Myoklonus je definovaný jako náhlé, krátké svalové trhnutí, který se může objevovat v klidu, s aktivací svalu nebo z podnětů, a značně zneprůjemňovat každodenní život. [26]

2.4 Jiné degenerativní nemoci nervové soustavy

2.4.1 Alzheimerova nemoc

Alzheimerova nemoc je nevléčitelná progresivní neurodegenerativní porucha postihující především starší osoby a je nejčastější příčinou demence. Vyznačuje se atrofií mozku, amyloidními plaky, neurofibrilární sítě složené převážně z tau proteinu, dále ztrátou neuronů, synapsí a dystrofií neuronů. [27]

Ke skupině degenerativních nemocí nervové soustavy patří také ohraničená mozková atrofie, senilní degenerace mozku, degenerace nervové soustavy způsobená alkoholem nebo degenerace šedé hmoty. [7]

2.5 Demyelinizující nemoci centrální nervové soustavy

2.5.1 Roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza je získaná neurologická choroba mladých dospělých. Jedná se o chronické zánětlivé onemocnění CNS způsobující různé symptomy díky rozdílnému postižení motorických, senzorických, zrakových a autonomních systémů. Dalšími projevy jsou psychické poruchy, únava, dysfunkce močového měchýře, bolesti a spasticita. K relapsům dochází v důsledku demyelinizace v ohniskových místech, které se vyvíjí 24 hodin a přetrvávají až týdny, než se zlepší. [28]

2.5.2 Jiná akutní roztroušená demyelinizace

Neuromyelitis optica je protilátkou zprostředkované zánětlivé onemocnění CNS, které často postihuje optické nervy a míchu. Díky svým klinickým projevům a obvyklému průběhu relapsů je často zaměněno za roztroušenou sklerózou. Protilátky cílí na vodní kanál aquaporin-4 v CNS

a glykoprotein myelin oligodendrocytů exprimovaný na povrchu oligodendrocytů a myelinových pochev. [29]

Akutní hemoragická leukoencefalitida je vzácná zánětlivá myelinopatie CNS. Dochází k reakci mezi lidskými myelinovými antigeny a virovými nebo bakteriálními antigeny. Reakce vede k autoimunitním procesům způsobujícím demyelinizaci bílé kůry, která rychle přechází od zánětu a svalové slabosti ke strnulosti a kómatu. Charakterizuje se otoky, krvácením a nekrotizující vaskulitidou žil. [30]

2.6 Poruchy záchvatové – paroxyzmální

2.6.1 Epilepsie

Epilepsie je chronické onemocnění projevující se opakovanými záchvaty do 24 hodin. První záchvat má velký potenciál pro recidivu. Onemocnění postihuje všechny věkové kategorie a ovlivňuje kvalitu života. Naprostá většina pacientů s podpůrnou léčbou žije normální život, ale objevují se i závažné komorbidity (psychické poruchy a mentální retardace). [31]

2.6.2 Status epilepticus

Status epilepticus označuje dlouhodobé záchvaty trvající více než 5 minut, nebo opakující se záchvaty bez návratu k původnímu stavu. Běžně se objevuje v dětství. Původem onemocnění je nejčastěji infekce CNS, neprůchodnost cévy, toxin, nerovnováha elektrolytů a trauma. [32]

2.6.3 Migréna

Migréna je chronická bolest hlavy, u každého jedince se liší frekvencí, závažností a zhoršuje kvalitu života. U pacientů trpících migrénou je zvýšené riziko mrtvice, anginy pectoris nebo epilepsie. Preventivní léčba může snížit frekvenci onemocnění, trvání záchvatů a umožnit pacientovi kvalitnější život. [33]

2.6.4 Přejídné mozkové ischemické záchvaty

Přejídné mozkové ischemické záchvaty jsou krátké vratné děje neurologické dysfunkce způsobené dočasnou fokální mozkovou ischemií. Pokud je stenóza větší než 70 % v cévě je potřeba chirurgický zákrok, jinak může být zdrojem embolií. [34]

2.6.5 Poruchy spánku

K poruchám spánku patří insomnie (nespavost), hypersomnie (nadměrná spavost), různé poruchy spánkového cyklu, zástava dýchání ve spánku nebo narkolepsie. [7] Narkolepsie je chronická oslabující porucha spánku, projevuje se nadměrnou nespavostí, kataplexií,

hypnagogickými halucinacemi a paralýzou spánku. Nemocný má přes den nepotlačitelnou potřebu spánku, která vede k záchvatům spánku. Zhoršuje se fyzickou nečinností, například sledováním televize nebo řízením auta. [35]

2.7 Onemocnění nervů, nervových kořenů a pletení

V oblasti obličeje může dojít k poruchám trojklanného nervu, lícního nervu nebo mozkových nervů, například čichového, jazykohltanového nebo podjazykového nervu. Následkem je ochrnutí nebo slabost svalů v obličeji. V oblasti hrudníku a bederní páteře může nastat porucha bederní a křížové pleteně nebo porucha hrudních kořenů, v oblasti horních a dolních končetin se vyskytuje mononeuropatie (poškozený je jeden periferní nerv). [7]

2.8 Polyneuropatie a jiné nemoci periferní nervové soustavy

2.8.1 Charcot-Marie-Tooth dědičná neuropatie

Charcot-Marie-Tooth dědičná neuropatie označuje skupinu poruch projevující se chronickou motorickou a smyslovou polyneuropatií, známou také jako dědičná motorická a smyslová neuropatie. Pacienti projevují symetrickou, pomalu progresivní distální motorickou neuropatii paží a nohou, která vede k slabosti a atrofii svalů v nohou nebo rukou. Onemocnění je obvykle nebolestivé. [36]

2.8.2 Zánětlivá polyneuropatie

Polyneuropatie je obecné označení chorobných procesů periferních nervů, které ovlivňují senzickou propriocepci dolních končetin a dochází k poškození rovnováhy a zvyšuje riziko pádu jedince. Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie je vzácná autoimunitně zprostředkovaná varianta polyneuropatie, která ovlivňuje jak senzická, tak motorická vlákna v proximálních i distálních částech všech čtyř končetin. Zánět způsobuje poškození myelinových pochev, a to vede k inhibici nebo blokování vedení signálu. [37]

2.9 Myasthenia gravis

Myasthenia gravis je vzácné autoimunitní onemocnění neuromuskulárního spojení. Autoprotilátky cílí na nikotinový acetylcholinový receptor, svalově specifickou kinázu a protein 4. Onemocnění se projevuje slabostí kosterního svalstva. Počáteční slabost často postihuje pouze oční svaly, většině pacientů postupuje do generalizované slabosti končetinových svalů během prvních dvou let po nástupu onemocnění. Další svaly, které mohou

být postihnuty, jsou žvýkací svaly nebo svaly nezbytné pro dýchání. Pacienti tak končí na plicní ventilaci. [38]

2.10 Mozková obrna a jiné syndromy ochrnutí

2.10.1 Mozková obrna

Mozková obrna je neurologický stav, který vzniká poškozením vyvíjejícího se mozku. Vývoj mozku pokračuje během prvních dvou let života. Proto může být mozková obrna důsledkem poranění mozku během prenatálního, perinatálního nebo postnatálního období. Příčinou mohou být komplikace při porodu, nízká porodní váha, předčasný porod, retardace intrauterinního růstu, intrakraniální krvácení, trauma, bakteriální meningitida, virová encefalitida nebo těžký úraz. Mozková obrna se projevuje pomalým motorickým vývojem, neobvyklým držením těla a abnormálním svalovým tonusem. [39]

2.10.2 Spastická hemiplegie

Spastická hemiplegie je nejčastějším typem mozkové obrny u kojenců a druhým nejčastějším typem mozkové obrny u předčasně narozených dětí. Děti se spastickou hemiplegií trpí různými motorickými a smyslovými poruchami, jako je slabost svalů, spasticita, abnormální pohyby a smyslové dysfunkce. Dysfunkce ve vykonávání činností horními končetinami má za následek naprostou závislost ve vykonávání každodenních činností. [40]

K symptomům ochrnutí patří také termín paraplegie, kvadruplegie, diplegie horních končetin nebo monoplegie dolní končetiny. [7]

2.11 Jiné poruchy nervové soustavy

2.11.1 Hydrocefalus

Hydrocephalus je definován jako jakékoli zvýšení množství mozkomíšního moku v lebce, včetně edému mozku, dochází k ventrikulárnímu zvětšení a vyžaduje chirurgický zásah. Mozkomíšní mok je produkován v *plexus choroideus* odkud prochází komorovým systémem, opouští čtvrtou komoru, pokračuje do subarachnoidálního prostoru a je absorbován prostřednictvím granulací arachnoidu do žilních dutin a systémového oběhu. Hydrocefalus je důsledkem fyzické nebo funkční obstrukce uvnitř ventrikulárního systému, subarachnoidálního prostoru nebo žilních dutin. [41]

2.11.2 Toxická encefalopatie

Toxická encefalopatie je označení mozkové dysfunkce způsobené toxickou expozicí. Klinické projevy onemocnění závisí na postižené oblasti mozku a na typu buněk. Poškození závisí na dávce toxické expozice a délce trvání. Toxická encefalopatie se projevuje jako nefokální nebo symetrický neurologický syndrom. Nejvíce ohroženou skupinou jsou osoby pracující s barvami. [42]

2.11.3 Edém mozku

Edém mozku je potencionálně fatální patologický stav, ke kterému dochází v důsledku poranění mozku, například po mozkové mrtvici nebo traumatu hlavy. Dochází k nadměrnému hromadění tekutiny v mozkovém parenchymu, tím se zvýší intrakraniální tlak. Následkem je poškození nervové funkce. V současní době existuje pouze symptomatické ošetření, tedy odstranění edémové tekutiny. Edém mozku je rozdělován na vazogenní a cytotoxický edém. Vazogenní edém je charakterizován extravazací a akumulací extracelulární tekutiny v mozkového parenchymu v důsledku narušení hematoencefalitické bariéry. Naopak cytotoxický edém je charakterizován akumulací intracelulární tekutiny a sodíkových iontů, což vede k otoku buněk. Po vytvoření cytotoxického edému je extravazace tekutiny způsobena přerušáním gradientu osmotického tlaku, který je důsledkem sníženého extracelulárního sodíkové iontu bez narušení hematoencefalitické bariéry. [43]

3 PARKINSONOVA CHOROBA

3.1 Charakteristika onemocnění

Parkinsonova choroba (PD) je chronická progresivní neurodegenerativní porucha charakterizovaná ztrátou dopaminergních neuronů v SN a hromaděním α -synukleinu v tělech neuronů. Nedostatek mediátoru dopaminu v bazálních gangliích vede ke klasickým motorickým příznakům jako je bradykineze, klidový třes, rigidita a posturální nerovnováha. Nemotorické příznaky se mohou vyskytovat o více než deset let dříve než motorické příznaky. [44]

