

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Parkinsonova choroba

Daniela Zámečnicková

Bakalářská práce

2014

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Parkinson's disease

Daniela Zámečnicková

Thesis

2014

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2013/2014

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Daniela Zámečnicková**
Osobní číslo: **C11276**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**
Název tématu: **Parkinsonova choroba**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se charakteristiky Parkinsonovy choroby.
2. Popsat rizikové faktory pro rozvoj Parkinsonovy choroby.
3. V další části se zaměřit na diagnostiku a možnosti léčby Parkinsonovy choroby.
4. Poslední část věnovat prognóze a možné prevenci.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.


Vedoucí bakalářské práce:

Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.


Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **13. prosince 2013**

Termín odevzdání bakalářské práce: **18. července 2014**


prof. Ing. Petr Lošťák, DrSc.
děkan

L.S.


doc. RNDr. Zuzana Bílková, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2014

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.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 8. 7. 2014

Daniela Zámečnicková

Poděkování

Chtěla bych poděkovat své vedoucí bakalářské práce Mgr. Šárce Štěpánkové, Ph.D. za trpělivost, vstřícnost, za pomoc a rady při zpracování této práce.

ANOTACE

Práce je věnována charakterizaci Parkinsonovy choroby, kde na začátku byla řešena její historie a anatomie extrapyramidového systému. Dále se práce zabývá rizikovými faktory pro vznik choroby, možnými příčinami a popisem klinického obrazu. Poslední část zahrnuje diagnostické metody a možnosti terapie.

KLÍČOVÁ SLOVA

Parkinsonova choroba, extrapyramidový systém, dopamin, tremor, hluboká mozková stimulace

ANNOTATION

The bachelor thesis is about the characterization of Parkinson's disease, whose beginning dealt with its history and the anatomy of the extrapyramidal system. The thesis also deals with risk factors for the causing of the disease, the possible causes and the clinical description of it. The last part includes diagnostic methods and treatment possibilities.

KEYWORDS

Parkinson's disease, extrapyramidal system, dopamine, tremor, deep brain stimulation

SEZNAM ZKRATEK

COMT	inhibitory katechol-o-methyltransferasy
DAT	dopaminové transportéry
DBS	deep brain stimulation
DJ-1	Parkinson disease protein
FACS	průtoková cytometrie
GABA	kyselina gama-aminomáselná
LC	Locus coeruleus
MAO-B	inhibitory monoaminoxidasy typu B
MMSE	The Mini Mental State Examination
MoCA	The Montreal Cognitive Assessment
MRI	magnetická rezonance
NMDA	N-methyl-D-aspartátového
PANDA	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PARK2	gen kódující parkin
PCR	polymerázová řetězová reakce
PET	pozitronová emisní tomografie
PCH	Parkinsonova choroba
PTEN	tensin homolog
Rs-fMRI	funkční magnetická rezonance klidového stavu
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie

OBSAH

1. ÚVOD	12
2. Historie	13
3. Anatomie a fyziologie	14
3.1. Extrapyramidový systém.....	14
3.2. Basální ganglia	14
3.3. Neurotransmitery.....	15
4. Příčiny	17
5. Klinický obraz	19
5.1. Bradykineze.....	19
5.2. Tremor.....	21
5.3. Rigidita.....	22
5.4. Posturální nestabilita	22
5.5. Posturální deformita	23
5.6. Dyskineze	24
5.7. Ostatní motorické abnormality.....	24
5.8. Ortostatická hypotenze.....	24
5.9. Kognitivní abnormality	25
6. Diagnostika.....	26
6.1. Screening.....	27
6.2. Zátěžové testy.....	29
6.2.1. Levodopa test.....	29
6.2.2. Apomorfinový test	30
6.3. Neurozobrazovací metody	30
6.3.1. Nukleární magnetická rezonance.....	30
6.3.2. Jednofotonová emisní výpočetní tomografie	31
6.3.3. Pozitronová emisní tomografie.....	32
7. Terapie.....	34
7.1. Levodopa.....	36
7.2. Agonisté dopaminu	37
7.3. Inhibitory monoaminoxidas-B	38
7.4. Inhibitory katechol-o-methyltransferas	39

7.5.	Amantadin	39
7.6.	Anticholinergika.....	40
7.7.	Alternativní léčba	40
7.8.	Hluboká mozková stimulace	41
7.9.	Transplantační chirurgie.....	43
8.	ZÁVĚR.....	45
9.	ZDROJE	46

1. ÚVOD

Parkinsonova choroba (PCH) je druhým nejčastějším neurodegenerativním onemocněním, které souvisí především s věkem. Onemocnění je charakterizováno masivní a specifickou ztrátou dopaminergních neuronů v substantia nigra části pars compacta. Přesné příčiny ztráty dopaminergních neuronů jsou neznámé, avšak důkazy naznačují, že je to způsobeno naprogramovanou buněčnou smrtí tzv. apoptózou, která je vyvolána oxidačním stresem.

Mezi hlavní motorické příznaky choroby patří bradykineze, tremor, rigidita a posturální nestabilita. Nejčastějším motorickým příznakem léčby je dyskineze. Vedle klasických motorických příznaků jsou součástí klinického obrazu také nemotorické příznaky. Patří mezi ně nadměrné pocení, deprese, apatie, ortostatická hypotenze, obsedantně kompulzivní a impulzivní chování, v pozdních stádiích demence a spousta dalších.

Parkinsonova choroba je nevléčitelná, ale existuje celá řada léků, které potlačují příznaky a tím zlepšují kvalitu života pacientů.

Cílem této práce je charakterizace Parkinsonovy choroby a uvedení rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. Dále přiblížit diagnostické metody, pomocí kterých lze Parkinsonovu chorobu určit, a zaměřit se na možnosti léčby. Moje práce obsahuje také popis extrapyramidového systému zahrnující basální ganglia a neurotransmitery.

2. Historie

Parkinsonova choroba patří mezi extrapyramidové poruchy a z této skupiny je nejznámější (Roth a kol., 2009).

James Parkinson, anglický lékař, v roce 1817 poprvé popsal toto onemocnění ve své knize „An Essay on the Shaking Palsy“. V této knize s českým překladem „Esej o třaslavé obrně“ J. Parkinson popisuje šest případů onemocnění, které se projevují třesem, pohybovou chudostí, svalovou ztuhlostí, poruchou chůze a stoje (Roth a kol., 2009).

Již dříve byly popsány v Galenových zprávách, zápiscích Leonarda da Vinciho i ve staroindických eposech hybné projevy nemocných, které se podobaly poruše hybnosti při Parkinsonově nemoci. V 19. století se objevily první léčebné pokusy pomocí přípravku rostlinného původu např. Belladonny s anticholinergním účinkem. První synteticky vyrobené léky tlumící třes tzv. anticholinergika byly vyrobeny až v roce 1946 (Roth a kol., 2009).

Slavný farmakolog a biochemik Carlsson se zasloužil o zásadní průlom v léčbě Parkinsonovy nemoci, když v roce 1958 zjistil, že v oblasti basálních ganglií se vyskytuje látka dopamin. Následné výzkumy prokázaly, že tato nemoc je způsobená právě nedostatkem dopaminu v substantia nigra (černé jádro) (Roth a kol., 2009).

V roce 1961 se k léčbě začala používat levodopa, základní výrobní kámen dopaminu. Dodnes se používá k léčbě levodopa v kombinaci s benserazidem a karbidopou, které potlačují vedlejší účinky levodopy (Roth a kol., 2009).

3. Anatomie a fyziologie

Pro pochopení vzniku Parkinsonovy nemoci je nutné vysvětlit některé obecné pojmy týkající se nervstva (Roth a kol., 2009).

3.1. Extrapiramidový systém

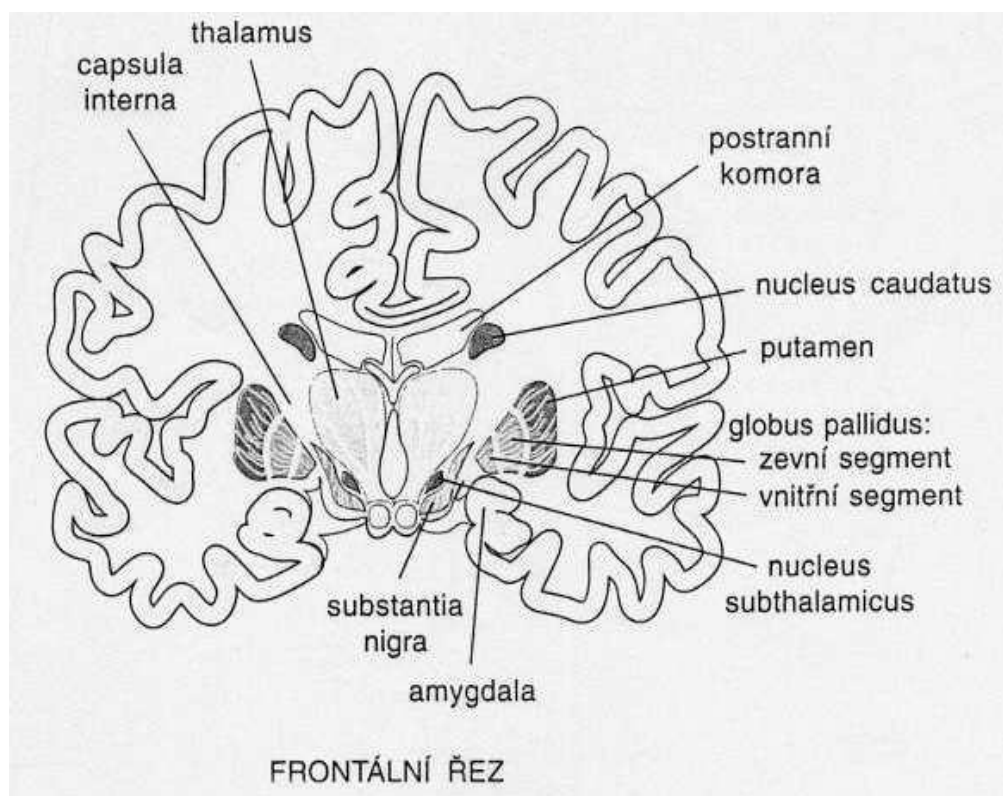
Extrapiramidový systém je bohatá síť nervů a gliových buněk skládající se ze subkortikální a kortikální šedé hmoty. Systém slouží jako integrátor nevědomých, automatických, opakovaných, spontánních, složitých a účelných pohybů. Regulace svalového napětí je další funkcí extrapyramidového systému. Nejběžnějším klinickým obrazem extrapyramidových poruch je Parkinsonova choroba, která zahrnuje dopaminovou buněčnou smrt, tzv. apoptózu, která je částečně naprogramovaná a částečně je to náhodný řetězec událostí. Apoptóza je dána geneticky, nebo to jsou neuropatofyziologické procesy, které mohou aktivovat dráhy vedoucí k apoptóze, a to oxidační stres, toxicita glutamátu a narušení homeostázy vápníku (Drobný, Kurča, 2000).