3.2 Epidemiologie

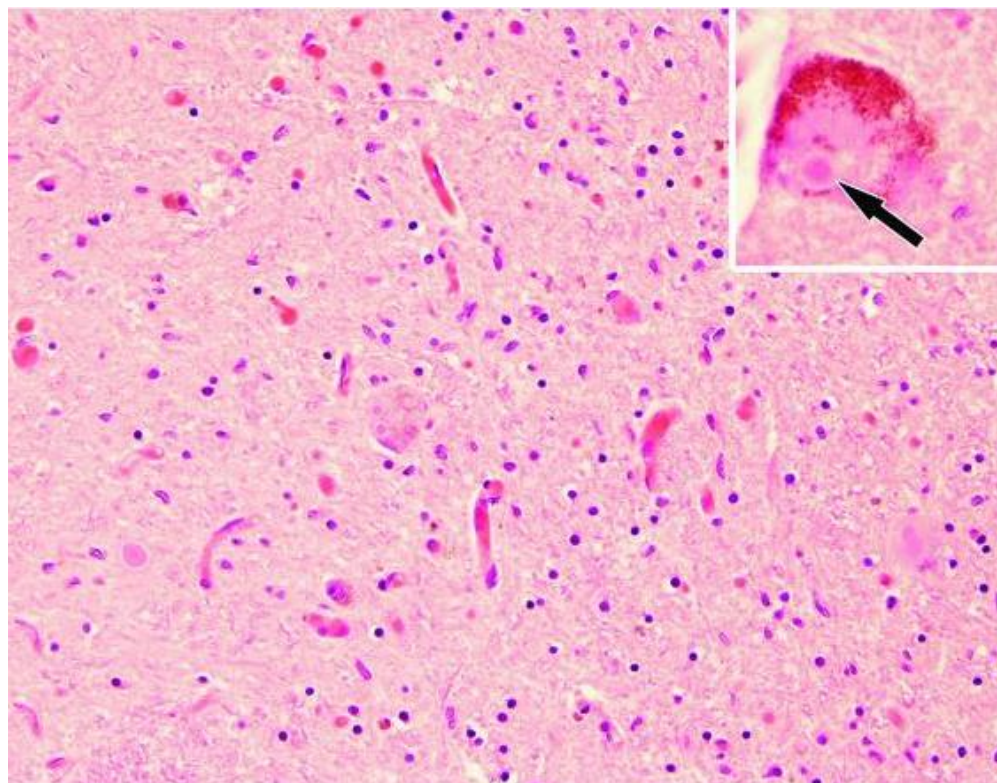
Parkinsonova choroba je druhou nejčastější neurodegenerativní poruchou po Alzheimerově chorobě. Po celém světě se vyskytuje 0,3 % lidí, kteří trpí tímto onemocněním. Na 100 000 obyvatel připadá 8-18 nových nemocných za rok. Průměrný věk nástupu nemoci je 60 let a průměrná délka trvání onemocnění je 15 let od diagnózy po smrt. [45]

Parkinsonova choroba souvisí s věkem a je přítomna u 1 % lidí ve věku nad 65 let, ale může se objevit i před dosažením věku 40 let. Poté se jedná o PD s časným nástupem a představuje 3-5 % všech případů. Výjimkou netvoří ani mladší kategorie. Pacient tedy může být PD postižen v jakémkoliv věku. Onemocněním jsou ve většině populací ohroženi více muži než ženy, které jsou chráněny ženskými pohlavními hormony. Přítomnost rodinné anamnézy, časný nástup nemoci a přítomnost specifických příznaků ukazuje na možný výskyt genetické formy nemoci, která tvoří 5-10 % případů. [44]

Ačkoliv se většina případů PD vyskytuje sporadicky, genetika hraje důležitou roli. U pacientů s PD je více než dvojnásobná pravděpodobnost, že příbuzný bude mít první stupeň onemocnění. Dokonce byly popsány vzácné genetické formy PD s autozomálně dominantní i recesivní dědičností. S monogenní formou nemoci jsou spojeny mutace některých genů, včetně leucinem bohaté opakované kinázy 2, α -synukleinu, parkinu, fosfatázy a proteinu DJ-1. Právě mutace leucinem bohaté opakované kinázy 2 je nejčastější a vyskytuje se až v 15 % případů genetické formy PD a až 2 % případů sporadické formy PD. Mutace parkinu jsou spojeny s brzkým nástupem nemoci a představují téměř polovinu recesivních genetických forem PD s nástupem před 45 lety věku. [45]

3.3 Patofyziologie při onemocnění Parkinsonovou nemocí

Charakteristickým znakem PD je porucha bazálních ganglií, přesněji ztráta dopaminergních neuronů v SN, tedy nedostatek neurotransmiteru (mediátoru) dopaminu. Dochází k abnormalitám presynaptického proteinu α -synukleinu nebo proteinu tau, vázajícího mikrotubuly. Proteiny α -synukleinu se hromadí v buněčných tělech neuronů a vznikají tzv. Lewyho tělíska znázorněná na obrázku 1. Také se mohou hromadit v neuronových výběžcích a vznikají tzv. Lewyho neurity. Proces nemoci je víceohniskový a zahrnuje vybrané neurony centrálního nervového systému a neurony periferního autonomního nervového systému. [46] Dopamin společně s acetylcholinem jsou dva hlavní neuromodulátory a podílí se na správné aktivitě jader bazálních ganglií. V diagnostickém časovém okně dochází k degeneraci minimálně 70 % neuronů *pars compacta*, což se projeví motorickými dysfunkcemi. Zároveň dochází k degeneraci cholin acetyltransferázy exprimujícím neuronem. [5] Degenerace neuronů ovlivňuje také další neuromodulátory, například serotonin nebo noradrenalin, se kterým může dopamin působit. [47]



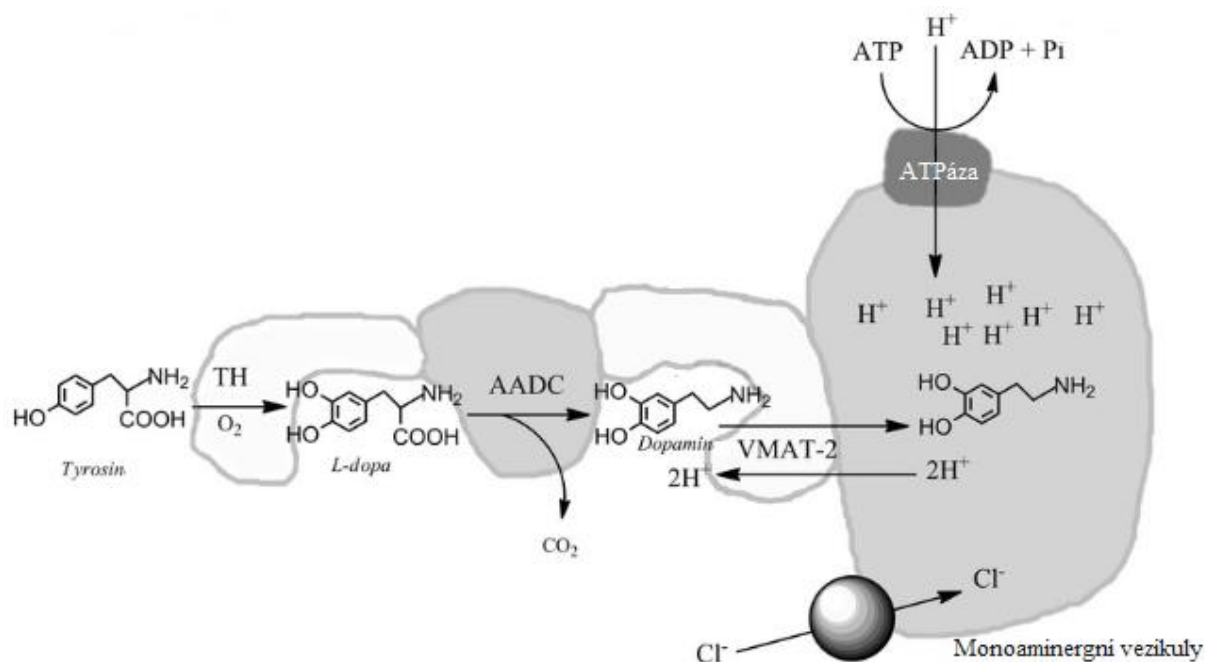
Obrázek 1: Histologický preparát substantia nigra při onemocnění Parkinsonovu chorobou, šipka znázorňuje Lewyho tělísko [46]

3.4 Dopamin

Dopamin (DA) je neurotransmitter, který je produkován v SN, ventrální tegmentální oblasti a hypotalamu. DA sehrává hlavní roli v odměňování, modulaci chování, poznání, učení a paměti, spánku a snění, motivaci, produkci prolaktinu, a hlavně při regulaci pohybu v mozku. Také má vliv na náladu. Při odměňování je DA produkován ve ventrální tegmentální oblasti v tělech nervových buněk a uvolňuje se do *nucleus accumbens* a prefrontální kůry. Při řízení pohybu je DA produkován buněčnými těly SN a uvolňován do striata. Narušení funkce dopaminového systému přispívá k různým onemocněním nervového systému. [48]

3.4.1 Syntéza dopaminu

Syntéza DA, znázorněná na obrázku 2, probíhá v cytosolu z aminokyseliny tyrosinu. Nejprve dochází k hydroxylaci tyrosinu na L-dihydroxyfenylalanin, zvaný také jako L-dopa. Reakce je katalyzována enzymem tyrosinhydroxylázou (TH) a je zapotřebí dostatek kyslíku. Při druhé reakci dochází k dekarboxylaci L-dopa na DA. Reakce je katalyzována aromatickou aminokyselinou dekarboxylázou (AADC) a vytváří se oxid uhličitý. Vzniklý DA se nehromadí v cytosolu díky tomu, že TH a AADC jsou spojeny s vezikulárním monoaminergním přenašečem-2 (VMAT-2). Vytvoří se komplex, kde se tyrosin přemění na L-dopa a okamžitě dekarboxyluje na DA. Ten je transportován do monoaminergních synaptických vezikul pomocí VMAT-2 (dopaminového transportéru lokalizovaného v membránách těchto vezikul). Monoaminergní vezikuly obsahují adenosintrifosfátázu, která čerpá protony do vezikul za využití adenosintrifosfátu. Adenosintrifosfát je hydrolyzován na adenosindifosfát, anorganický fosfát a proton vodíku. Dochází k poklesu pH a vytváří se protonový gradient, který je spojen s vychytáváním dopaminu pomocí VMAT-2. Za absorpci jedné dopaminové molekuly do vezikuly je jeden proton uvolněn do cytosolu. Nízké pH uvnitř monoaminergních vezikul je nutné pro skladování vysoké koncentrace protonovaných hydroxylových skupin dopaminu. [49]



Obrázek 2: Syntéza dopaminu [49]

TH – tyrosinhydroxyláza, L-dopa – L-dihydroxyfenylalanin, AADC – aromatická aminokyselina dekarboxyláza, VMAT-2 – vezikulární monoaminergní přenašeč-2, Pi – anorganický fosfát, ATP – adenosintrifosfát, ADP – adenosindifosfát, ATPáza – adenosintrifosfatáza

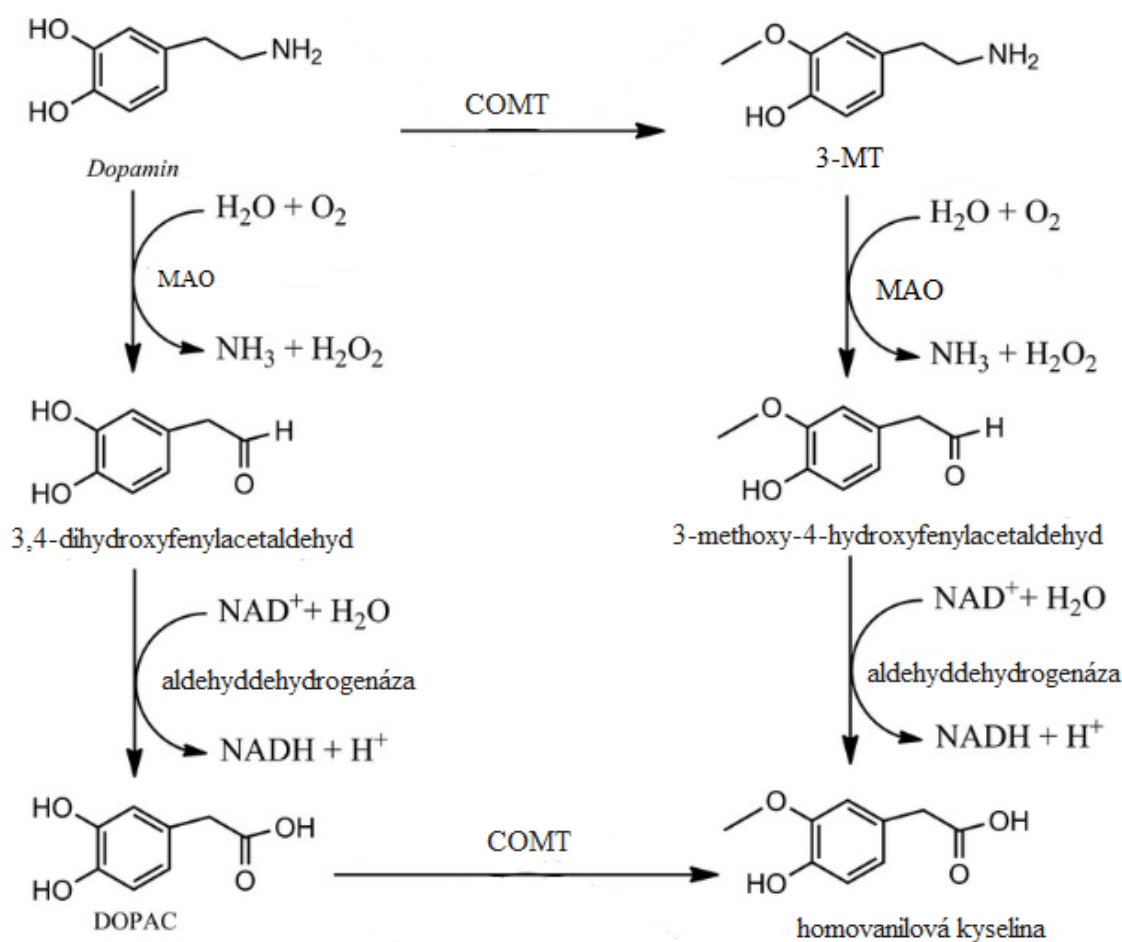
Dopamin, který je skladován v monoaminergních vezikulách, se uvolňuje do intersynaptického prostoru, kde dochází k interakci s dopaminovými receptory v postsynaptických neuronech. Odstranění dopaminu ze synaptické štěrbině je zprostředkováno dopaminovým přenašečem, který se nachází v plazmatické membráně dopaminergních neuronů. [49]

3.4.2 Degradace dopaminu monoaminoxidázou

Flavoenzymy monoaminoxidázy (MAO) obsahující flavinadenindinukleotid se nacházejí na vnějších membránách mitochondrií v neuronových a gliálních buňkách a jsou značeny písmeny A a B. MAO-B se vyskytuje hlavně v astrocytech, zatímco MAO-A se vyskytuje v katecholaminergních neuronech. MAO katalyzuje oxidační deaminaci dopaminové aminoskupiny na 3,4-dihydroxyfenylacetaldehyd za tvorby amoniaku a peroxidu vodíku. 3,4-dihydroxyfenylacetaldehyd je metabolizován enzymem aldehyddehydrogenázou na 3,4-dihydroxyfenyloctovou kyselinu za použití nikotinamidadenindinukleotidu, který slouží jako donor elektronů. [48-49]

3.4.3 Degradace dopaminu katechol-*ortho*-methyltransferázou

Enzym katechol-*ortho*-methyltransferáza (COMT) se nachází v mikroglálních a astroglálních buňkách a také v pyramidových neuronech. COMT katalyzuje metylaci DA na 3-methoxytyramin. Poté dochází k redukci 3-methoxytyraminu na 3-methoxy-4-hydroxyfenylacetaldehyd a za katalýzy enzymem aldehyddehydrogenázou dochází k tvorbě homovanilové kyseliny, která se vylučuje močí. COMT také katalyzuje vznik kyseliny homovanilové metylací dihydroxyfenyloctové kyseliny vytvořené během degradace dopaminu pomocí MAO. Reakční schéma je znázorněno na obrázku 3. [48-49]



Obrázek 3: Degradace dopaminu [49]

MAO – monoaminoxidáza, DOPAC – kyselina 3,4-dihydroxyfenyloctová,
COMT – katechol-*ortho*-methyltransferáza, 3-MT – 3-methoxytyramin, NAD⁺ – oxidovaná forma
nikotinamidadeninukleotidu, NADH – redukována forma nikotinamidadeninukleotidu

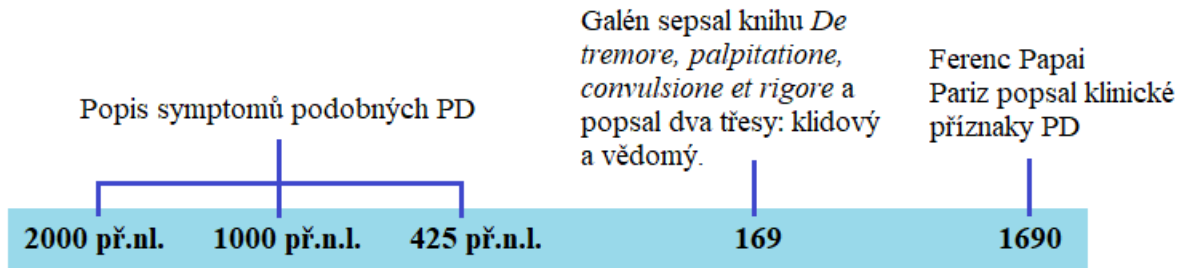
3.4.4 Dopaminové receptory

V synapsi se DA váže na postsynaptické a presynaptické dopaminové receptory. Vazba vytvoří elektrický potenciál v presynaptickém útvaru. U postsynaptických dopaminových receptorů se signál šíří do postsynaptického neuronu, zatímco u presynaptických dopaminových receptorů signál excituje nebo inhibuje presynaptické buňky. Presynaptické receptory s inhibičním potenciálem, tzv. autoreceptory, inhibují syntézu a uvolňování neurotransmiterů a tím udržují normální hladinu DA. Když DA splní svou synaptickou funkci, je vrácen zpět do cytosolu presynaptickými buňkami pomocí vysokoafinitních dopaminových transportérů nebo nízkoafinitních monoaminových transportérů plazmatické membrány. DA v cytosolu je vrácen do vezikul působením VMAT₂. [48] Většina dopaminových receptorů se nachází na nedopaminových neuronech, dopaminové autoreceptory jsou také přítomny na samotných dopaminových neuronech. Dopaminové autoreceptory mají klíčovou roli v regulaci dopaminového systému, zajišťují inhibici zpětné vazby, která řídí syntézu, uvolňování a absorpci dopaminu. [50] Existuje pět podtypů dopaminových receptorů (D₁, D₂, D₃, D₄ a D₅ receptory), které jsou u lidí kódovány geny *DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4* a *DRD5* a zajišťují v podstatě všechny fyziologické funkce dopaminu. Dopaminové receptory ovlivňují imunitní, kardiovaskulární, renální a gastrointestinální systém, ale také endokrinní regulaci, čich, chuť nebo spánek a kognitivní funkce. Dopaminové receptory mají kanonickou sedmi transmembránovou strukturu a mohou signalizovat prostřednictvím mechanismů závislých, ale i nezávislých na G-proteinu. Při vazbě na G $\alpha_{s,olf}$ proteiny stimulují produkci cyklického adenosinmonofosfátu, což je druhý posel. Naopak při vazbě na G $\alpha_{i/o}$ proteiny dochází k inhibici cyklického adenosinmonofosfátu. Dopaminové receptory jsou rozděleny na receptory třídy D₁ (D₁ a D₅) a receptory třídy D₂ (D₂, D₃ a D₄). [51]

3.5 Historie onemocnění

Ačkoliv se za první popis PD jako neurologické poruchy zapříčinil James Parkinson v roce 1817, první symptomy podobné PD byly popsány už ve starověké literatuře západního a východního světa. Například ve Starém zákoně v Bibli, Klasické medicíně Žlutého císaře nebo v Charaka Samhita z ájurvédského lékařství. Podle těchto symptomů rozlišovat slavný anatom a fyziolog Galén ve své knize z roku 169 *De tremore, palpitatione, convulsione et rigore* dva různé třesy: klidový a vědomý. Další osobností, která sepsala poměrně podrobný popis otřesové obrny, byl Leonardo da Vinci (1452–1519). Podle Leonarda da Vinciho je otřesová obrna kombinace obtíží s dobrovolným pohybem a třesem. V roce 1690 popsal

maďarský lékař Ferenc Papai Pariz klinické příznaky PD, tedy o více než 120 let dříve než Parkinson. Pro lepší přehlednost jsou historicky popsané symptomy uvedeny na obrázku 4. [52]



Obrázek 4: Časová osa popsaných symptomů před Jamesem Parkinsonem [52]

V roce 1817 vydal londýnský lékař James Parkinson monografii „An Essay on the Shaking Palsy“ (Esej o třesoucí se obrně), ve které sepsal historii nemoci. Kromě toho Parkinson ve své knize popisoval příznaky a symptomy u 6 různých subjektů, diferenciální diagnostiku, etiologii a současnou léčbu. Parkinson byl bystrý pozorovatel, proto se mu podařilo zaznamenat, že má nemoc zákeřný nástup a je progresivní. Ačkoliv nezmiňoval specifické symptomy, jako rigiditu a bradykinezi, popsal klidový třes, ohnuté držení těla a slabost. Vzhledem k jeho používanému označení jako obrny považoval pacienty za slabé. Uznal, že se nejedná o všeobecnou slabost, ale o slabost způsobenou přerušáním nervového toku v postižené části. Parkinsonova esej byla uznána v lékařské komunitě. [53]

V roce 1888 upozornil na Parkinsonovu esej neurolog Jean-Martin Charcot. K Parkinsonovým postřehům přidal rozsáhlé podrobnosti. Popsal bradykinezi a rigiditu jako specifické rysy nemoci. Uvedl, že třes byl typický, ale nepodstatný diagnostický symptom. V úctě k Parkinsonovi navrhl označení onemocnění jako Parkinsonova nemoc. [53]

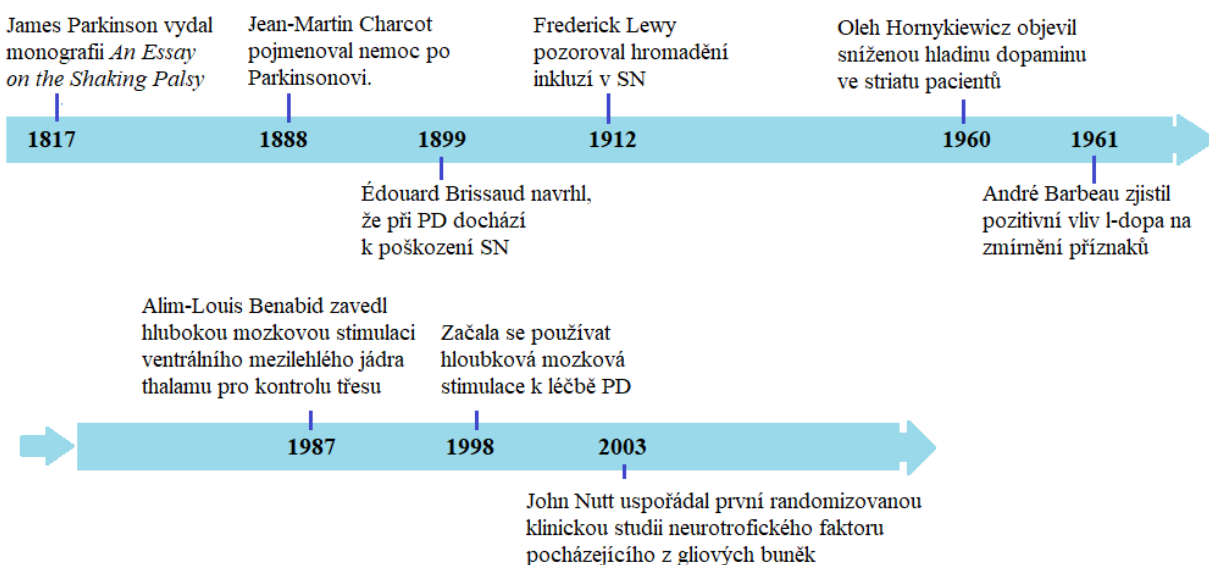
Veškerá starověká literatura popisovala symptomy PD, až od roku 1899 se začali uvádět nové informace o anatomii, neurologii a neurochemii při onemocnění PD. Ve stejném roce navrhl Édouard Brissaud, že při PD dochází k poškození SN. V roce 1912, pozoroval Frederick Lewy hromadění inkluzí v SN, později pojmenovány jako Lewyho tělíčka. V roce 1960 objevil Oleh Hornykiewicz sníženou hladinu dopaminu ve striatu pacientů s PD. Díky tomuto zjištění o rok později André Barbeau zjistil pozitivní vliv L-dopy na zmírnění příznaků. Na počátku 70. let 20. století shledal George Cotzias a Donald Brian Calne účinnými pro terapii agonisty dopaminového receptoru bromokriptin a apomorfin. Počátkem 80. let byla prokázána účinnost

buněčné suspenze vyrobené z fetální ventrální mezencefalické tkáně, na jejímž základě byla u pacientů s PD provedena řada buněčných terapií. [52]