3.2. Basální ganglia

Basální ganglia, která můžeme vidět na obr. 1, jsou skupiny subkortikálních jader, které jsou složeny ze striatum, pallidum, subtalamických jader a substantia nigra. Striatum tvoří nucleus caudatus, putamen a ventrální striatum. Pallidum lze rozdělit na vnější a vnitřní segmenty globus pallidus a ventrální pallidum. Substantia nigra se skládá z pars reticulata a pars compacta. Striatum a subtalamická jádra jsou vstupní stanicí basálních ganglií. Striatum přijímá vstupy z celé mozkové kůry, kromě primárních zrakových a subtalamických jader přijímají vstupy především z frontálního kortexu. Na druhé straně vnitřní segmenty globus pallidus a pars retikula slouží jako výstupní jádra basálních ganglií. Vnější segmenty globus pallidus spojují vstupní stanice a výstupní jádra (Nambu, 2011).

Basální ganglia představují důležitou strukturu i z hlediska sekrece neuroregulátorů (neurotransmitterů), což jsou mediátory, které jsou syntetizovány a uvolňovány neurony a zprostředkovávají přenos vzruchu. V basálních gangliích existují dva hlavní systémy neurotransmitterů: dopaminergní a cholinergní. Také glutamát a

kyselina gama-aminomáselná (GABA) zde hrají roli. Striatum se skládá z cholinergních interneuronů. Pars compacta se skládá z dopaminergních neuronů (Nambu, 2011; Ambler, 2006).



Obr. 1 Uspořádání basálních ganglií (Ganong, 2001)

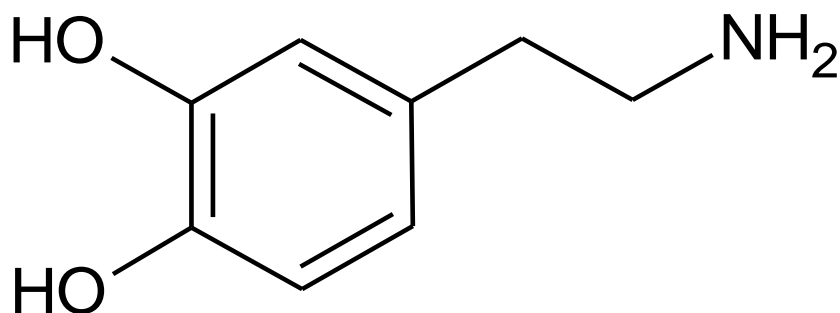
3.3. Neurotransmitery

Komunikace mezi buňkami v nervovém systému je především chemická, a to prostřednictvím presynaptického uvolňování neurotransmiterů, difúzí přes synapse a následné aktivaci receptorů v postsynaptické buňce (Focke et al., 2013).

V roce 1950 byl objeven v savčím mozku dopamin (obr. 2), vysoce konzervovaný katecholaminergní neurotransmiter. První role identifikována pro dopamin byla v kontrole pohybu. Dále se podílí na celé řadě funkcí včetně pohybové aktivity, poznávání, emocí, příjmu potravy a endokrinní regulace. Tento katecholamin také hraje roli v periférii jako modulátor kardiovaskulárních funkcí, uvolňování katecholaminů, hormonální sekrece, regulace cévního tonu, funkce ledvin a gastrointestinální motility (Missale et al., 1998; Giovanni, 2010).

Dopamin je biogenní amin, který v organismu vzniká dekarboxylací aminokyselin. Vzniká z bílkoviny tyrozinu a je skladován ve váčcích presynaptického neuronu. V současné době je popsáno pět dopaminových receptorových podtypů a to D₁ až D₅. Receptory D₁ a D₅ působí jako stimulační a D₂, D₃ a D₄ jsou receptory inhibiční. Na dopaminových receptorech je umístěna řada dalších receptorů, zejména receptory nikotinové, GABA a glutamátové. Všechny dopaminové receptory jsou spřaženy s G-proteiny (Heinz et al., 2012; Dylevský, 2009).

Degeneraci dopaminergních neuronů v substantia nigra pars compacta a následné vyčerpání dopaminu ve striatu prokázal Oleh Hornykiewicz jako příčinu neurologických příznaků Parkinsonovy choroby (Giovanni, 2010).



Obr. 2 Struktura dopaminu

4. Příčiny

Hlavním rysem Parkinsonovy choroby je degenerace dopaminergních neuronů ve středním mozku substantia nigra v části pars compacta. Onemocnění se projeví po přibližně 50% ztrátě dopaminergních neuronů a 80% ztrátě dopaminu (Ozansoy et al., 2013; Darvas et al., 2014).

Neuropatologickým znakem onemocnění je přítomnost intracytoplazmatických inkluzí tzv. Lewyho tělísek a Lewyho neuritů. Hlavní složkou Lewyho tělísek je α -synuklein, malý protein, který je široce exprimován v mozku. Lewyho neurity jsou nervové buňky obsahující proteinové agregáty, které také obsahují α -synuklein (Ozansoy et al., 2013).

Existují dva typy Lewyho tělísek - klasický typ mozkového kmene a kortikální typ. Lewyho tělíška typu mozkového kmene jsou snadno viditelná pod mikroskopem obarvená hematoxylinem a eosinem. Jsou to intracytoplazmatické, jednoduché nebo složité, kulovité nebo protáhlé eosinofilní buňky mající hutné jádro a periferní haloefekt. Kortikální typ tělísek pozorujeme jako eosinofilní buňky s poněkud nepravidelným tvarem a špatně definovatelné struktury, často bez nápadného haloefektu nebo jádra (Wakabayashi et al., 2013).

Většina případů PCH je sporadická a neznámého původu, nicméně bylo objeveno několik genů, které po své mutaci mohou vyvolat vzácné familiární formy onemocnění. Hlavní geny, které se mohou podílet na rozvoji Parkinsonovy choroby, jsou ty, které zodpovídají za syntézu následujících proteinů: α -synuklein, parkin, leucin, fosfatáza, tensin homolog (PTEN) a Parkinson disease protein 7 (DJ-1). Ačkoli úplná znalost funkce těchto genů zůstává nejasná, nedávné výzkumy potvrdily, že se jedná o abnormální akumulaci proteinů, fosforylaci proteinů, mitochondriální dysfunkci a oxidační stres jako společné cesty vedoucí k patogenezi Parkinsonovy choroby (Wood-Kaczmar et al., 2006).

Rizikovým faktorem pro vznik Parkinsonovy choroby je stáří. Procento postižených jedinců v populaci stoupá od 1 % na 65 let a 5 % na 85 let (Wood-Kaczmar et al., 2006).

Některé složky potravy mohou buď zesílit nebo zmírnit vznik PCH. Existují důkazy, které naznačují, že nadměrný katabolismus sacharidů (glukózy nebo fruktózy) je příčinou mitochondriální dysfunkce v PCH. Jedním z důsledků je zvýšená produkce methylglyoxalu. Jiné složky potravy např. karnosin a některé rostlinné extrakty mohou methylglyoxal z organismu odvádět, ale mohou také ovlivnit některé z biochemických událostí jako signální transdukcii, syntézu stresových proteinů, glykaci a generování toxinů, které jsou spojené s patologií PCH (Hipkiss, 2014).

Nemoc začíná v jádře středního mozku včetně substantia nigra a v pozdějších fázích se šíří do neokortexu (Ozansoy et al., 2013).

Kromě ztráty 50 % neuronů v substantia nigra je doprovodným jevem bledost locus coeruleus. Locus coeruleus (LC) je jádro mozkového kmene, který je hlavním dodavatelem noradrenalinu v mozku. Jedna z hlavních funkcí LC-noradrenalinového systému je adaptace na maximální výkon a chování zejména v rámci náročných (nových, stresujících) okolností. LC se také podílí na sympatické inervaci a modulaci mozkové mikrocirkulace (Del Tredici et al., 2013; Wood-Kaczmar et al., 2006; Lotharius et al., 2002).

5. Klinický obraz

Téměř 200 let uplynulo od původních klinických vyobrazení Jamese Parkinsona v jeho monografii s názvem „Esej o třaslavé obrně“ (Meireles et al., 2012).

Dopaminergní deficit u pacientů s Parkinsonovou chorobou způsobuje abnormality pohybu, chování, učení a emocí. Důkladné pochopení širokého spektra klinických projevů PCH je nezbytné pro správnou diagnózu této choroby (Rodriguez-Oroz et al., 2009; Jankovic, 2008).

Parkinsonova choroba je charakterizována velkým počtem motorických a nemotorických funkcí. Za kardinální příznaky PCH jsou obecně považovány třes (tremor), svalová ztuhlost (rigidita), zpomalenost pohybů (bradykineze) a ztráta posturálních reflexů. Kromě toho také ohnuté držení těla a zmrazení pohybu (motorické bloky) byly zahrnuty mezi klasické rysy PCH. Kognitivní pokles je velmi důležitý aspekt onemocnění, neboť přináší další významnou zátěž pro pacienta (Jankovic, 2008; Meireles et al., 2012).

V současné době je známo, že spektrum nemotorických funkcí v PCH je široké. Některé nemotorické funkce mohou být přítomny již dříve, než se objeví klasické motorické funkce. Mohou se objevit o několik let nebo dokonce i desetiletí dříve a je možné je využít jako podpůrnou diagnostiku v počátečním období nemoci. Mezi tyto nejčastější nemotorické funkce patří snížení čichového vjemu (hyposmie), rychlé pohyby očí, poruchy spánku, zácpa a deprese. Prevalence psychopatologie se odhaduje na dvakrát až třikrát vyšší u pacientů s PCH než ve věkově starší populaci. S depresí je uvedeno 50 % osob s PCH. Depresivní symptomy mohou předcházet rozvoji motorických příznaků, případně představují první projevy PCH, nicméně k depresi může dojít kdykoliv v průběhu nemoci. Později v průběhu onemocnění se objevují halucinace a demence. Po dvaceti letech průběhu nemoci se demence vyskytuje u více než 80 % pacientů (Jasinska-Myga et al., 2010; Meireles et al., 2012).

5.1. Bradykineze

Bradykineze neboli zpomalenost pohybu je znakem poruchy bazálních ganglií a zahrnuje potíže s plánováním, zahájením a prováděním pohybu. Úvodním projevem je

často pomalost při provádění činností každodenního života. Abnormality kontroly jemné motoriky jsou často jedním z příznaků u pacientů s PCH. Jiné projevy bradykineze zahrnují ztrátu spontánních pohybů jako je slintání kvůli zhoršenému polykání, dále ztráta mimiky (hypomimie) a snížení ramene při chůzi (Jankovic, 2008; Kim et al., 2011).

Jednou z výrazných klinických charakteristik bradykineze v PCH je její variabilita. Pacient je schopen dosáhnout velmi rozdílné rychlosti pohybů v různých kontextech. Extrémním projevem této variability je "paradoxní kineze", kdy pacienti jsou najednou schopni se pohybovat v okolí normální rychlosti, která se obvykle vyskytuje pouze v extrémních kontextech (Shiner et al., 2012).

Bradykineze se obvykle hodnotí podle prstového klepacího testu. Nejrozšířenějším klinickým hodnocením bradykineze u Parkinsonovy choroby pro posuzování pohybových poruch je hodnocení podle ratingové stupnice. Nicméně vše závisí na subjektivním hodnocení lékaře a na základě jeho klinické zkušenosti ve velmi rané fázi PCH. U bradykineze posuzujeme snížení amplitudy a zpomalení pohybu horních končetin, avšak snížení amplitudy se vyskytuje i u dolních končetin, které souvisí se zamrznutím pohybu během chůze, a to je významný rizikový faktor pádu. Proto objektivní posouzení bradykineze v dolních končetinách je stejně důležité jako v horních končetinách (Kim et al., 2011; Kim et al., 2012).

V pokročilejším stádiu onemocnění může bradykineze přecházet v akinezi, tj. absence pohybu. Akineze významně narušuje běžné každodenní činnosti, jako je vstávání ze židle, oblékání, mytí nebo převrácení se v posteli (Italian Neurological Society, 2003).

Zamrznutí pohybu, tzv. freezing, je situace, kdy pacient uprostřed pohybu např. při chůzi najednou strne a není schopen udělat další krok. Pacienti uvádějí, že se cítí, jako by jejich nohy byly "přilepeny" k zemi. Tento jev je náhlý a vždy přechodný. Častěji se vyskytuje u mužů než u žen a méně často u pacientů, jejichž hlavním příznakem je tremor. Zamrznutí nejčastěji postihuje nohy při chůzi, ale postižena mohou být také ramena a oční víčka. V pokročilých stádiích onemocnění zamrznutí pohybu může také ovlivnit rukopis a hlas (Roth a kol., 2009; Italian Neurological Society, 2003; Jankovic, 2008).

5.2. Tremor

Tremor je nejběžnějším a snadno rozpoznatelným symptomem v PCH. Je definován jako třes, což je rytmická oscilace části těla, a vyskytuje se u 70 % pacientů. Ukáže-li se v době nástupu onemocnění, je obvykle jednostranný a častěji postihuje horní končetiny než dolní končetiny. Téměř vždy je prominentní v distální části končetiny (Jankovic, 2008; Italian Neurological Society, 2003; Alty et al., 2011).

U Parkinsonovy choroby se jedná o tzv. klidový třes s frekvencí 4 - 6 Hz. Tato frekvence se obvykle snižuje s použitím postižených končetin. Tremor u pacientů s PCH může také zahrnovat třes rtů, brady a nohou, ale zřídka zahrnuje třes krku, hlavy nebo hlasu (Marjama-Lyons et al., 2000; Jankovic, 2008).

U méně než 15 % pacientů s Parkinsonovou chorobou převažuje posturální třes při vyšších frekvencích než u klidového třesu, což bývá často velmi deprimující. U předpažených končetin se posturální třes projevuje jako třes opožděný (Marjama-Lyons et al., 2000; Jankovic, 2008).

Pacienti a jejich rodiny si jsou často vědomi toho, že třes může být prvním příznakem Parkinsonovy choroby. Avšak u jedné třetiny pacientů s časnou diagnózou PCH tremor chybí, nebo není zřejmý. Pacienti občas hlásí i vnitřní třes, který má jen omezené vnější projevy. Třes se snižuje během provádění činností, např. když pacient jí, nebo se obléká. Mizí během spánku a duševního uvolnění a zhoršuje se při stavech neklidu a úzkosti. V pokročilejším stádiu onemocnění může třes přetrvávat i během pohybů končetin např. při jídle, což může pacienta velmi obtěžovat. Třes u PCH bývá nejvíce viditelný v klidu a pohybu rukou tolik nebrání, nicméně bývá velmi těžce snášen a jeho viditelnost je příčinou mnoha sociálních zábran pacientů (Alty et al., 2011; Italian Neurological Society, 2003; Roth a kol., 2009).

Na vznik tremoru má vliv acetylcholin, který působí jako aktivační neurotransmitter. Působí na buňky, které kontrolují pohyb a za dostatku dopaminu by byly tlumeny. V tomto případě k útlumu nedochází, ale vysílají rytmické elektrické impulsy, které způsobují výkyvy pohybového projevu, tedy třes (Roth a kol., 2009).

5.3. Rigidita

Rigidita neboli svalová ztuhlost spojená s PCH je způsobena zvýšením svalového tonu všech svalových skupin, a to jak flexorů, tak extenzorů. Symptodem rigidity je právě pocit ztuhlosti. Svalová ztuhlost se projevuje zvýšenou odolností při pasivním protahováním svalu. Pacienti popisují ztuhlost svalů jako pohyb v hluboké vodě. I když rigidita omezuje rychlost provádění pohybu, není jasné, jak moc přispívá k postižení pacienta, který bývá ovlivněn více akinezi (Italien Neurological Society, 2003; Berardelli et al., 1983; Cano-de-la-Cuerda et al., 2011; Roth a kol., 2009).

Rigidita může být proximální (např. krk, ramena, boky), nebo distální (např. zápěstí, kotníky). Různé studie uvádějí, že ztuhlost krku je přítomna u 27 % pacientů s jednostranným zapojením končetin a ztuhlost trupu a krku je přítomna u všech pacientů s bilaterálním zapojením končetin. Ztuhlost krku se stává výraznější s delším trváním onemocnění. Při výzkumu pomocí elektromyografie většina pacientů vykazovala svalovou aktivitu při pokusu o relaxaci. U několika pacientů došlo k nárůstu krátkodobých latentních reflexů (Jankovic, 2008; Cano-de-la-Cuerda et al., 2011; Berardelli et al., 1983).

Ztuhlost bývá často spojena s bolestí a právě bolest ramene je jedním z nejčastějších počátečních projevů PCH, ačkoli se tato bolest obvykle diagnostikuje jako např. artritida. Přestože některé funkce rigidity byly charakterizovány, podrobná fyziologie stále zůstává neznámá (Jankovic, 2008; Berardelli et al., 1983).

5.4. Posturální nestabilita

Jako poslední ze základních příznaků nemoci se objevuje posturální nestabilita. Posturální nestabilitou se rozumí porucha rovnováhy, která ohrožuje schopnost udržet správné držení těla během chůze nebo ve stoje. Pravděpodobně se jedná o nejvíce deprimující symptom a na farmakologickou a chirurgickou léčbu reaguje jen částečně. Posturální nestabilita je u některých pacientů přítomna už během diagnózy a zhoršuje se s progresí onemocnění. Obecně je ale projevem pozdních fází PCH a obvykle k ní dochází až po nástupu dalších klinických projevů. Vzhledem k zapojení mnoha různých nervových struktur je patofyziologie stále neznámá. Nicméně se připouští, že poruchy aferentních a eferentních posturálních systémů, které obvykle přispívají ke kontrole

rovnováhy, mohou mít právě vliv na patofyziologii posturální nestability (Italien Neurological Society, 2003; Jankovic, 2008; Kim et al., 2013; Lee et al., 2012).

Posturální nestabilita je složena z několika faktorů, jako je například ztráta polohových reflexů doprovázená rigiditou a bradykinezi. Spolu se zamrznutím chůze bývá nejčastější příčinou pádu, který zvyšuje riziko vzniku fraktury kyčle. Díky dlouhé době latence do nástupu pádu se Parkinsonova choroba odlišuje od jiných neurodegenerativních onemocnění, jako je například supranukleární obrna nebo mnohočetné systémové atrofie. Průměrná doba od nástupu příznaků do prvního pádu je u pacientů s PCH 108 měsíců a u pacientů se supranukleární obrnou 42 měsíců (Italien Neurological Society, 2003; Jankovic, 2008; Kim et al., 2013).

Další příznaky Parkinsonovy choroby mohou také ovlivnit výskyt posturální nestability. Patří k nim ortostatická hypotenze, s věkem související smyslové změny a schopnost sjednocovat vizuální, vestibulární a propioceptivní smyslové vjemy (Jankovic, 2008).

5.5. Posturální deformita

Posturální deformity, jako je ohnuté držení těla s pokrčenými lokty a koleny, jsou často spojovány se svalovou ztuhlostí. Avšak ohnuté držení těla se obecně vyskytuje až v pozdní fázi nemoci. Následkem ztuhlosti krku a trupu, tzv. axiální ztuhlosti, dochází k abnormálním axiálním polohám. Příkladem může být skolióza. Podle dosavadních důkazů je patofyziologie posturálních deformit multifaktoriální. Mezi přispívající faktory patří rigidita, axiální dystonie, slabost způsobená myopatií, tělesné vady způsobené centrální poruchou propiocepce a strukturální změny v páteři (Jankovic, 2008; Doherty et al., 2011).

U některých pacientů se mohou také rozvíjet tzv. striatální deformity končetin např. striatální ruka a striatální noha. Striatální ruka se vyznačuje ulnární odchylkou ruky, flexí zápěstních kloubů a extenzí proximálních a flexí distálních interfalangeálních kloubů. Striatální noha je charakterizována extenzí nebo flexí prstu. Při jednom výzkumu byl striatální prst hlášen u 21 % pacientů s PCH (Jankovic, 2008).

5.6. Dyskineze

Tardivní dyskineze je iatrogenní stav, ke kterému dochází při užívání dopaminergních antagonistických léků, převážně antipsychotik, spolu s dlouhodobým užíváním agonistů dopaminu při léčbě PCH. Tardivní znamená opožděný nástup po zahájení léčby a dyskineze jsou abnormální mimovolní pohyby jazyka, rtů, obličeje, trupu a končetin. K dyskinezi většinou dochází, když je koncentrace dopaminu nebo agonistů dopaminu nadměrná a je schopna aktivovat striatální dopaminergní receptory. Při maximální lékové stimulaci může být také doprovodným jevem dystonie končetin nebo svalových segmentů hlavy. Mimovolní pohyby se také objevují, když je koncentrace dopaminu velmi nízká, např. v časných ranních hodinách, kde se vyskytuje tzv. "off-dystonie". Tato dystonie se projevuje jako dlouhodobá svalová kontrakce ovlivňující jen část těla, např. ranní dystonie se týká především dolní končetiny, často je bolestivá a výrazně omezuje aktivitu pacientů (Rana et al., 2013; Italian Neurological Society, 2003).

5.7. Ostatní motorické abnormality

U pacientů s PCH se může vyskytovat řada sekundárních motorických příznaků, které mohou mít dopad na jejich normální fungování doma, v práci i při řízení. Často jsou pozorovány dysartrie, hypofonie a dysfagie. Porucha řeči u nemocných je charakterizována jako monotónní, měkká a nezvučná řeč. Dysfagie je obvykle způsobena neschopností zahájit polykací reflex. Objevují se neuro-oftalmologické poruchy, především snížená rychlost mrkání, podráždění povrchu oka, změna slzného filmu a zrakové halucinace. Také respirační poruchy mohou být velmi omezující a mohou vést až ke smrti (Jankovic, 2008).

5.8. Ortostatická hypotenze

V pokročilejším stádiu nemoci se velmi často vyskytuje ortostatická hypotenze a její výskyt je spojen s kognitivní poruchou. Ortostatickou hypotenzí se rozumí pokles systolického tlaku o více než 30 mm Hg. Děje se tak při změně z polohy ležící do polohy vzpřímené, to je doprovázeno nevolností, závratěmi, slabostí a v nejtěžších případech i bezvědomím. Ortostatická hypotenze je často asymptomatická, a proto bývá diagnostikována až jako náhodný nález při kontrolním vyšetření. To je běžné zvláště u

starších pacientů, především po bohatém jídle a během horkých letních měsíců (Pilleri et al., 2013; Italian Neurological Society, 2003).