V roce 1987 zavedl Alim-Louis Benabid hlubokou mozkovou stimulaci ventrálního mezilehlého jádra thalamu pro kontrolu třesu a v roce 1998 se hloubková mozková stimulace začala používat k léčbě PD. Hloubková mozková stimulace utlumí nadměrnou synchronizaci oscilace v jádrech bazálních ganglií a snižuje fázově amplitudové spojení v motorické kůře. Vysokofrekvenční proud dodávaný do subthalamického jádra nebo palidálního vnitřního segmentu pomocí elektrod může zmírnit symptomy. Za účinnost hloubkové mozkové stimulace pro terapii PD dostal Alim Louis Benabid a Mahlon R. DeLong v roce 2014 cenu Lasker – DeBakey za klinický lékařský výzkum. [52]

V roce 2003 John Nutt uspořádal první randomizovanou klinickou studii neurotrofického faktoru pocházejícího z gliových buněk. Díky technické zdatnosti a inovacím byla uskutečněna transplantace nervových buněk včetně indukovaných dopaminových neuronů pocházejících z pluripotentních kmenových buněk. [52]

V posledních 200 letech byl rychlý pokrok v chápání PD pozoruhodný. Výzkum PD nadále pokračuje i v odvětvích jako je funkční genetik, molekulární mechanismy, techniky zobrazování mozku, detekce biomarkerů nebo nové zaměřovací terapie. Navzdory novým inovacím a dalším výzkumům stále není lék. Všechny důležité milníky v historii PD jsou pro lepší přehlednost uvedeny na obrázku 5. [52]



Obrázek 5: Časová osa důležitých milníků v historii Parkinsonovi choroby [52]

3.6 Rizikové faktory

Jelikož je PD onemocnění související s věkem, je hlavním rizikovým faktorem stárnutí. Dalším rizikovým faktorem je dědičnost. V různých populacích je největším genetických rizikovým faktorem mutace genu pro α -synuklein. V 5-10 % případů se vyskytuje autozomálně dominantní nebo recesivní dědičnost onemocnění. U familiárních forem PD je možný nástup onemocnění před 60 rokem života. Studie ukázaly vliv environmentálních toxinů na zvýšené riziko PD. Důkazem je vznik vedlejšího produktu meperidinu při syntéze omamných látek. Meperidin způsobuje nevratný parkinsonismus se všemi klinickými příznaky PD. Tato studie ukázala na důležitou roli mitochondrií při patogenezi PD, protože meperidin je inhibitor komplexu I mitochondriálního transportního řetězce. Dysfunkci mitochondrií také způsobují insekticidy a rozpouštědla. Kromě genetických a environmentálních faktorů je PD spojována s narušením metabolismu železa, které se abnormálně hromadí v mozku. [54]

3.7 Příznaky

Parkinsonova choroba je progresivní porucha, která způsobuje viditelně zhoršenou motorickou funkci, pomalé pohyby, třes a poruchy rovnováhy. Velmi časté jsou i nemotorické příznaky. Některé symptomy mohou být vyvolány nebo zhoršeny dopaminergní léčbou. Onemocnění je zpravidla diagnostikováno prvními motorickými příznaky. Ve většině případů začínají symptomy na jedné straně těla a během několika let se objeví kontralaterální symptomy. [55]

3.7.1 Motorické příznaky

Mezi hlavní motorické příznaky patří bradykineze, svalová rigidita, klidový třes a posturální nestabilita. Při bradykinezi se prodlužuje doba dobrovolných pohybů od jejich začátku po ukončení. Při provádění série pohybů mají pacienti mezi jednotlivými pohyby delší prodlevu. Také zastavení a náprava chybného pohybu je pomalejší. Obecně se jedná o pomalou rychlost pohybu. Bradykineze může vést ke snížené mimice obličeje (hypomimii) a zmenšení velikosti písma. [55-56]

Svalová rigidita je odpor vůči pasivnímu pohybu, ke kterému dochází v důsledku zvýšeného klidového tónu svalů. Rigidita se může zvýšit i při dobrovolném pohybu, včetně pohybu očí. Při pohybu kloubu přes jeho rozsah si může lékař u pacienta s PD všimnout konstantního odporu, který je rovnoměrný v celém rozsahu pohybu a trajektorii kloubu. Právě svalová rigidita se považuje za spolehlivý ukazatel při reakci organismu na levodopu. [56]

Klidový třes je rytmické kmitání části těla kolem jednoho nebo více kloubů. Přítomnost klidového třesu je variabilní, zpočátku se vyskytuje na jedné straně. Až 25 % pacientů nemá klidový třes, což může u nezkušeného lékaře vést k chybné diagnóze. Asi 80 % pacientů trpí třesem končetin, nejčastěji rukou. Výjimkou není ani třes dolních končetin nebo jiných částí těla (brada, rty). Frekvence třesu je 4-6 Hz. [55-56]

Posturální nestabilita je snížená schopnost obnovit a udržet rovnováhu. Je způsobena primární zrakovou, vestibulární, mozkovou nebo proprioreceptivní dysfunkcí. Dochází k abnormálnímu držení těla, takže se člověk hrbí. Chůze je vratká, nohy se motají. Kroky se zmenšují a zrychlují, což vede ke ztrátě rovnováhy. Tím se zvyšuje riziko pádu a zranění. [55-56]

3.7.1.1 Vedlejší motorické příznaky

Vyskytují se problémy s řečí. Pacient mluví velmi potichu a řeč je uspěchaná. Ve většině případů mají pacienti problém i s polykáním a udržením slin. Vedlejším příznakem může být i dystonie, což je trvalá svalová kontrakce doprovázená abnormálními pohyby nebo držením těla. Ve většině případů je dystonie prediagnostický příznak. Příznaky PD se objevují do 10 let od začátku dystonie. [55]

3.7.2 Nemotorické příznaky

Než se objeví motorické příznaky a je diagnostikována PD, mohou mít pacienti různé nemotorické symptomy. Ty mohou začít o více než 10 let před nástupem PD. Až u 70 % pacientů se před stanovením diagnózy objevuje apatie, porucha spánku a zácpa. Také se objevuje anhedonie, tedy neschopnost prožívat potěšení z příjemných činností, dále poruchy paměti, ztráta čichu a chuti, náladovost, nadměrné pocení, únava, bolest a demence. Poruchy spánku jsou spojeny s častými nočními můrami, nedostatkem spánku ve fázi spánku, která je charakterizována rychlými pohyby očí a nadměrnou ospalostí. [55]

Velmi běžné jsou gastrointestinální problémy a inkontinence. Zpomaluje se pohyblivost gastrointestinálního traktu, dochází k postprandiální plnosti, retenci žaludku a přechodné zácpě. Nebo naopak pacienti trpí průjmy způsobenými dysfunkcí rektálního svěrače. S postupujícím onemocněním se nemotorické symptomy stávají obtížnější než motorické. [55]

3.8 Průběh onemocnění

V roce 1967 Margaret Hoehn a Melvin Yahr rozdělili pacienty podle postižení do kategorií I – V. Dnes je toto rozdělení velmi využíváno jako tzv. HY stupnice, která je uvedena

v tabulce 1. Sledování jednotlivých pacientů probíhalo 5-9 let. Mezi všemi zkoumanými pacienty byl i podíl těžce postižených nebo mrtvých do 5 let od nástupu nemoci. Někteří pacienti vykazovali pomalejší progresi onemocnění. Klasifikace dle HY stupnice je dnes doplněna jednotnou stupnicí PD a její upravenou formou. Stupnice obsahuje čtyři oblasti: nemotorické zážitky každodenního života, činnosti každodenního života, motorické vyšetření a motorické komplikace. [57]

Tabulka 1: Stádia Parkinsonovi choroby dle HY stupnice [58]

STÁDIUM	PROJEVY
STÁDIUM I.	Jednostranné zapojení, obvykle s minimálním nebo žádným funkčním poškozením. Stádium I je běžně přeskočeno a nemoc nastupuje jako stádium II.
STÁDIUM II.	Bilaterální zapojení nebo zapojení středu těla bez poškození rovnováhy.
STÁDIUM III.	První známka narušení rovnováhy. Pacient je omezený ve vykonávání pracovních činností v závislosti na typu zaměstnání. Nemocní jsou schopni fyzicky vést nezávislý život. Postižení je mírné až střední.
STÁDIUM IV.	Nemoc je plně vyvinutá. Pacient je stále schopný chodit a stát bez pomoci, ale je nezpůsobilý vykonávat každodenní činnosti.
STÁDIUM V.	Pacient je neschopný chůze, je upoután na invalidní vozík nebo lůžko. Je naprosto odkázaný na pomoc ostatních.

3.9 Diagnostika

Diagnóza PD je stanovena především na základě přítomnosti bradykineze v kombinaci s alespoň s jedním dalším klinickým příznakem: svalovou rigiditou, klidovým třesem nebo posturální nestabilitou. [44]

Klinické hodnocení PD je heterogenní a překrývá se s dalšími onemocněními s podobnými příznaky, včetně parkinsonské varianty vícenásobné systémové atrofie, progresivní supranukleární obrny a esenciálního třesu. Zobrazovací metody mozku pacientů s PD zvyšují přesnost diagnostiky onemocnění. Zobrazení strukturních, funkčních a molekulárních změn v mozku *in vivo* u pacientů s PD umožňuje magnetická rezonance (MRI), jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT) a pozitronová emisní tomografie (PET). [59]

3.9.1 Magnetická rezonance

Strukturní MRI je vhodná k určení cerebrovaskulárních poškození a při kvantifikaci mozkové atrofie u pacientů s parkinsonismem, slouží tedy k odlišení PD od sekundárních a atypických forem parkinsonismu. Díky MRI lze zjistit přítomnost strukturních lézí, které mohou způsobit parkinsonismus, poruchy chůze a třes. MRI využívá různé sekvence a kontrasty k určení struktury a funkce mozku, zatímco metody SPECT a PET používají ionizující radioaktivní ligandy pro kvantitativní měření receptorů, transportérů nebo enzymů na nanomolekulární úrovni s vysokou specificitou a rozlišovací schopností. [59]

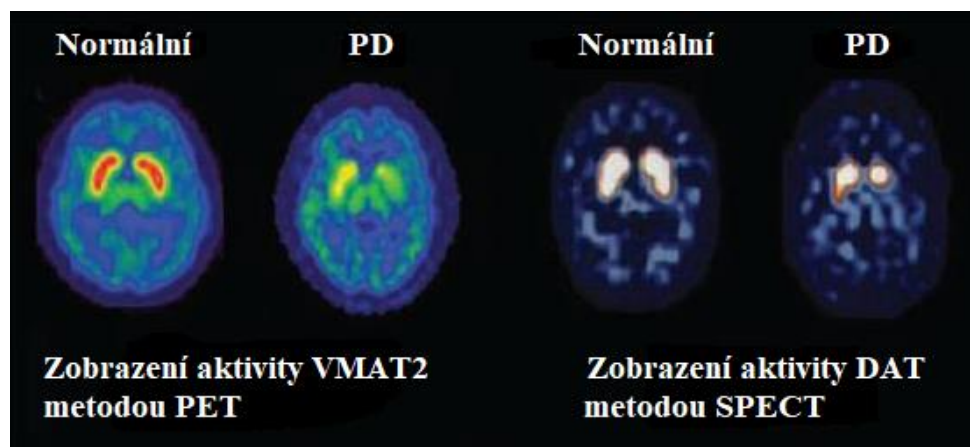
Zavedení metody MRI ve vysokém poli s 3 Teslami nebo vyšší intenzitou pole přineslo další výhody v diagnostice. Především vyšší intenzita pole umožňuje lepší kontrast mezi šedou a bílou hmotou, ukazují se ostré obrazy a přechody mezi různými mozkovými strukturami jsou plynulé. Skenováním ve vysokém rozlišení umožňuje zachytit i menší léze. [60]