5.9. Kognitivní abnormality

Multicentrické studie PCH zjistily, že 84 % z hodnocených pacientů vykazovalo kognitivní pokles a 48 % splňovalo diagnostická kritéria pro demenci po patnácti letech sledování. Demence je také spojena s řadou dalších neuropsychiatrických poruch, jako jsou deprese, úzkost, apatie a halucinace. Apatie je často považována za příznak deprese, avšak se může vyskytnout i u pacienta bez deprese. Častěji k ní dochází až v pozdním stádiu nemoci (Jankovic, 2008; Devos et al., 2013).

Kromě kognitivních poruch mnoho pacientů trpí obsedantně kompulzivním a impulzivním chováním, jako je chuť zejména na sladké, záchvatovité přejídání, hypersexualita, nutkavé nakupování a spousta dalších. Někdy tyto poruchy bývají označovány jako "požitkářská homeostatická dysregulace" (Jankovic, 2008).

6. Diagnostika

Diagnostika Parkinsonovy choroby do značné míry závisí na pozorovacích schopnostech a klinické citlivosti ošetřujícího lékaře. Vyhodnocení závažnosti onemocnění, účinek léčebných postupů a intervence je také ovlivněna pacientovým subjektivním vnímáním nemoci a je nutné vzít tento aspekt v úvahu (Krikmann et al., 2008; Bhidayasiri et al., 2013).

V současné době neexistují žádné definitivní diagnostické testy a spolehlivé biomarkery k léčbě PCH, a proto je její diagnóza stále založena na přítomnosti kombinace poruch motorických funkcí (bradykineze, třes v klidu, tuhost, posturální nestabilita) s vyloučením jiných příčin parkinsonismu a také za přítomnosti některých podpůrných funkcí. Tyto kombinace tvoří základ různých klinických diagnostických kritérií, která se používají v běžném klinickém výzkumu a každodenní klinické praxi. Ovšem je také důležité vysvětlit slovo parkinsonismus. Parkinsonismus je syndrom projevující se šesticí motorických funkcí, a to třesem v klidu, bradykinezí, rigiditou, ztrátou posturálních reflexů, ohnutým držením těla a zamražením pohybu. Odlišení PCH od jiných nemocí, jako je mnohočetná systémová atrofie nebo progresivní supranukleární obrna, je velmi důležité pro vhodnou péči o pacienta. Tento úkol je však náročný i pro zkušené neurology, protože pacienti občas postrádají charakteristické příznaky onemocnění - především v rané fázi. V pokročilých stádiích nemoci, kdy jsou příznaky plně viditelné, je klinická diagnóza jasná (Bhidayasiri et al., 2013; Asayama et al., 2013; Prashanth et al., 2014).

Mutace (delece a inserce) v PARK2, genu kódujícího parkin, jsou nejčastější příčinou PCH a mají za následek degeneraci dopaminergních neuronů v substantia nigra. Pomocí metody PCR (polymerázová řetězová reakce) jsou testovány mutace v PARK2. Tyto mutace destabilizují a snižují množství parkinu, což může mít vliv na jeho primární funkci ubikvitinaci. Kombinace imunolokalizace a FACS analýzy (průtoková cytometrie) odhaluje snížené množství parkinu u pacientů s PCH (Vinish et al., 2010; Poulogiannis et al., 2010).

Pro diagnostiku tremoru je důležité rozlišit pacienty s esenciálním třesem a s Parkinsonovou chorobou. Je to velmi obtížné, jelikož se oba mohou objevit za stejných podmínek a na stejné frekvenci. Prevalence u pacientů s PCH je odhadována

na 1 % ve věku nad 65 let a u esenciálního třesu 4,6 % u lidí nad 65 let. Třes u PCH je v kmitočtovém rozsahu o 4 - 6 Hz a u esenciálního třesu 5 - 10 Hz. Žádné uspokojivé biomarkery pro PCH nejsou, ale bylo předloženo několik kandidátů. Mezi nejpřesnější zobrazovací metody patří PET (pozitronová emisní tomografie) a SPECT (jednofotonová emisní výpočetní tomografie), která však potřebuje pokročilá nastavení měření, je invazivní a pro větší skupiny nákladově neefektivní, transkraniální sonografie a MRI (magnetická rezonance). Mezi možné biomarkery můžeme zařadit pohyby zápěstí, čichové deficity a deficity nálad, poruchy REM-spánku. Mechanismy esenciálního třesu jsou nejasné a je považován za psychogenní onemocnění (Ruonala et al., 2014; Wood-Kaczmar et al., 2006).

Rozlišení mezi Parkinsonovou chorobou a atypickým parkinsonismem v klinickém prostředí může být také obtížné. Liší se od sebe především chůzí a držením těla v časných fázích onemocnění. Důkazy naznačují, že asymetrická ramena jsou výraznější na začátku PCH a brzká posturální nestabilita je výraznější u pacientů s atypickým parkinsonismem (Lee et al., 2014).

Podle nedávno objevených biologických ukazatelů se navrhuje koenzym Q10, ubichinon-mitochondiální NADH oxidoreduktáza, melatonin a metalotionein jako nové biomarkery pro potvrzení diagnózy Parkinsonovy choroby a pro včasnou a účinnou léčbu PCH. Je velmi pravděpodobné, že budoucí diagnóza PCH se bude spoléhat na kombinaci klinických, laboratorních, zobrazovacích a molekulárně genetických dat (Sharma et al., 2013).

6.1. Screening

Výsledky mnohých studií naznačují, že včasná léčba zlepší symptomy a oddálí klinickou progresi. Nedostatek zkušeností v diagnostice těchto pacientů může vést k mylné představě, že příznaky jsou přirozeným důsledkem stárnutí a nelze se jim vyhnout, že Parkinsonova choroba je nevléčitelná a pacienti se musí s těmito příznaky naučit žít. Právě screeningové dotazníky mohou pomoci zdravotnickému personálu při identifikaci pacientů s rizikem PCH. Screeningový dotazník je pro PCH spolehlivým nástrojem a skládá se z 11 otázek. Testuje se nemotornost, tremor, hipomiie a ztráty rovnováhy při otáčení. Epidemiologové vyvinuly několik screeningových nástrojů ve snaze zlepšit detekci PCH. Efektivní screening pro PCH může vést k časnější detekci

onemocnění a umožní tak zahájení příslušné léčby a zlepšení zdravotních výsledků. Pomocí screeningu lze také provést studie výskytů neurologických onemocnění, zejména v rozvojových zemích, kde může být přístup k neurologické péči omezený (Dahodwala et al., 2012; Sethhawatcharawanich et al., 2011).

Kognitivní porucha je u Parkinsonovy choroby běžná a může se objevit časně v průběhu onemocnění, i když prevalence těchto deficitů zůstává nejasná. Částečně to souvisí s nedostatkem účinných rutinních kognitivních screeningových testů, které jsou citlivé a specifické pro kognitivní deficity v PCH. Časná identifikace kognitivních deficitů v PCH je důležitá, protože může předpovídat další budoucí kognitivní pokles a rozvoj demence. Navzdory vysoké frekvenci kognitivních poruch neexistuje přesný screeningový nástroj pro identifikaci kognitivních funkcí těchto pacientů. Test Mini-Mentalní Státní Zkouška (MMSE - The Mini Mental State Examination) není tak citlivý a nepokrývá celou řadu kognitivních domén, proto pacienti s variabilními kognitivními deficity mohou v testu vycházet relativně dobře. Proto bylo vyvinuto Montrealské Kognitivní Hodnocení (MoCA - The Montreal Cognitive Assessment) jako screeningový nástroj pro mírné kognitivní poruchy. MoCA je rychlý screeningový test, který se podobá široce používanému MMSE, ale je mnohem citlivější při zjišťování mírných kognitivních poruch v obecné populaci. MoCA trvá asi 10 minut, je zdarma pro klinické účely a prokázala také spolehlivost při opakování testu a konvergentní platnost vzhledem k rozsáhlému neuropsychologickému hodnocení pacientů (Gill et al., 2008; Hanna-Pladdy et al., 2010).

Mentální dysfunkce doprovázející motorické symptomy pacientů s PCH se pohybují od mírných kognitivních deficitů až k demenci. Riziko vzniku demence se zvyšuje s progresí onemocnění. V posledních letech se mírné kognitivní poruchy používají ke zlepšení detekce pacientů s rizikem rozvoje demence. Diagnostické přístroje používané v klinické praxi mohou odhadnout kognitivní deficity a demence v PCH a také, jak konkrétní kognitivní mírný deficit přispívá k rozvoji demence. K posouzení demence u PCH byl vyvinut screeningový test, Parkinsonské neuropsychometrické posouzení demence (PANDA - Parkinson neuropsychometric dementia assessment) skládající se z 5 kognitivních úkolů a krátkého dotazníku zaměřeného na depresi. PANDA by měl umožnit hodnocení kognitivních funkcí u pacientů s PCH, citlivé posuzování demence a také by měl zahrnovat screening

depresivních symptomů jako nejčastější neuropsychiatrické poruchy u pacientů s PCH. Včetně pokynů a analýzy trvá celý test PANDA přibližně 8-10 minut, avšak u pacientů s pokročilým stádiem demence a těžkou poruchou zpracování informací může test trvat až 20 minut. PANDA nebyl určen k poskytování profilů jednotlivých funkcí, ale má vysokou citlivost pro detekci kognitivních poruch (Kalbe et al., 2008; Kalbe et al., 2013; Biundo et al., 2013).

6.2. Zátěžové testy

Dopaminergní reakce jsou navrženy jako podpůrné testy ke stanovení klinických kritérií pro PCH a pro predikci odpovědi na léčbu. Mezi dopaminergní zátěžové testy, které se používají k posouzení dopaminergní reakce, patří akutní levodopa zátěžový test a apomorfínový test (Feng et al., 2009).

6.2.1. Levodopa test

K potvrzení nebo vyvrácení diagnózy idiopatické Parkinsonovy choroby přetrvává potřeba jednoduchých, levných a spolehlivých diagnostických testů, které jsou snadno dostupné a pro pacienty přijatelné. Mezi takové patří akutní levodopa zátěžový test, který je pro diagnostiku PCH velmi užitečný. Ještě před samotným podáním levodopy pacient po dobu tří dnů dostává 30 mg/den domperidonu, aby se zabránilo nežádoucím gastrointestinálním vedlejším účinkům levodopy. Pokud již pacient užívá nějaké léky na PCH, je nutné je noc před vyšetřením vysadit. Podává se levodopa (250 mg) / karbidopa (25 mg) na lačno, aby nedošlo k absorpci levodopy účinky jídla. Klinické hodnocení se provádí na začátku dávky a dále každých 15 minut, dokud nebude uznáno optimální zlepšení motorických funkcí. K vyšetření se může užít jediná dávka a prokázat tak reakce levodopy, nicméně reakce motorických funkcí se mění s různými dávkami levodopy. Motorické odpovědi jsou hodnoceny pomocí klinických škál. Hodnotí se například třes nebo rychlost prstového klepacího testu a rychlost chůze. Hlavním faktorem motorických odpovědí na levodopu je míra vyčerpání dopaminu (Feng et al., 2009; Clarke et al., 2000; Asayama et al., 2013; Estévez et al., 2009).

6.2.2. Apomorfinový test

Apomorfin je účinný dopaminový agonista s vysokou afinitou k receptoru D. V současné době se využívá k léčbě a také jako zátěžový test pro stanovení dopaminergní reakce. Apomorfin se podává subkutánně jako injekce nebo kontinuální infuze. Má rychlý nástup účinku kvalitativně srovnatelný s levodopou, ale doba trvání účinku je krátká, což patří mezi mírné nežádoucí účinky podobné i jiným agonistům dopaminu. Před začátkem testování se také podává domperidon 20 mg třikrát denně po dobu 24 hodin pro snížení nežádoucích účinků. Pacienti dostávají 1 mg apomorfinu s 2 mg přírůstky, pokud nedošlo k žádné viditelné odpovědi po patnácti minutách, až do maximální celkové dávky 10 mg. Při jedné studii dosáhlo klinicky významných zlepšení motorických funkcí 75 % pacientů po dávce apomorfinu 4 mg (Rudzinska et al., 2007; Steiger et al., 1992; Deleu et al., 2004).

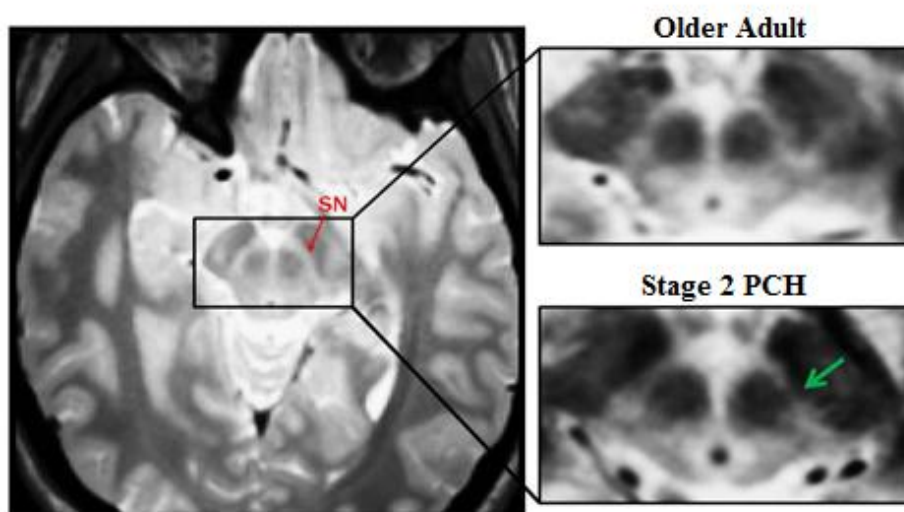
6.3. Neurozobrazovací metody

V několika posledních desetiletích došlo k neurozobrazovacímu pokroku a tím ke zvýšenému pochopení strukturálních a funkčních změn v mozku vyskytujících se s Parkinsonovou chorobou. V posledních dvaceti letech bylo kladeno značné úsilí na vývoj pokročilých technik neurozobrazování mozku s cílem stanovit biomarkery, které by mohly být následně použity pro zvýšení diagnostické spolehlivosti klinické diagnózy. Neurozobrazovací metody, mezi které řadíme MRI, SPECT a PET, mohou usnadnit diferenciální diagnostiku (Prodoehl et al., 2014; Sharma et al., 2013; Salvatore et al., 2014).

6.3.1. Nukleární magnetická rezonance

Magnetická rezonance mozku je často používána v diagnostice PCH a může poskytnout objektivní zhodnocení stavu pacientů. Slouží k detekci mozkové strukturální změny (obr. 3) a snímky mohou usnadnit včasnou diagnostiku a léčbu onemocnění. Jedná se o neinvazivní metodu schopnou produkovat celou řadu obrazů, a tak stanovit kvantitativní hodnoty, které mohou poskytnout nové pohledy na procesy úbytku kognitivních funkcí u PCH. Zachyceny mohou být změny hustoty tkáně mozku, atrofie, způsobené onemocněním, dále strukturální léze jako například nádory bazálních ganglií a malé cévní poruchy. Nicméně metoda MRI nedokáže odhalit snížený počet buněk

v substantia nigra. Vyšetření může být provedeno v klidovém stavu pomocí funkční magnetické rezonance klidového stavu (Rs-fMRI). Jedná se o neinvazivní metodu, která se zaměřuje na nízkofrekvenční spontánní kolísání signálu okysličené krve, ke kterému dochází, když je jedinec v klidu. V budoucnu Rs-fMRI technika slibuje zkoumání změn mozku spojených s motorickými i nemotorickými příznaky PCH a odhalení významných rozdílů v rozsáhlých sítích mozku u PCH (Sharma et al., 2013; Chen et al., 2014; Prodoehl et al., 2014; Brooks et al., 2011; Alsop et al., 2000).

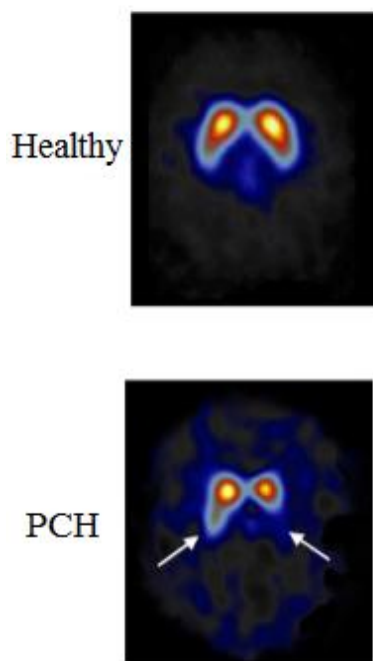


Obr. 3 MRI mozku s porovnáním substantia nigra u starších osob a u pacientů s PCH (Převzato a upraveno z Dineley, 2013)

6.3.2. Jednofotonová emisní výpočetní tomografie

Jednofotonová emisní výpočetní tomografie je v klinické praxi široce používaná metoda, která potvrzuje nebo vylučuje ztrátu nigrostriatálních dopaminergních neuronů u pacientů s podezřením na PCH. Zobrazuje dopaminergní systém, zejména presynaptické dopaminové transportéry (DAT) jako na obr. 4 nacházející se ve striatu a postsynaptické dopaminové D_2 a D_3 receptory. V dnešní době je často používána v rutinních klinických studiích, kde právě DAT je sledovanou látkou s cílem potvrdit nebo vyloučit ztrátu nigrostriatálních dopaminergních neuronů. V typických případech PCH je ztráta striatálních DAT větší v putamen než nucleus caudatus. SPECT je vysoce schopná přesně detekovat ztrátu nigrostriatálních buněk v časných případech PCH,

dokonce je možná detekce již v premotorické fázi nemoci. SPECT je také velmi rozšířenou metodou na měření perfuze mozku. Poskytuje informace o změnách regionálního mozkového krevního průtoku, které, jak je známo, odrážejí kortikální funkce (Suwijn et al., 2014; Ballanger et al., 2012; Prashanth et al., 2014; Song et al., 2013).

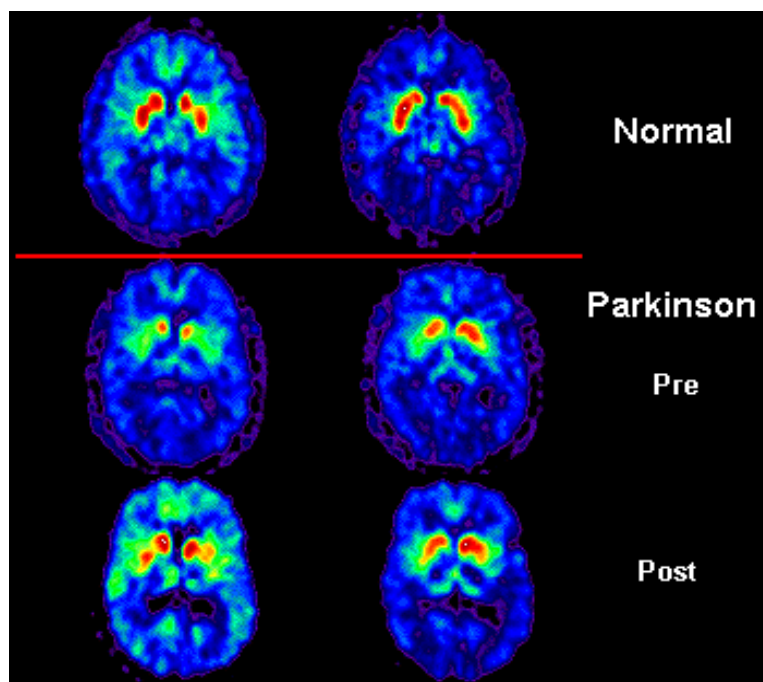


Obr. 4 Porovnání mozku zdravého člověka s pacientem s PCH pomocí metody SPECT
(Převzato a upraveno z Brooks et al., 2011)

6.3.3. Pozitronová emisní tomografie

Pozitronová emisní tomografie (obr. 5) je snímací technika, která umožňuje měření v absolutních jednotkách regionální koncentrace pozitronů emitující izotopy v mozku nebo i jiných orgánech. Pokud jsou izotopy připojeny ke vhodné stopovací látce podané inhalačně nebo intravenózně, je možné zkoumat jejich osud měřením vychytávání radioaktivity v mozku. Jako radioligand na dopaminu se používá [18]fluorodopa. PET také jako SPECT dokáže analyzovat nedostatky na úrovni neurotransmiterů. PET může být použita ke studiu regionálního průtoku krve mozem a ke studiu metabolismu glukózy v klidu, nebo v reakci na různé fyziologické, farmakologické nebo kognitivní podněty. Také je to efektivní způsob jak přímo

kvantifikovat pohyb v místě dodaných léků nebo jejich nosičů (Ballanger et al., 2012; Stoessl, 2009; Leenders et al., 1986; Sirianni et al., 2013; Alsop et al., 2000).