Pokročilé způsoby stanovení MRI, jako je difúzně vážené zobrazování, spektroskopie, arteriální spinové značení a funkční MRI, mají do budoucna velký význam pro detekci a odlišení PD od jiných forem parkinsonismu. Difúzně vážené zobrazování je založeno na vlivu difúze molekul vody v MRI snímcích a umožňuje zobrazení axonální dráhy bílé hmoty, včetně strukturálních spojení mozku. Podle studie byli pacienti s PD odlišeni od pacientů s progresivní supranukleární obrnou a vícenásobnou systémovou atrofií s 90-100 % citlivostí a specificitou. Spektroskopie umožňuje přímé zobrazení endogenních sloučenin. V případě diagnostiky PD velmi důležitého dopaminu. Arteriální spinové značení umožňuje zobrazení toku krve mozkem a slouží ke kvantifikaci perfúze mozku jako indexu neurovaskulárního stavu. U pacientů s PD tato metoda ukazuje zadní mozkovou hypoperfuzi a poskytuje informaci o změně neurovaskulárního stavu. [59]

Funkční MRI je založena na MRI, která využívá nukleární magnetickou rezonanci spojenou s přechody v magnetickém poli k vytvoření snímků. Je to metoda závislá na hladině kyslíku v krvi a zobrazuje změny koncentrace deoxyhemoglobinu. [61] Funkční konektivitu lze hodnotit během konání úkolů nebo v klidovém stavu. Funkční konektivita v klidovém stavu je považována za vnitřní funkční konektivitu a vyznačuje se regionální homogenitou ve shluku voxelů a amplitudou nízkofrekvenčních fluktuací. U pacientů s PD dochází k snížení amplitudy nízkofrekvenčních fluktuací ve striatu, doplňkové motorické oblasti a středním frontálním gyru. Naopak v thalamu, mozečku, temporální kůře a v *superior parietal lobule* dochází ke zvýšení amplitudy nízkofrekvenčních fluktuací. [59]

3.9.2 Jednofotonová emisní výpočetní tomografie a pozitronová emisní tomografie

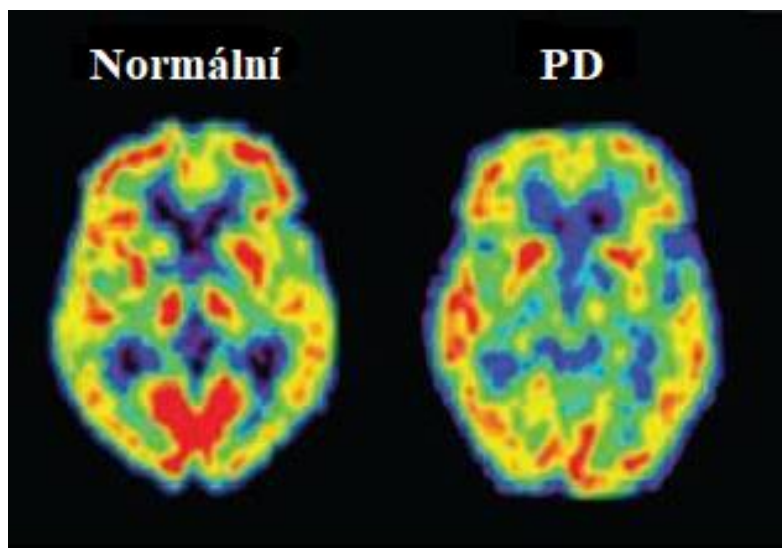
Zobrazovací metody PET a SPECT jsou účinné metody pro zobrazení *in vivo* molekulárních změn v mozku. Zobrazení presynaptické dopaminergní funkce pomocí metod PET a SPECT ukázalo výrazné snížení aktivity VMAT2, AADC a dopaminového transportéru. Ztráta signálu je zpravidla asymetrická a hluboká v zadní části putamen kontralaterálně k nejvíce klinicky postižené straně. Na obrázku 6 je snímek mozku pacienta s PD v porovnání se zdravým mozkiem. U pacienta s PD je vidět snížená aktivita VMAT2 a dopaminového transportéru. [59]



Obrázek 6: Molekulární zobrazování dopaminergní dysfunkce u Parkinsonovy choroby [59]

PD – Parkinsonova choroba, VMAT2 – vezikulární monoaminergní přenašeč-2, DAT – dopaminový transportér, PET – pozitronová emisní tomografie, SPECT – jednofotonová emisní výpočetní tomografie

V praxi se k diferenciaciální diagnostice PD a nedegenerativního třesu využívá ^{123}I -ioflupan SPECT. Zatímco pro odlišení PD a atypického parkinsonismu se využívá srdeční ^{123}I -metaiodobenzylguanidin SPECT a ^{18}F -fluorodeoxyglukóza PET. Na obrázku 7 je snímek mozku pacienta s PD v porovnání se zdravým mozkiem. Pro zobrazení byla využita metoda ^{18}F -fluorodeoxyglukóza PET. U pacienta s PD je zvýšená aktivita metabolismu glukózy v bazálních gangliích a mozečku, zatímco v premotorické oblasti a zadním mozku došlo ke snížení aktivity. [59]



Obrázek 7: Molekulární zobrazení metabolismu glukózy metodou pozitronové emisní tomografie [59]

3.9.3 Biochemické biomarkery

Biomarkery udávají konkrétní chorobný stav organismu a vyhodnocují průběh nemoci a účinky léčby. Jsou vhodné k detekci nemoci v raných stádiích. Může se jednat o fyzikální, chemický nebo biologický parametr. Biomarker je objektivně měřen a hodnocen jako indikátor normálních biologických procesů a patogenních nebo farmakologických odpovědí na léčbu. Při diagnostice PD nejsou přesně určeny žádné jednotlivé biomarkery, ale lze je logicky kombinovat tak, aby předpovídaly stav a progresi onemocnění. Nejdůležitějším klinickým markerem jsou stále motorické příznaky: bradykineze, svalová rigidita, klidový třes a posturální nestabilita. [62]

Biochemické biomarkery lze získat z krve nebo mozkomíšního moku (CSF), který je zdrojem proteinů z mozku. Mozkomíšní mok je oddělen hematoencefalickou bariérou, zásobuje mozkové tkáně živinami a filtruje odpad z mozkové intersticiální tekutiny. Proteiny a peptidy odrážející specifickou činnost mozku se mohou šířit do mozkomíšního moku, kde je lze prokázat. Vzorek CSF se získává lumbální punkcí mezi třetím a čtvrtým nebo čtvrtým a pátým bederním obratlem. [62]

Jedním z biomarkerů PD získaného vyšetřením CSF je gliový fibrilární kyselinový protein. Je to vysoce specifický mozkový protein, který se podílí na udržování tvaru a pohyblivosti astrocytů. U zdravých jedinců jsou jeho hladiny velmi nízké. Uvolňování tohoto proteinu

z mozkové tkáně nastává při porušení hematoencefalitické bariéry nebo ztrátě struktury astrocytů v důsledku mechanického poškození nebo nekrózy. [62]

Multifunkční protein DJ-1 má důležitou neuroprotektivní roli při oxidačním stresu během neurodegenerace. Jeho zvýšená hladina odráží oxidační stres u pacientů s PD. Hladina DJ-1 je v erytrocytech velmi vysoká, proto může vznikající hemolýza výrazně ovlivnit výsledky vyšetření. Mozkový neurotrofní faktor je silným inhibitorem apoptózy a degenerace dopaminergních neuronů vyvolané neurotoxiny. Snížená exprese tohoto faktoru v SN je spojena se zhoršením funkce dopaminergních neuronů. [62-63]

Kyselina močová je důležitý endogenní antioxidant s vysokými koncentracemi v mozku a séru. Může předcházet oxidačnímu stresu díky své schopnosti zachytit reaktivní kyslíkové formy a reaktivní dusíkové formy. Pacienti s PD mají hladinu kyseliny močové v séru nižší než fyziologické hodnoty, proto lze kyselinu močovou také považovat za biomarker PD. [62,64]

Neurofilamenta jsou hlavní strukturní prvky, které se podílejí na udržování tvaru neuronů a velikosti axonální ráže. Jsou tedy nezbytné pro zachování integrity neuronů a vedení nervových impulzů podél axonu. Obsahují tři podjednotky: proteiny lehkého neurofilamenta, neurofilamentové médium a proteiny těžkého neurofilamenta. Přítomnost proteinů lehkého řetězce v CSF vypovídá o degeneraci neuronů. Především u PD spojené s Lewyho tělísky byly identifikovány abnormálně fosforylovaná neurofilamenta. [62,65]

Koenzym Q10 je nezbytný kofaktor v mitochondriálním respiračním řetězci a oxidační fosforylaci. Je považován za významný antioxidant u PD, protože pomáhá při fungování mitochondriálního transportního řetězce. Snížená koncentrace koenzymu Q10 má za následek zvýšení počtu volných radikálů, které nejsou vychytávány, což vede k degeneraci neuronů. [62]

Neuromelanin je tmavý polymerní pigment v katecholaminergních neuronech, který chrání neurony před oxidačním stresem způsobeným volnými radikály a kovy. Jeho hladinu lze změřit pomocí metody MRI a poskytuje informaci o degeneraci SN. [62]

Homocystein je přirozeně se vyskytující aminokyselina. Hladina homocysteinu je ovlivněna koncentrací folátů a genetickými faktory. Zvýšená koncentrace celkového homocysteinu v plazmě a CSF je považována za rizikový faktor pro PD. Homocystein spouští neuroinflamaci, aktivované astrocyty a mikroglie uvolňují faktory, které spouštějí zánětlivé reakce. Celý proces vede ke smrti neuronů. [62]

Za biomarker PD se považuje i α -synuklein a další lysozomální enzymy. Lysozomy se účastní likvidace buněčného odpadu a hydrolyzy poškozených proteinů. V případě dysfunkce dochází k agregaci α -synukleinu, která je znakem PD. Neurosin je serinová proteáza trypsinového typu, která štěpí a degraduje α -synuklein. U pacientů s PD je hladina neurosinu snížena. [62]

3.10 Léčba

K dispozici je velké množství terapeutických možností, které lze individuálně přizpůsobit potřebám pacienta. K zmírnění příznaků a zpomalení progresu onemocnění se využívá dopaminová substituční terapie pomocí levodopy; přímá stimulace striatálních dopaminových receptorů agonisty dopaminu, další zásahy do metabolismu dopaminu za použití inhibitorů monoaminoxidázy-B, DOPAdekarboxylázy nebo katechol-*ortho*-methyltransferázy. Nejúčinnější je stále levodopa, ale má spoustu vedlejších účinků. U pacientů se při dlouhém užívání levodopy vyvinula dyskineze. [66]

3.10.1 Apomorfin

Apomorfin je agonista dopaminu se silnými antiparkinsonickými účinky používaný při léčbě PD. Váže se na presynaptické a postsynaptické receptory. Jeho účinek spočívá s přímé stimulaci postsynaptických striatálních dopaminových D2 receptorů, dojde k aktivaci přímé dráhy a inaktivaci nepřímých striatopallidních drah. Apomorfin má méně nepříznivých účinků než ostatní agonisté dopaminu. Zlepšuje motorické i nemotorické symptomy PD, včetně inkontinence, únavy, poruch spánku. Dobře ho snášejí i pacienti se zrakovými halucinacemi. [66]

3.10.2 Hloubková mozková stimulace

V dnešní době je hloubková mozková stimulace nejčastěji využívanou chirurgickou léčbou ke zmírnění motorických příznaků PD. Využívá se především u pacientů, kteří již nereagují na léčbu nebo trpí dyskinezi vyvolanou léky. Hloubková mozková stimulace se zaměřuje na subthalamické jádro a *globus pallidus interna*. Využívá kontinuální vysokofrekvenční stimulaci bazálních ganglií a narušuje patologické i fyziologické nervové obvody. [67]