Obr. 5 Porovnání mozku zdravého člověka s pacientem s PCH pomocí metody PET (Sabbatini, 1997)

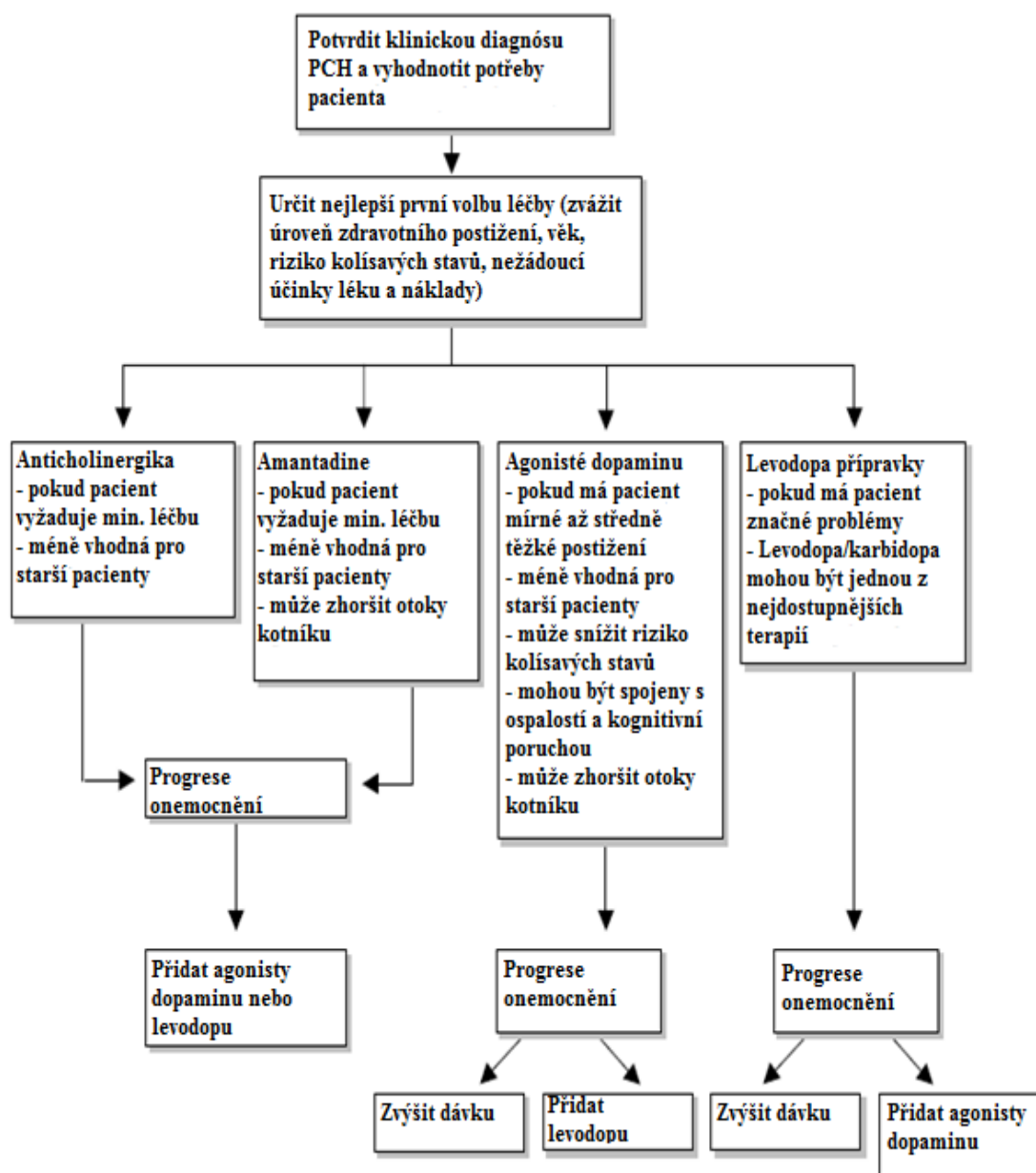
7. Terapie

Ačkoli je Parkinsonova choroba stále nevyléčitelná, k dispozici je velké množství různých způsobů léčby pro zlepšení kvality života a fyzické a psychické morbidity a její včasná léčba má zásadní význam. Farmakologické řízení Parkinsonovy choroby je složitý a dynamický úkol. Neexistuje žádná správná strategie, která by uváděla, jaké léky by měly být použity v různých fázích nemoci, avšak může se využít pomocná strategie uvedená na obr. 6. V současné době je k dispozici mnoho různých léků, které mohou být efektivní a které můžeme rozdělit do několika tříd. Patří mezi ně anticholinergika, amantadin, levodopa, agonisté dopaminu, inhibitory monoaminoxidasy typu B (MAO-B) a inhibitory katechol-o-methyltransferasy (COMT). Mezi předními klinickými lékaři jsou stále rozdíly v názorech týkajících se nejlepšího průběhu léčby. Současné léčebné metody spočívají v symptomatické léčbě. Pomocí dopaminergních léků se snižuje závažnost příznaků PCH, přesto jsou ale tyto léky zatíženy nepříznivými vlivy a dlouhodobými komplikacemi. Symptomatická léčba může poskytnout užitek po mnoho let. Dodnes nebyla prokázána žádná léčba, která by zpomalovala progresi PCH. Hlavní výzkumy jsou zaměřeny na oddálené použití levodopy nebo na hledání terapií, které mají být použity jako doplňky k odkladu motorických komplikací, zejména dyskineze (Korczyń et al., 2002; Salawu et al., 2010; Guttman et al., 2003).

Jádrem patologie PCH je degenerace dopaminergních buňek ve středním mozku, což vede k závažnému vyčerpání dopaminu ve striatu. V souladu s tím mohou být motorické příznaky a některé kognitivní deficity zmírněny doplňováním striatálního dopaminu prostřednictvím perorálního podávání prekurzoru dopaminu, levodopy nebo syntetických receptorů dopaminu. Chirurgická léčba včetně palidotomie a hluboké mozkové stimulace (DBS z anglického deep brain stimulation) zaměřené na globus pallidus nebo subtalamické jádro také zlepšuje motorické příznaky onemocnění i některé kognitivní funkce (Cools, 2006).

Rozhodnutí o tom, kdy začít léčbu PCH, může být obtížné, zejména ve velmi časných stádiích onemocnění. Neexistuje žádný přesvědčivý důkaz, že je léčba užitečná, než začnou mít příznaky vliv na život pacienta, avšak někteří neurologové věří, že deprenyl, známý také jako selegilin, by užitečný být mohl. Jakmile funkční deficity

zasahují do práce pacienta a jeho společenských aktivit, léčba symptomů se stává vhodnou. Zahájení léčby u pacientů s PCH také vyžaduje zvažení věku, stupně aktivity onemocnění a důsledky dlouhodobé léčby. Pro léčbu v raném stádiu PCH se užívá monoterapie pomocí agonistů dopaminu. Jako nejúčinnější léčba se používá levodopa. Léčba v pokročilém stádiu se zaměřuje na zlepšení řady specifických klinických problémů. Pro definované skupiny pacientů je možností chirurgická léčba (Salawu et al., 2010; Guttman et al., 2003).



Obr. 6 Pomocná strategie pro zvolení vhodné léčby pro pacienta s časnou Parkinsonovou chorobou (Převzato a upraveno z Guttman et al., 2003)

7.1. Levodopa

Levodopa, L-3,4-dihydroxyfenylalanin, byla použita pro léčbu PCH již před více než čtyřiceti lety. Je nejúčinnějším a nejlépe snášeným lékem a je považována za "zlatý standard" při léčbě PCH. Levodopa má důležitou roli ve všech léčebných postupech, jak v monoterapii časně PCH, tak i jako součást kombinované léčby u pokročilejšího stádia onemocnění. Zlepšuje bradykinezi a rigiditu, ale je různě účinná na tremor. Nicméně dlouhodobé užívání levodopy často vede ke komplikacím v pozdní fázi nemoci, jako jsou kolísavé motorické reakce a především nepříjemné samovolné choreatické a dystonické pohyby, známé jako levodopou vyvolané dyskineze. Jako obecné pravidlo platí, že po pěti letech užívání levodopy se dyskineze vyskytne u 50 % pacientů a motorické výkyvy se projeví již v pátém až šestém měsíci po zahájení léčby levodopou (Vlaar et al., 2011; Salawu et al., 2010; Korczyn et al., 2002; Cools, 2006; Politis et al., 2014; Wood, 2010).

Terapeuticky podávaná levodopa se v mozku přemění na dopamin, který je uložen v dopaminergních neuronech v presynaptických váčcích. Dopaminergní neurony pak umožní postupné uvolňování dopaminu z těchto váčků, což vede ke stabilitě motorických funkcí. V časných stádiích onemocnění je podávání levodopy třikrát denně dostačující, oproti pozdějšímu stádiu, kdy je z důvodu větší degenerace dopaminergních neuronů snížena skladovací kapacita dopaminu (Vlaar et al., 2011).

Levodopa se běžně užívá v kombinaci s karbidopou nebo benserazidem, inhibitory dopadekarboxylas. Tím, že se levodopa kombinuje s inhibitory dekarboxylas, které jsou schopné proniknout do centrálního nervového systému, je dekarboxylace levodopy v periferních tkáních značně snížena. To umožňuje dosáhnout většího podílu levodopy nigrálních neuronů a zároveň snížení periferních vedlejších účinků levodopy a dopaminu. Karbidopa a benserazid minimalizují gastrointestinální a kardiovaskulární nežádoucí účinky dopaminu. Vedlejší účinky zahrnují nevolnost, zvracení, ortostatickou hypotenzi, kognitivní poruchy, psychózy a obsedantně-kompulzivní poruchy (Ossig et al., 2013; Salawu et al., 2010).

Duodopa, kombinace levodopy a karbidopy, se používá ve formě gelu. Duodopa je dodávána přenosným čerpadlem pomocí katétru do dvanáctníku. Levodopa se absorbuje pouze v této části tenkého střeva, a proto je dodávána přímo do dvanáctníku. Gel jako stabilní nosič levodopy v kombinaci s karbidopou je ve stejném poměru 4:1

jako při perorálním podání. Pro každodenní požadavky většiny pacientů jsou dostačující 2 g levodopy a 500 mg karbidopy. Léčba duodopou snižuje dyskinezi a zlepšuje nemotorické symptomy. K nežádoucím účinkům dochází především z technických důvodů. Patří mezi ně dislokace, obstrukce a zlomení katétru (Ossig et al., 2013; Worth, 2013).

7.2. Agonisté dopaminu

Terapie pomocí levodopy je zásadní pro pacienty v pokročilém stádiu onemocnění. V raných fázích Parkinsonovy choroby se využívá léčba pomocí agonistů dopaminu, které mají ve srovnání s levodopou podobnou účinnost, ale nižší výskyt motorických komplikací. Agonisté dopaminu mohou však být použity ke kombinované terapii s levodopou. Většina pacientů, kteří jsou léčeni agonisty dopaminu, potřebuje po 2–5 letech také levodopu. Účinnost agonistů dopaminu souvisí především s jejich interakcí s D₂ dopaminovými receptory než s D₁ receptory (Kondo, 2002; Korczyn et al., 2002, Ossig et al., 2013).

I když jsou agonisté dopaminu spojeny s menšími motorickými komplikacemi a dyskinezi, u některých pacientů mohou způsobit hluboké nepříznivé účinky. V mnoha případech zesilují nemotorické příznaky pacientů. Mezi nežádoucí účinky patří nevolnost, ospalost, halucinace, kompulzivní chování, ortostatická hypotenze a periferní edém. Nevolnost se snižuje s časem, ale také se může využít antiemetických přírodních látek, jako je zázvor, máta peprná a heřmánek. Nutkání ke spánku patří mezi závažné nepříznivé účinky, jelikož následkem toho může docházet k nehodám při jízdě. Při špatné reakci na tuto farmakologickou léčbu dochází k periferním otokům a je nutné snížit nebo dokonce vysadit léčbu pomocí agonistů (Wood, 2010; Korczyn et al., 2002).