Jedná se o účinný a bezpečný chirurgický zákrok vhodný i pro dlouhodobé léčení. Nejčastějším nežádoucím účinkem léčby jsou infekce spojené se zákrokem. Pacientům pak musí být část implantovaného systému odstraněna a léčba pozastavena po dobu léčení infekce. [68]

3.10.3 Lékařská marihuana

Lékařská marihuana zlepšuje motorické i nemotorické příznaky. Kanabidiol je jedna z hlavních složek marihuany, má neuroprotektivní a protizánětlivé účinky. Pomáhá při léčbě psychózy a poruch spánku u pacientů s PD. A9-tetrahydrokanabinol má neuroprotektivní účinky a zmírňuje příznaky. Marihuana je proto vhodná jako doplňková léčba onemocnění PD. [69]

A9-tetrahydrokanabinol působí prostřednictvím dvou receptorů spojených s G proteinem, známých jako receptor kanabinoidu typu 1 a typu 2. Receptor kanabinoid typu 1 je hlavně v CNS, zatímco receptor kanabinoidu typu 2 se nachází ve všech orgánech a buňkách imunitního systému. Právě přítomnost kanabinoidních receptorů v bazálních gangliích se využívá pro léčbu PD. Mezi vedlejší účinky marihuany patří kognitivní poruchy, deprese, zhoršení paměti a obezita, protože marihuana podporuje chuť k jídlu. [70]

3.10.4 Fytoterapie

Využívání rostlinných léčiv a přírodních produktů k léčbě PD ve světě stoupá, protože chemická léčiva mají spousty vedlejších účinků a jejich výroba zatěžuje životní prostředí. Nedávný výzkum se zaměřil na antioxidační, protizánětlivé a antiapoptické účinky rostlin a prokázal účinnost rostlinných přípravků nejen při prevenci PD. V současnosti je patogeneze PD přisuzována tvorbě reaktivních forem kyslíku a oxidativního stresu, což vede k poškození SN. Především ke změnám obsahu železa v mozku, mitochondriální dysfunkci a změnám antioxidačního obranného systému. Většina rostlin využívaných při léčbě PD zvyšuje hladiny glutathionu, superoxid dismutázy a katalázy v mozku. Mají tak neuroprotektivní účinky. [71]

Mezi rostlinná léčiva používaná u pacientů s PD patří například Chebule srdčitá (*Tinospora cordifolia*), která zvyšuje hladinu DA, zvyšuje aktivitu mitochondriálního komplexu I a vylepšuje lokomotoriku. Světlice barvířská (*Carthamus tinctorius*) zase zlepšuje behaviorální výkony, potlačuje reaktivní astrogliózu a nadměrnou expresi nebo agregaci α -synukleinu. Podobně působí i ženšen pravý (*Panax ginseng*), který navíc snižuje ztrátu dopaminergních neuronů. Kdoulovec lahvicovitý (*Chaenomeles speciosa*) zvyšuje hladinu tyrosinhydroxylázy, která má pozitivní vliv na neurony v SN. Pivoňka dřevitá (*Paeonia suffruticosa*) zvyšuje hladinu DA a snižuje tak ztráty dopaminergních neuronů. *Mucuna pruriens* snižuje riziko dyskineze vyvolané léky. Listy ibišku napomáhají ke zvýšení aktivity katalázy, glutathionperoxidázy, superoxid dismutázy a kozlík lékařský (*Valeriana officinalis*) zvyšuje životaschopnost buněk. Jinan dvouláločný, mezi neodborníky známý spíš jako *Ginkgo biloba*,

zlepšuje koordinaci pohybu a zvyšuje počet dopaminergních receptorů D2 ve striatu. Užívání černého čaje zmírňují úbytek DA a ztrátu dopaminergních neuronů, zvyšuje hladinu glutathionu a aktivitu katalázy a superoxid dismutázy. Třezalka tečková (*Hypericum perforatum*) se využívá k zmírnění příznaků bradykineze. Vodní extrakt z listů *Albizia adianthifolia* má antioxidantní účinky a pomáhá zvládat neurologické abnormality způsobené PD. Vhodnou rostlinou je také *Curcuma Longa*, která zvyšuje vazbu glutathionu, glutathionreduktázy, tyrosinhydroxylázy, katalasy a D2 receptoru v mozkové tkáni. Bakuma drobnolistá (*Bacopa Monniera*) zvyšuje hladinu glutathionu a aktivitu katalázy a superoxid dismutázy. Podobně působí i rostlina *Delphinium denudatum* a Šťavelan růžkatý (*Oxalis corniculata*). [71]

3.10.5 Farmaka budoucnosti

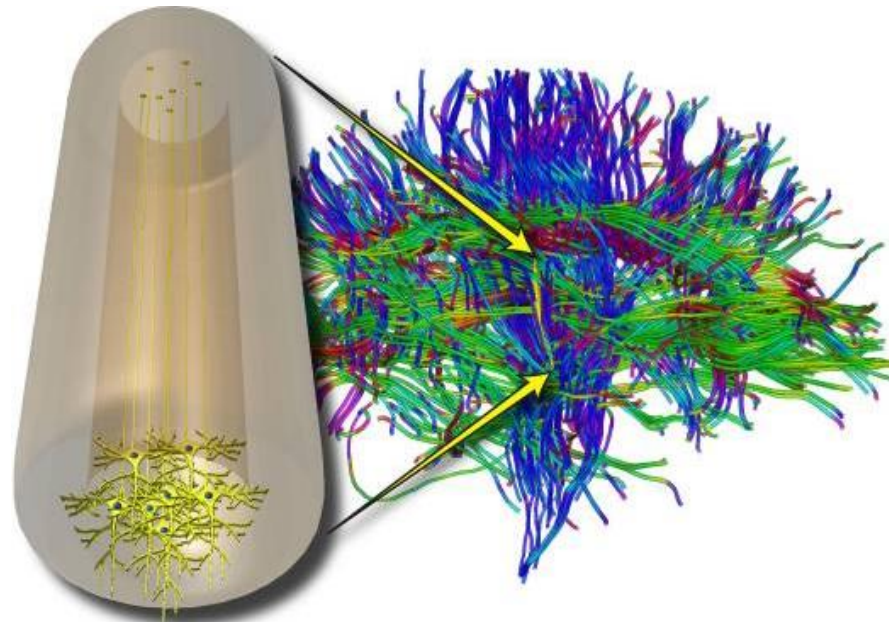
Nedávné experimentální práce na zvířatech ukazují možnost využití nikotinu jako nového léčiva PD. Při použití nikotinu dochází ke snížení dyskineze vyvolané levodopou. Nikotin také může zmírnit příznaky onemocnění nebo zpomalit neurodegenerativní proces. Nikotin lze podávat několika způsoby, které se hodí k podávání pacientům s PD. Především se jedná o orální a intravenózní podání. Vhodná je také nikotinová náplast s postupným uvolňováním. Studie se zaměřují i na využití nikotinu při zlepšení motorických příznaků, protože nikotin stimuluje uvolňování dopaminu. [72]

Nejnovější studie ukazují možnost využití antagonistů adenosinu A_{2A} receptoru, například istradefylinu, při léčbě PD. Bazální ganglia mají vysoké hladiny těchto receptorů, které jsou zapojeny do regulace CNS. Kolokalizace adenosinu A_{2A} receptorů a dopaminergních D2 receptorů ve striatu vytváří prostředí pro antagonistické interakce mezi adenosinem a dopaminem. Studie prokazují, že nejlepšího zlepšení pohybu u pacientů s PD lze dosáhnout současnou aktivací dopaminergních D2 receptorů a inhibicí adenosinových A_{2A} receptorů. Antagonisté adenosinového A_{2A} receptoru nezpůsobují dyskinezi a lze je využívat jak v monoterapii, tak i kombinované terapii v jakémkoliv stádiu nemoci. [73]

3.10.6 Tkáňové inženýrství

Běžné motorické symptomy PD jsou způsobeny degenerací dopaminergních neuronů v SN, to vede ke ztrátě axonálních drah vytvářejících striatum. Současná léčba pouze minimalizuje příznaky tohoto odpojení, protože neexistuje možnost, jak nahradit nigrostriatální dráhu. Tkáňové inženýrství se snaží o vytvoření živé implantovatelné konstrukce, která by nahradila strukturu a funkci nigrostriatální dráhy. Tyto struktury se skládají z dopaminergních neuronů s dlouhými axonálními dráhami uzavřenými uvnitř hydrogelových mikrosloupců a vyvolávají

uvolňování dopaminu. Na obrázku 8 je znázorněná implantovatelná konstrukce nigrostriální dráhy, díky které dochází ke spojení axonálních drah neuronů v mozku. Předpokládá se, že axony v SN budou interagovat s implantovanými dopaminergními neurony v neuronové síti a dopaminergní axony budou integrovat s neurony ve striatu. Tímto spojením dojde k uvolnění dopaminu. [74]



Obrázek 8: Implantovatelná konstrukce nigrostriální dráhy [74]

3.10.7 Cvičení

Cvičení je stále více bráno jako důležitý prvek v léčbě PD. Cvičení ve smyslu fyzické aktivity zahrnuje činnosti, které jsou plánované, strukturované a periodické. Cvičení je spojeno s řadou strukturálních, vaskulárních a neuromolekulárních změn v mozku, které přispívají ke zlepšení fyzické, kognitivní a behaviorální funkce mozku. Fyzická aktivita zahrnuje jakýkoliv pohyb těla vytvářený kosterními svaly, který má za následek spotřebu energie. Může se jednat o domácí práce, pohyb v zaměstnání, sport a aktivity ve volném čase. Střídání různých forem cvičení je efektivní, a pokud se kombinují, podporují zlepšení chůze, mobility a činností každodenního života. [75]

4 ZÁVĚR

Cílem této práce bylo detailně popsat a přiblížit Parkinsonovu chorobu jako nemoc značně stěžující život pacientům. Parkinsonova choroba je druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění postihující osoby staršího věku. U lidí, kteří mají osobu trpící Parkinsonovou chorobou v rodině, je to nemoc obávaná. Parkinsonova choroba je většinou na první pohled viditelná díky klidovému třesu, především horních končetin. Třes je obvykle doprovázen bradykinezi, svalovou rigiditou a posturální nestabilitou. Život pacientům nestěžují pouze motorické symptomy, ale i nemotorické, které se mohou vyskytovat o více než deset let dříve. Může jimi být zácpa, apatie, demence nebo poruchy spánku. V pokročilých stádiích mají pacienti problém s chůzí a rovnováhou, což zvyšuje riziko pádu a zranění. V posledním stádiu je pacient odkázán na pomoc ostatních, invalidní vozík a později na lůžko.

Parkinsonova choroba je charakteristická poruchou bazálních ganglií. Dochází ke ztrátě dopaminergních neuronů v *substantia nigra*. To má za následek nedostatek neurotransmiteru dopaminu. Právě dopamin má významnou roli v modulaci chování, paměti, spánku, poznání, učení, a hlavně při regulaci pohybu v mozku. Zatím se nepodařilo najít způsob, jak by se dala nemoc vyléčit nebo zastavit. Přesto existuje řada možností, jak nemoc zpomalit, zmírnit příznaky a usnadnit tak život pacientům. Experimentální práce nadále pokračují. Je snaha o vytvoření nových léčiv nebo možností, jak obnovit přerušené axonálních drah při ztrátě dopaminergních neuronů. Právě náhradou nigrostriatální dráhy se zabývá tkáňové inženýrství, které je velkou nadějí do budoucna pro pacienty s Parkinsonovou chorobou.