Bylo vyvinuto několik agonistů dopaminu a jejich účinnost je nižší než u levodopy, ale s výjimkou apomorfínu. Mezi současně používané patří apomorfín a ergolinové preparáty: bromokriptin, kabergolin, lisurid a pergolid, které mají chemickou strukturu založenou na rostlinných alkaloidech, námelu. Novější syntetické léky jsou pramipexol a ropinirol (Salawu et al., 2010; Korczyn et al., 2002).

Apomorfín je nejsilnějším, prvním používaným agonistou dopaminu a je jediný, který efektivně stimuluje dopaminové receptory D₁ a D₂. S ohledem na čas je velmi efektivní pro úlevu od příznaků nemoci. Podkožní apomorfín se v současné době

používá pro řízení náhlých a nečekaných levodopou vyvolaných kolísavých stavů, buď jako záchranná injekce nebo kontinuální infuze. Kontinuální infuze je zařízena jako tzv. apomorfínová pumpa a je naprogramovaná ve většině případů na 12-16 hodinový režim. V případě potřeby může být infuze nastavena na dobu 24 hodin a nemusí být přes noc přerušena. Nežádoucí účinky se vyskytují více u pacientů léčených pomocí kontinuální infuze než u intermitentního podávání apomorfínu. Jeden z hlavních nežádoucích účinků je kožní reakce v místě vstříkání vedoucí ke tvorbě malých uzlin. Zvýšená denní spavost, nevolnost, závratě, poruchy funkce ledvin a ortostatická hypotenze jsou dalšími nežádoucími účinky. U vysokých dávek apomorfínu byly pozorovány neuropsychické změny. Ke snížení těchto nežádoucích účinků se podává domperidon. K neúčinnější léčbě bude pravděpodobně patřit nízká dávka levodopy v kombinaci se subkutánní infuzí apomorfínu podávanou hned po probuzení (Korczyn et al., 2002; Deleu et al., 2004; Ossig et al., 2013).

I když se zahájení léčby agonisty dopaminu považuje za výhodnější z hlediska komplikací v dlouhodobém horizontu, je stále kontroverzní, zda má být v klinické praxi zvolena levodopa nebo agonisté dopaminu (Kondo, 2002).

7.3. Inhibitory monoaminoxidas-B

Koncentrace dopaminu v mozku může být zvýšena pomocí zablokování izoenzymu monoaminoxidasy-B, který snižuje metabolismus dopaminu. Jako první inhibitor MAO-B byl schválen selegilin. Metabolity selegilinu, metamfetamin a amfetamin, jsou schopné inhibovat periferní monoaminoxidasu-A a vyvolat tak až hypertenzní krizi, proto je nutné se vyhnout vysokým dávkám selegilinu. Účinnost selegilinu při léčbě Parkinsonovy choroby je založena na předpokladu, že inhibice MAO-B může zabránit dopaminergní neurotoxicitě. Selegilin se může podávat orálně a díky okamžitému rozpouštění v ústech se eliminuje efekt prvního průchodu játry. Tím se snižuje koncentrace amfetaminu, který by jinak omezoval maximální tolerovanou dávku selegilinu. 10 mg selegilinu denně je užitečná dávka v časně fázi PCH (Ossig et al., 2013; Foley et al., 2000; Korczyn et al., 2002; Binder et al., 1995).

Dalším inhibitorem MAO-B je rasagilin, který je farmakologicky podobný selegilinu, ale nemá amfetamin jako metabolit. Má antiapoptické a antioxidační

vlastnosti. Dávky do 4 mg rasagilinu denně vykazují dobrou snášenlivost a bezpečnost (Salawu et al., 2010).

Inhibice MAO-B snižuje tvorbu peroxidu vodíku a pravděpodobně také snižuje intraneuronální oxidační stres. Podle preklinických studií mohou mít inhibitory MAO-B neuroprotektivní vlastnosti (Salawu et al., 2010; Ossig et al., 2013).

7.4. Inhibitory katechol-o-methyltransferas

Katechol-o-methyltransferasa je jedním z hlavních enzymů metabolismu levodopy. COMT levodopu štěpí před tím, než je převedena na dopamin. V preklinických a klinických studiích bylo prokázáno, že inhibitory COMT prodlužují eliminační poločas levodopy, která je tímto v plazmě více stabilní a je dosaženo trvalejší dopaminergní stimulace mozku. Tím je také zvýšena její účinnost v každé tabletě přibližně asi o 30 %. Běžně se používají dva inhibitory COMT, které jsou silné, reversibilní a perorálně účinné. Jsou to entakapon, periferní inhibitor a tolkapon, periferní a centrální inhibitor. Oba jdou dobře snášeny. Tolkapon má větší schopnost inhibice COMT, došlo ale k ojedinělému případu hepatotoxicity, a proto se pravidelně provádí povinný krevní test. Doba trvání účinku entakaponu je přibližně pouze 2 hodiny, a proto musí být užíván s každou dávkou levodopy, nebo dokonce i častěji. Nežádoucí účinky se pak podobají levodopě v kombinaci s benserazidem a karbidopou. Inhibitory COMT v kombinaci s levodopou jsou schopné zlepšit kolísání motorických funkcí v pokročilých fázích PCH, zlepšují zdravotní postižení pacientů v časných fázích onemocnění a také snižují požadavky na levodopu u pacientů s PCH (Bonifati et al., 1999; Korczyn et al., 2002; Ossig et al., 2013).

7.5. Amantadin

Amantadin je antagonist N-methyl-D-aspartátového (NMDA) receptoru glutamátu, který se v současné době používá pro léčbu levodopou vyvolané dyskineze u Parkinsonovy choroby. Amantadin je aplikován intravenózně a běžně se podává v kombinaci s levodopou pro snížení motorických komplikací. Bylo prokázáno, že amantadin snižuje dyskinezi až o 50 - 60 %. Ve srovnání s ostatními antiparkinsoniky má méně nežádoucích účinků, avšak klinické využití může být omezeno z důvodu těchto nežádoucích účinků, jako jsou kognitivní poruchy. Neurologové doporučují

amantadin pro zmírnění levodopou vyvolané dyskineze díky jeho dlouhotrvajícím účinkům. Kromě toho výzkumy naznačují, že amantadin může oddálit nástup a závažnost demence u PCH (Ko et al., 2014; Sommerauer et al., 2012; Ossola et al., 2011).

Díky výzkumům na zvířatech a lidech se prokázalo, že kromě zlepšení motorických funkcí může amantadin působit neuroprotektivně. Obecně se předpokládá, že neuroprotektce je založena na schopnosti amantadinu inhibovat glutamatergní NMDA receptor. Nicméně několik důkazů neuroprotektivní schopnost antagonistů NMDA receptorů zpochybnilo, a proto buněčný i molekulární mechanismus neuroprotektce zůstává nejasný. Nepřímým důkazem neuroprotektce je například to, že pacienti s PCH užívající amantadin žijí déle ve srovnání s těmi, co ho neužívají (Ossola et al., 2011).

7.6. Anticholinergika

Mezi nejstarší třídu léků používaných pro léčbu Parkinsonovy choroby patří anticholinergika. Jedná se o cholinergní antagonisty užitečné pro léčbu třesu. Mechanismus účinku není zcela jasný, ale předpokládá se, že vyčerpání dopaminu vede ke ztrátě muskarinových M_4 autoreceptorů, což má za následek zvýšené uvolňování acetylcholinu. Příležitostně se stále používají u pacientů zejména v kombinaci s levodopou, pokud netolerují jiný druhý lék, a u pacientů mladších 60 let bez poškození kognitivních funkcí. K dispozici jsou syntetická anticholinergika benztropin a trihexyfenidyl. Nicméně klinické použití je často omezeno z důvodu anticholinergních vedlejších účinků, jako je sedace, sucho v ústech, dysfunkce svěrače, ztráta paměti, rozmazané vidění a někdy i retence moči. Pro maximální prospěch z užívání těchto léků, by měly být zvyšovány dávky až do bodu, kdy se objeví nežádoucí účinky (Salawu et al., 2010; Gazewood et al., 2013; Fox, 2013).

7.7. Alternativní léčba

K doplnění standardní léčby využívá nejméně 40 % pacientů s Parkinsonovou chorobou jednu nebo i více forem alternativní terapie. Mezi nejobvyklejší alternativní terapie u PCH patří akupunktura, tai chi, jóga, masáže, různé byliny a konopí. V současné době nejsou žádné definitivní závěry o účinnosti a mechanismu této léčby, výjimkou je ale *Mucuna pruriens*, jelikož obsahuje levodopu (Ghaffari et al., 2014).

Konopí obsahuje dva kanabinoidy, kanabidiol a delta-9-tetrahydrokanabinol. Pomocí výzkumů se prokázala možná neuroprotektivní účinnost kanabinoidů, a to díky jejich antioxidačním vlastnostem. Důkazy naznačují, že kanabinoidy inhibují excitotoxické neurotransmitery glutamátu a působí proti oxidačnímu poškození dopaminergních neuronů. Existují také důkazy, že kanabinoidy snižují levodopou indukovanou dyskinezi. Po použití konopí se mohou vyskytnout nežádoucí účinky zahrnující sedaci a úzkost. Obvykle jsou ale tyto účinky přechodné. V kombinaci s běžně používanými léky mohou kanabinoidy představovat nový přístup k léčbě PCH (García-Arencibia et al., 2007; Croxford, 2003; Ševčík, Mašek, 2000).

7.8. Hluboká mozková stimulace

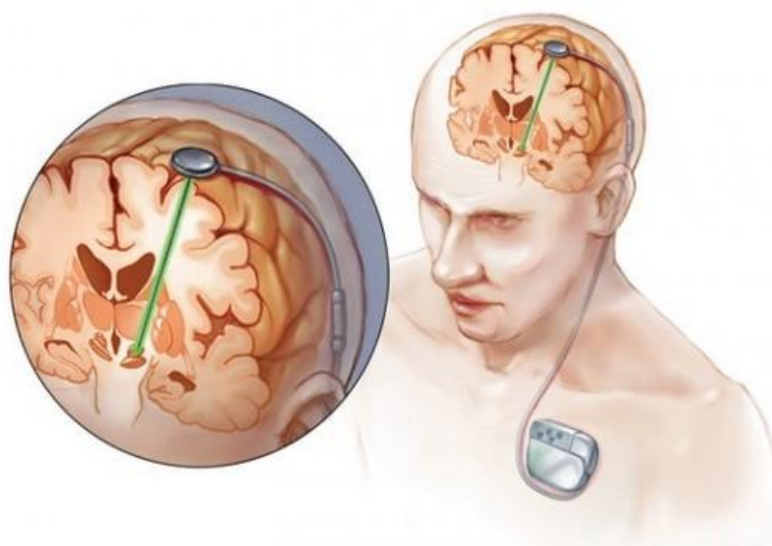
Další možností pro pacienty s pokročilou Parkinsonovou chorobou je stereotaktická chirurgie. Optimálním pacientem pro chirurgickou léčbu je člověk, jehož nemoc není dostatečně kontrolována léky, s časným nástupem PCH, což znamená s nástupem onemocnění do věku 50 let, musí mít dobrou reakci na léky (levodopu) a musela být vyzkoušena léčba pomocí všech možných léků na PCH, pacient nemá kognitivní poruchy a žádné jiné velké zdravotní problémy. Dobrymi kandidáty na tuto léčbu je jen malá část pacientů a operace by měla být zvolena pouze jako poslední možnost. V současné době existuje řada různých chirurgických možností pro léčbu PCH, stereotaktické palidotomie a talamotomie a hluboká mozková stimulace. DBS má ve srovnání s palidotomií a talamotomií významně nižší míru nemocnosti, zejména pokud se jedná o bilaterální procedury. Většina operačních center se proto zaměřuje na hlubokou mozkovou stimulaci (Guttman et al., 2003; Gazewood et al., 2013; Pierce et al., 2013; Marjama-Lyons et al., 2000).