5 POUŽITÁ LITERATURA

- [1] MERKUNOVÁ, A., OREL M. *Anatomie a fyziologie člověka pro humanitní obory*. Praha: Grada, 2008. Psyché (Grada). ISBN 978-80-247-1521-6
- [2] TROJAN, S. *Lékařská fyziologie*. Vyd. 4., přeprac. a dopl. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-247-0512-5.
- [3] LOHIA, A., MCKENZIE J. *Neuroanatomy, Pyramidal Tract Lesions*. In: StatPearls [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [14.2.2020] Dostupný z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540976/>
- [4] NEVŠÍMALOVÁ, S., TICHÝ J., RŮŽIČKA E. *Neurologie*. Praha: Galén, c2002. ISBN 80-726-2160-2.
- [5] RIZZI, G., TAN K. R. *Dopamine and Acetylcholine, a Circuit Point of View in Parkinson's Disease*. *Frontiers in Neural Circuits* [online]. 2017, **11**, s. 1-14 [cit. 20.2.2020]. DOI: 10.3389/fncir.2017.00110. ISSN 1662-5110. Dostupné z: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncir.2017.00110/full>
- [6] KENADEED H., GONZALEZ F. J., KONDAMUDI N. P. *Meningitis*. In: StatPearls [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [20.3.2020] Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459360/>
- [7] ÚSTAV ZDRAVOTNICKÝCH INFORMACÍ A STATISTIKY ČR. *MKN-10: mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů: desátá revize: obsahová aktualizace k 1.1.2018*. 2. dopl. vyd. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2018. ISBN 978-80-7472-168-7.
- [8] GRIFFITHS, M. J., MCGILL F., SOLOMON T. *Management of acute meningitis*. *Clinical Medicine* [online]. 2018, **18**(2), s. 164-169 [cit.20.3.2020]. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-2-164. ISSN 1470-2118. Dostupné z: <https://www.rcpjournals.org/lookup/doi/10.7861/clinmedicine.18-2-164>
- [9] MESSACAR, K., FISCHER M., DOMINIQUEZ S.R. et al. *Encephalitis in US Children*. *Infectious Disease Clinics of North America* [online]. 2018, **32**(1), s. 145-162 [cit. 20.3.2020]. DOI: 10.1016/j.idc.2017.10.007. ISSN 08915520. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891552017301022?via%3Dihub>
- [10] FRACKOWIAK, M., EASTON A., MICHAEL B. D. *Encephalitis*. *British Journal of Hospital Medicine* [online]. 2019, **80**(4), s. 50-52 [20.3.2020].

DOI: 10.12968/hmed.2019.80.4.C50. ISSN 1750-8460. Dostupné z: <http://www.magonlinelibrary.com/doi/10.12968/hmed.2019.80.4.C50>

- [11] ORTEGA-ROSALES, A., DELGADO-TORRES N., BURNEO-ROSALES C. *A rare neurological complication of tuberculosis: Transverse myelitis*. IDCases [online]. 2019, **17**, s. 1-3 [cit. 20.3.2020]. DOI: 10.1016/j.idcr.2019.e00564. ISSN 22142509. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214250919300733>
- [12] BRAGA, L. M., PARREIRA P. M., OLIVEIRA A. de S. S., et al. *Phlebitis and infiltration: vascular trauma associated with the peripheral venous catheter*. Revista Latino-Americana de Enfermagem [online]. 2018, **26**, s. 1-8 [cit. 20.3.2020]. DOI: 10.1590/1518-8345.2377.3002. ISSN 1518-8345. Dostupné z: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692018000100318&lng=en&tlng=en
- [13] DI NISIO, M., WICHERS I. M., MIDDELDORP S. *Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg*. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018, **2**(2), s. 1-102 [cit. 20.3.2020]. DOI: 10.1002/14651858.CD004982.pub6. ISSN 14651858. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004982.pub6>
- [14] ILLARIOSHKIN, S. N., KLYUSHNIKOV S. A., VIGONT V. A., et al. *Molecular Pathogenesis in Huntington's Disease*. Biochemistry (Moscow) [online]. 2018, **83**(9), s. 1030-1039 [cit. 3.4.2020]. DOI: 10.1134/S0006297918090043. ISSN 0006-2979. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1134/S0006297918090043>
- [15] WALLACE, S. E., BIRD T. D. *Molecular genetic testing for hereditary ataxia*. Neurology: Clinical Practice [online]. 2018, **8**(1), s. 27-32 [cit. 3.4.2020]. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000421. ISSN 2163-0402. Dostupné z: <http://cp.neurology.org/lookup/doi/10.1212/CPJ.0000000000000421>
- [16] FINK, K. J., *Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms*. Acta Neuropathologica [online]. 2013, **126**(3), s. 307-328 [cit. 3.4.2020]. DOI: 10.1007/s00401-013-1115-8. ISSN 0001-6322. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00401-013-1115-8>
- [17] KOLB, S. J., KISSEL J. T. *Spinal Muscular Atrophy*. Neurologic Clinics [online]. 2015, **33**(4), s. 831-846 [cit.3.4.2020]. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.004.

ISSN 07338619. Dostupné

z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733861915000614>

- [18] VERBER, S. N., R. SHEPHEARD S. R., SASSANI M., et al. *Biomarkers in Motor Neuron Disease: A State of the Art Review*. *Frontiers in Neurology* [online]. 2019, **10**, s. 1-28 [cit. 3.4.2020]. DOI: 10.3389/fneur.2019.00291. ISSN 1664-2295. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2019.00291/full>
- [19] DOGARU G. B., STĂNESCU I. *Role of medical rehabilitation in postpoliomyelitis syndrome. A case report*. *Clujul Medical*. 2013, **86**(2), s. 150–152. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4462434/>
- [20] MULROY, E., STAMELOU M., BATHIA K. P. *How to approach a patient with parkinsonism – red flags for atypical parkinsonism*. *International Review of Neurobiology*. [online]. 2019, **149**, s. 1-34 [cit. 15.4.2020]. DOI: 10.1016/bs.irm.2019.10.001. ISBN 9780128177303. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S007477421930087X>
- [21] KALRA, G. SONAVANE S., SHAH N., PAWAR Y. *A case of Hallervorden-Spatz disease presenting as catatonic schizophrenia*. *Indian Journal of Psychiatry* [online]. 2013, **55**(4), s. 386–389. [cit. 15.4.2020]. DOI: 10.4103/0019-5545.120553. ISSN 0019-5545. Dostupné z: <http://www.indianjpsychiatry.org/text.asp?2013/55/4/386/120553>
- [22] LAMB, R. ROHRER J. D., LESS A. J., MORRIS H. R. *Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration: Pathophysiology and Treatment Options*. *Current Treatment Options in Neurology* [online]. 2016, **18**(9), s. 1-18 [cit. 15.4.2020] DOI: 10.1007/s11940-016-0422-5. ISSN 1092-8480. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11940-016-0422-5>
- [23] BATLA, A. *Dystonia: A review*. *Neurology India* [online]. 2018, **66**(7), s. 48-58. [cit. 15.4.2020]. DOI: 10.4103/0028-3886.226439. ISSN 0028-3886. Dostupné z: <http://www.neurologyindia.com/text.asp?2018/66/7/48/226439>
- [24] CLARK, L. N., LOUIS E. D. *Essential tremor, Neurogenetics, Part I*. *Handbook of Clinical Neurology*. [online] 2018, **147**, s. 229-239 [cit. 15.4.2020] DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00015-4. ISBN 9780444632333. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444632333000154>
- [25] MENCACCI, N. E., CARECCHIO M. *Recent advances in genetics of chorea*. *Current Opinion in Neurology* [online]. 2016, **29**(4), s. 486-495 [cit. 15.4.2020]. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000352. ISSN 1350-7540.

Dostupné

z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00019052-201608000-00014>

- [26] CAVINESS, J. N. *Treatment of Myoclonus*. Neurotherapeutics [online]. 2013, **11**(1), s. 188-200 [cit. 15.4.2020]. DOI: 10.1007/s13311-013-0216-3. ISSN 1933-7213. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s13311-013-0216-3>
- [27] HANSEN, D. V., HANSON J. E., SHENG M. *Microglia in Alzheimer's disease*. Journal of Cell Biology [online]. 2018, **217**(2), s. 459-472 [cit. 17.4.2020]. DOI: 10.1083/jcb.201709069. ISSN 0021-9525. Dostupné z: <https://rupress.org/jcb/article/217/2/459/52543/Microglia-in-Alzheimers-diseaseAlzheimers-disease>
- [28] DOSHI, A., CHATAWAY J. *Multiple sclerosis, a treatable disease*. Clinical Medicine [online]. 2016, **16**(6), s. 53-59 [cit. 20.4.2020]. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-6-s53. ISSN 1470-2118. Dostupné z: <https://www.rcpjournals.org/lookup/doi/10.7861/clinmedicine.16-6-s53>
- [29] LANA-PEIXOTO, M. A., TALIM N. *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes*. Biomedicines [online]. 2019, **7**(2), s. 1-24 [cit. 20.4.2020]. DOI: 10.3390/biomedicines7020042. ISSN 2227-9059. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/2227-9059/7/2/42>
- [30] DUGGAL, N. I. A., DUGGAL N. *Acute hemorrhagic leukoencephalitis associated with autoimmune myopathy*. Journal of Vascular and Interventional Neurology. [online]. 2014, **7**(4), s. 19-22. [cit. 20.4.2020] Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4241410/>
- [31] GUERREIRO, C. A. M. *Epilepsy: Is there hope?* Indian Journal of Medical Research [online]. 2016, **144**(5), s. 657-660 [cit. 23.4.2020]. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1051_16. ISSN 0971-5916. Dostupné z: <http://www.ijmr.org.in/text.asp?2016/144/5/657/203446>
- [32] ABEND, N. S., LODDENKEMPER T. *Pediatric status epilepticus management*. Current Opinion in Pediatrics [online]. 2014, **26**(6), s. 668-674 [cit. 23.4.2020]. DOI: 10.1097/MOP.000000000000154. ISSN 1040-8703. Dostupné z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0008480-201412000-00010>

- [33] SILBERSTEIN, S. D. *Preventive Migraine Treatment*. Continuum. [online]. 2015, **21**(4), s. 973-989 [cit. 23.4.2020]. DOI: 10.1212/CON.0000000000000199. ISSN 1080-2371. Dostupné z: <http://journals.lww.com/00132979-201508000-00007>
- [34] SCHWARTZ W. S., RAMSEYER C. J., BAKER R. N. *Management of transient cerebral ischemic attacks*. California medicine. [online] 1967, **107**(6), s. 471-480. [cit. 23.4.2020] Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1502929/>
- [35] SCHIAPPA, C., SCARPELLI, A., D'ATRI M. G., DE GENNARO L. *Narcolepsy and emotional experience: a review of the literature*. Behavioral and Brain Functions [online]. 2018, **14**(1), s. 1-11 [cit 23.4.2020]. DOI: 10.1186/s12993-018-0151-x. ISSN 1744-9081. Dostupné z: <https://behavioralandbrainfunctions.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12993-018-0151-x>
- [36] BIRD, T. D. *Charcot-Marie-Tooth (CMT) Hereditary Neuropathy Overview*. GeneReviews® [online]. 1998, updated 2020. Dostupný z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1358/>
- [37] FINDLING, O., VAN DER LOGT R., NEDELTCHEV K., et al. *A comparison of balance control during stance and gait in patients with inflammatory and non-inflammatory polyneuropathy*. PLoS ONE [online]. 2018, **13**(2), s. 1-14 [cit. 24.4.2020]. DOI: 10.1371/journal.pone.0191957. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0191957>
- [38] KONECZNY, I., HERBST R. *Myasthenia Gravis: Pathogenic Effects of Autoantibodies on Neuromuscular Architecture*. Cells [online]. 2019, **8**(7), s. 1-35 [cit. 25.4.2020]. DOI: 10.3390/cells8070671. ISSN 2073-4409. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/7/671>
- [39] KRIGGER, K. W. *Cerebral palsy: an overview*. American Family Physician. [online] 2006, **73**(1), s. 91-100. [cit. 25.4.2020] Dostupné z: <https://www.aafp.org/afp/2006/0101/p91.html>
- [40] SONG, CH. *Effects of Task-oriented Approach on Affected Arm Function in Children with Spastic Hemiplegia Due to Cerebral Palsy*. Journal of Physical Therapy Science [online]. 2014, **26**(6), s. 797-800 [cit. 25.4.2020]. DOI: 10.1589/jpts.26.797. ISSN 0915-5287. Dostupné z: <http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/jpts/26.797?lang=en&from=CrossRef&type=abstract>

- [41] TULLY, H. M., DOBYNS W. B. *Infantile hydrocephalus: A review of epidemiology, classification and causes*. European Journal of Medical Genetics [online]. 2014, **57**(8), s. 359-368 [cit. 28.4.2020]. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.06.002. ISSN 17697212. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1769721214001347>
- [42] KIM, Y., KIM J. W. *Toxic Encephalopathy*. Safety and Health at Work [online]. 2012, **3**(4), s. 243-256 [cit. 28.4.2020]. DOI: 10.5491/SHAW.2012.3.4.243. ISSN 20937911. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S209379111234002X>
- [43] MICHINAGA, S., KOYAMA Y. *Pathogenesis of Brain Edema and Investigation into Anti-Edema Drugs*. International Journal of Molecular Sciences [online]. 2015, **16**(5), s. 9949-9975 [cit. 28.4.2020]. DOI: 10.3390/ijms16059949. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/16/5/9949>
- [44] RADHAKRISHNAN, D. M., GOYAL V. *Parkinson's disease: A review*. Neurology India [online]. 2018, **66**(7), s. 26-35 [cit. 8.5.2020]. DOI: 10.4103/0028-3886.226451. ISSN 0028-3886. Dostupné z: <http://www.neurologyindia.com/text.asp?2018/66/7/26/226451>
- [45] ERKKINEN, M. G., KIM M., GESCHWIND M. D. *Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases*. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology [online]. 2018, **10**(4), s. 1-44 [cit. 8.5.2020]. DOI: 10.1101/cshperspect.a033118. ISSN 1943-0264. Dostupné z: <http://cshperspectives.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a033118>
- [46] DICKSON, D. W. *Parkinson's Disease and Parkinsonism: Neuropathology*. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine [online]. 2012, **2**(8), s. 1-15 [cit. 20.2.2020]. DOI: 10.1101/cshperspect.a009258. ISSN 2157-1422. Dostupné z: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a009258>
- [47] MEDER, D., HERZ D. M., ROWE J. B., et al. *The role of dopamine in the brain – lessons learned from Parkinson's disease*. NeuroImage [online]. 2019, **190**, s. 79-93 [cit. 20.2.2020]. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.11.021. ISSN 10538119. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811918320925>
- [48] JUÁREZ OLGUÍN, H., GUZMÁN D. C., GARCÍA E. H., MEJÍA G. B. *The Role of Dopamine and Its Dysfunction as a Consequence of Oxidative Stress*. Oxidative Medicine and Cellular Longevity [online]. 2016, s. 1-13 [cit. 24.2.2020].

- DOI: 10.1155/2016/9730467. ISSN 1942-0900. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2016/9730467/>
- [49] SEGURA-AGUILAR, J., PARIS I., MUÑOZ P., et al. *Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease*. Journal of Neurochemistry [online]. 2014, **129**(6), s. 898-915 [cit. 24.2.2020]. DOI: 10.1111/jnc.12686. ISSN 00223042. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/jnc.12686>
- [50] FORD Ch. P. *The role of D2-autoreceptors in regulating dopamine neuron activity and transmission*. Neuroscience. [online] 2014; **282**: s. 13-22. [cit. 1.3.2020] DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.01.025. ISSN 03064522. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452214000372>
- [51] BEAULIEU, J., ESPINOZA S., GAINETDINOV R. R. *Receptors – IUPHAR Review 13*. British Journal of Pharmacology. [online] 2015, **172**(1), s. 1-23. [cit. 1.3.2020] DOI: 10.1111/bph.12906 ISSN 00071188. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/bph.12906>
- [52] LI, S., LE W. *Milestones of Parkinson's Disease Research: 200 Years of History and Beyond*. Neuroscience Bulletin [online]. 2017, **33**(5), s. 598-602 [cit. 11.5.2020]. DOI: 10.1007/s12264-017-0178-2. ISSN 1673-7067. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s12264-017-0178-2>
- [53] OBESO, J. A., STAMELOU M., GOETZ C.G., et al. *Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy*. Movement Disorders [online]. 2017, **32**(9), s. 1264-1310 [cit. 11.5.2020]. DOI: 10.1002/mds.27115. ISSN 08853185. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.27115>
- [54] ANTONY, P. M. A., DIEDERICH N. J., KRÜGER R., BALLING R. *The hallmarks of Parkinson's disease*. FEBS Journal [online]. 2013, **280**(23), s. 5981-5993 [cit. 20.5.2020]. DOI: 10.1111/febs.12335. ISSN 1742464X. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/febs.12335>
- [55] SVEINBJORNSDOTTIR, S. *The clinical symptoms of Parkinson's disease*. Journal of Neurochemistry [online]. 2016, **139**(S1), s. 318-324 [cit. 1.6.2020]. DOI: 10.1111/jnc.13691. ISSN 00223042. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/jnc.13691>
- [56] HESS, CH., HALLETT M. *The Phenomenology of Parkinson's Disease*. Seminars in Neurology [online]. 2017, **37**(2), s. 109-117 [cit. 1.6.2020]. DOI: 10.1055/s-0037-

1601869. ISSN 0271-8235. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0037-1601869>
- [57] KRÜGER, R., KLUCKEN J., WEISS D., et al. *Classification of advanced stages of Parkinson's disease: translation into stratified treatments*. Journal of Neural Transmission [online]. 2017, **124**(8), s. 1015-1027 [cit. 5.6.2020]. DOI: 10.1007/s00702-017-1707-x. ISSN 0300-9564. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00702-017-1707-x>
- [58] HOEHN, M. M., YAHR M. D. *Parkinsonism: onset, progression, and mortality*. Neurology [online]. 1967, **17**(5), s. 427-427 [cit. 5.6.2020]. DOI: 10.1212/WNL.17.5.427. ISSN 0028-3878. Dostupné z: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.17.5.427>
- [59] PAGANO, G., NICCOLINI F., POLITIS M. *Imaging in Parkinson's disease*. Clinical Medicine [online]. 2016, **16**(4), s. 371-375 [cit. 11.6.2020]. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-4-371. ISSN 1470-2118. Dostupné z: <https://www.rcpjournals.org/lookup/doi/10.7861/clinmedicine.16-4-371>
- [60] HEIM, B., KRISMER F., DE MARZI R., SEPPI K. *Resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease*. Journal of Neural Transmission [online]. 2017, **124**(8), s. 915-964 [cit. 11.6.2020]. DOI: 10.1007/s00702-017-1717-8. ISSN 0300-9564. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00702-017-1717-8>
- [61] GLOVER, G. H. *Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging*. Neurosurgery Clinics of North America [online]. 2011, **22**(2), s. 133-139 [cit. 11.6.2020]. DOI: 10.1016/j.nec.2010.11.001. ISSN 10423680. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1042368010001129>
- [62] LOTANKAR, S., PRABHAVALKAR K. S. BHATT L. K. *Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement*. Neuroscience Bulletin [online]. 2017, **33**(5), s. 585-597 [cit. 12.6.2020]. DOI: 10.1007/s12264-017-0183-5. ISSN 1673-7067. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s12264-017-0183-5>
- [63] REPICI, M., GIORGINI F. *DJ-1 in Parkinson's Disease: Clinical Insights and Therapeutic Perspectives*. Journal of Clinical Medicine [online]. 2019, **8**(9), s. 1-11 [cit. 7.7.2020]. DOI: 10.3390/jcm8091377. ISSN 2077-0383. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/9/1377>
- [64] COVA, I., PRIORI A. *Diagnostic biomarkers for Parkinson's disease at a glance: where are we?* Journal of Neural Transmission [online]. 2018, **125**(10), s. 1417-1432

- [cit. 7.7.2020]. DOI: 10.1007/s00702-018-1910-4. ISSN 0300-9564. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00702-018-1910-4>
- [65] LIN, Y., LEE W., WANG S., FUH J. *Levels of plasma neurofilament light chain and cognitive function in patients with Alzheimer or Parkinson disease*. Scientific Reports [online]. 2018, **8**(1), s. 1-8 [cit. 7.7.2020]. DOI: 10.1038/s41598-018-35766-w. ISSN 2045-2322. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-35766-w>
- [66] PESSOA, R. R., MORO A., MUNHOZ R. P., et al. *Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease: a review*. Arquivos de Neuro-Psiquiatria [online]. 2018, **76**(12), s. 840-848 [cit.20.6.2020]. DOI: 10.1590/0004-282x20180140. ISSN 1678-4227. Dostupné z: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2018001200840&tlng=en
- [67] LEE, Darrin J., DALLAPIAZZA R. F., DE VLOO P., LOZANO A. M. *Current surgical treatments for Parkinson's disease and potential therapeutic targets*. Neural Regeneration Research [online]. 2018, **13**(8), s. 1342-1345 [cit. 20.6.2020]. DOI: 10.4103/1673-5374.235220. ISSN 1673-5374. Dostupné z: <http://www.nrronline.org/text.asp?2018/13/8/1342/235220>
- [68] DIETRICH, E., ODIN P. *Algorithms for the treatment of motor problems in Parkinson's disease*. Acta Neurologica Scandinavica [online]. 2017, **136**(5), s. 378-385 [cit. 20.6.2020]. DOI: 10.1111/ane.12733. ISSN 00016314. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/ane.12733>
- [69] BABAYEVA, M., ASSEFA H., BASU P., et al. *Marijuana Compounds: A Nonconventional Approach to Parkinson's Disease Therapy*. Parkinson's Disease [online]. 2016, s. 1-19 [cit. 21.6.2020]. DOI: 10.1155/2016/1279042. ISSN 2090-8083. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/pd/2016/1279042/>
- [70] PATEL, R. S., KAMIL S., SHAH M. R., et al. *Pros and Cons of Marijuana in Treatment of Parkinson's Disease*. Cureus [online]. 2019, **11**(6), s. 1-5 [cit. 21.6.2020]. DOI: 10.7759/cureus.4813. ISSN 2168-8184. Dostupné z: <https://www.cureus.com/articles/20020-pros-and-cons-of-marijuana-in-treatment-of-parkinsons-disease>
- [71] RABIEI, Z., SOLATI K., AMINI-KHOEI H. *Phytotherapy in treatment of Parkinson's disease: a review*. Pharmaceutical Biology [online]. 2019, **57**(1),

- s. 355-362 [cit. 21.6.2020]. DOI: 10.1080/13880209.2019.1618344.
ISSN 1388-0209. Dostupné
z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13880209.2019.1618344>
- [72] QUIK M., BORDIA T., HUANG L., PEREZ X. *Targeting Nicotinic Receptors for Parkinson's Disease Therapy*. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets* [online]. 2011, **10**(6), s. 651-658 [cit. 24.6.2020]. DOI: 10.2174/187152711797247849. ISSN 18715273. Dostupné z: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1871-5273&volume=10&issue=6&spage=651>
- [73] CIEŚLAK, M., KOMOSZYŃSKI M., WOJTCZAK A. *Adenosine A_{2A} receptors in Parkinson's disease treatment*. *Purinergic Signalling* [online]. 2008, **4**(4), s. 305-312 [cit. 24.6.2020]. DOI: 10.1007/s11302-008-9100-8. ISSN 1573-9538. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11302-008-9100-8>
- [74] STRUZYNA, L. A., BROWNE K. D., BRODNIK Z. D., et al. *Tissue engineered nigrostriatal pathway for treatment of Parkinson's disease*. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* [online]. 2018, **12**(7), s. 1702-1716 [cit. 26.6.2020]. DOI: 10.1002/term.2698. ISSN 19326254. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/term.2698>
- [75] ELLIS, T., ROCHESTER L., BRUNDIN P., et al. *Mobilizing Parkinson's Disease: The Future of Exercise*. *Journal of Parkinson's Disease* [online]. 2018, **8**(1), s. 95-100 [cit. 27.6.2020]. DOI: 10.3233/JPD-181489. ISSN 18777171. Dostupné z: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JPD-181489>