V roce 1980 profesor Benabid a jeho kolegové aplikovali DBS na pohybové ústrojí. Dospěli k závěru, že vysokofrekvenční stimulace thalamu zlepšila třes u pacientů s PCH podobným způsobem jako thalamické léze. Tato studie byla označena za počátek moderní éry DBS terapií. Další výzkum v roce 1990 ukázal, že subthalamické jádro může být dalším cílem pro léze i DBS terapie u PCH. Výhodou DBS je, že je reversibilní a poddajná, a proto pokud se objeví negativní vedlejší účinky, může být léčba okamžitě zastavena, anebo mohou být stimulační parametry upraveny tak, aby byly zachovány terapeutické účinky. Díky těmto důvodům terapie pomocí DBS během

posledního čtvrt století rostla (Ossig et al., 2013; Marjama-Lyons et al., 2000; Pierce et al., 2013).

Mechanismus účinku DBS, který je zodpovědný za léčebné účinky, zůstává nejasný. Existují však důkazy, že DBS v rámci stimulovaného jádra zvyšuje aktivitu neuronů (Pierce et al., 2013).

V bazálních gangliích je elektricky stimulováno subthalamické jádro, vnitřní segment globus pallidus anebo ventrální střední jádro thalamu. Stimulace probíhá na frekvencích mezi 100 až 180 Hz. Od roku 1990 se obvykle používá bilaterální vysokofrekvenční stimulace subthalamického jádra. Jedná se o dvě elektrody trvale implantované podkožně pod klíční kost viz obr. 7. Elektrody jsou připojeny přes dva podkožní dráty do jednoho dvoukanálového generátoru pulsů. Jedny studie uvedly, že stimulace subthalamického jádra vede ke snížení třesu až o 80 %, rigidity o 65 % a bradykineze o 51 %. U pacientů s výraznou dyskinezi se více uplatňuje stimulace vnitřního segmentu globus pallidus, ale může být spojena s kognitivními nežádoucími účinky. Pro pacienty s těžkým třesem a v jakékoli fázi onemocnění je vyhrazena stimulace ventrálního středního jádra thalamu. Studie ukazují, že DBS subthalamického jádra zvyšuje rychlost chůze a zlepšuje variabilitu délky kroku, nicméně může zhoršit také posturální nestabilitu (Worth, 2013; Marjama-Lyons et al., 2000; Kim et al., 2013).



Obr. 7 Hluboká mozková stimulace (Hewitt, 2013)

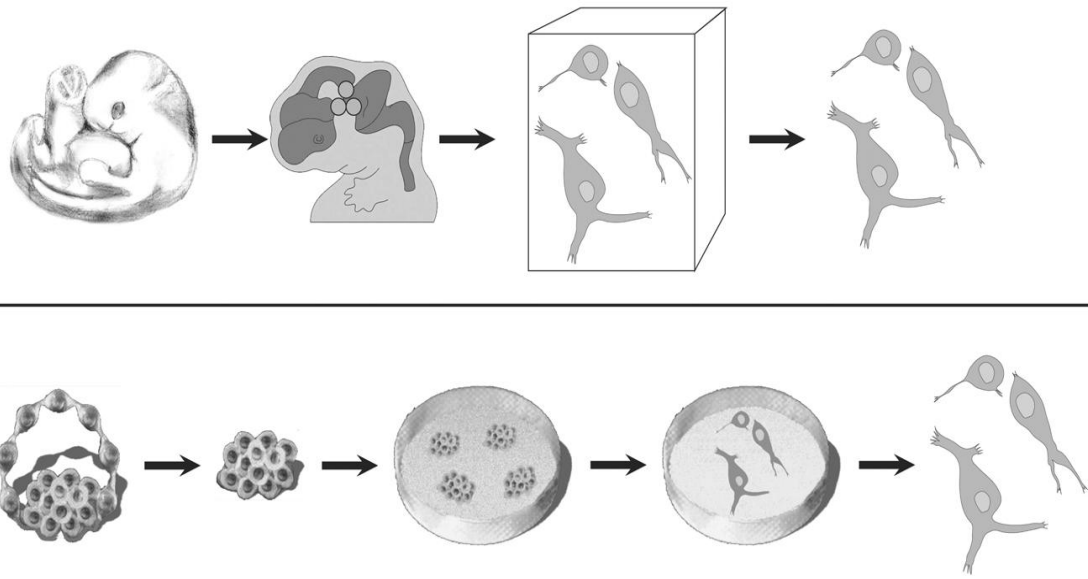
Nežádoucí účinky DBS jsou buď spojeny s chirurgickým zákrokem, nebo se vztahují k samotné stimulaci. Nejčasnějším závažným nežádoucím účinkem je

nitrolební krvácení vyskytující se až u 4 % lidí. K nežádoucím účinkům samotné stimulace patří dysartrie, zvýšení tělesné hmotnosti, deprese, apraxie otevření očních víček, infekce, dyskineze a mánie. Základní náklady na DBS a provoz se pohybují okolo 30 000 liber. V dalších letech jsou ale náklady řádově nižší (Worth, 2013; Rana et al., 2013).

Hluboká mozková stimulace je úspěšná v léčbě pohybových poruch u PCH a právě terapeutická účinnost a relativně malý počet závažných nežádoucích účinků vedlo k rozšíření DBS i do léčby jiných chorob. Dalším cílem pro DBS je zona incerta a pedunkulopontinní jádro, které jsou zkoumány k potenciální chirurgické léčbě poruch chůze a posturální nestability (Pierce et al., 2013; Kim et al., 2013; Jankovic, 2008).

7.9. Transplantační chirurgie

Transplantace buněk a tkání do mozku má dlouhou historii sahající až do konce 19. století. Když byla terapie pomocí levodopy v klinické praxi asi 10 let, objevila se myšlenka, že by transplantace buněk mohla nahradit ztráty dopaminergních neuronů v mozku pacientů s PCH. Před více než dvaceti lety byly poprvé použity štěpy fetální ventrální tkáně středního mozku s cílem nahradit dopaminergní neurony u pacientů s PCH. Pro transplantaci jsou potřeba kultivované buňky mající mnoho potenciálních výhod. Kultivované buňky mohou být testovány na kontrolu kvality, mikrobiální kontaminaci a imunokompatibilitu. Mohou být potenciálně vyráběny v neomezeném množství s jednotnými vlastnostmi a také vyráběny jako čisté dopaminergní neurony nebo směs dopaminergních neuronů s jinými typy neuronů. Kultivované buňky mohou být předem upraveny léky nebo růstovými faktory in vitro a pro zvýšení výkonu mohou být geneticky modifikovány. Výsledky této operace byly však variabilní. Transplantační chirurgie proto zůstává stále experimentální. V poslední době je obrovský zájem o zkoumání možností použití lidských embryonálních kmenových buněk pro léčbu PCH. Při počátečních pokusech transplantace dopaminergních neuronů odvozených z lidských embryonálních kmenových buněk došlo k přežití malého počtu dopaminergních buněk anebo vůbec žádnému. Na obrázku 8 je zobrazeno získání dopaminergních neuronů jak z fetálního materiálu, tak z lidských embryonálních kmenových buněk. Je možné, že se transplantace lidských embryonálních kmenových buněk podaří, avšak zaručené to není (Barker et al., 2013; Guttman et al., 2003; Halberstadt et al., 2011).



Obr. 8 Získání dopaminergních neuronů z fetálního materiálu (nahore) a z lidských embryonálních kmenových buněk (dole) (Halberstadt et al., 2011)

8. ZÁVĚR

Ve své bakalářské práci jsem se zabývala Parkinsonovou chorobou. Popsala jsem její etiologii, klinické příznaky, diagnostiku a terapii. Do své práce jsem také zahrнула popis extrapyramidového systému, který je důležitý pro pochopení vzniku PCH.

Jelikož neexistují žádné definitivní diagnostické testy, zaměřila jsem se na neurovizuální metody, díky kterým je usnadněno pochopení strukturálních a funkčních změn v mozku vyskytujících se s PCH. Dále jsem udělala výčet možností léčby pomocí léků a stereotaktické chirurgie a zobrazila pomocnou strategii pro zvolení vhodné léčby pro pacienta s časnou PCH. Rehabilitaci, která je nedílnou součástí léčby, jsem v této práci nevěnovala pozornost.

Diagnostika Parkinsonovy choroby má pro pacienty velký psychický dopad. V České republice existuje společnost zvaná Parkinson, kde se pacientům dostává psychické podpory. Společnost je určena nemocným i ostatním rodinným členům, což je pro zvládnutí PCH z psychologického hlediska také velmi užitečné.

9. ZDROJE

1. ALSOP, D. C.; DETRE, J. A.; GROSSMAN, M. Assessment of cerebral blood flow in Alzheimer's disease by spin-labeled magnetic resonance imaging, *Annals of Neurology*, 2000, 47, str. 93-100
2. ALTY, Jane E.; KEMPSTER, Peter A. A practical guide to the differential diagnosis of tremor, *Postgraduate Medicinal Journal*, 2011, 87, str. 623-629
3. AMBLER, Zdeněk. *Základy neurologie*. 6. vydání. Praha: Galén, 2006. ISBN 80-7262-433-4
4. ASAYAMA, S.; WATE, R.; KANEKO, S.; ASAYAMA, T.; OKI, M.; TSUGE, A.; NAGASHIMA, M.; MORITA, J.; NAKAMURA, S.; NAKAMURA, M.; NISHII, M.; FUJITA, K.; SAITO, A.; NAKANO, S.; ITO, H.; KUSAKA, H. Levodopa challenge test and ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy for diagnosing Parkinson's disease, *Acta Neurologica Scandinavica*, 2013, 128, str. 160-165
5. BALLANGER, Bénédicte; POISSON, Alice; BROUSSOLLE, Emmanuel; THOBOIS, Stéphane. Functional imaging of non-motor signs in Parkinson's disease, *Journal of the Neurological Sciences*, 2012, 315, str. 9-14
6. BARKER, Roger A.; BARRETT, Jessica; MASON, Sarah L.; BJÖRKLUND, Anders. Fetal dopaminergic transplantation trials and the future of neural grafting in Parkinson's disease, *The Lancet Neurology*, 2013, 12, str. 84-91
7. BERARDELLI, A.; SABRA, AF.; HALLETT, M. Physiological mechanisms of rigidity in Parkinson's disease, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1983, 46, str. 45-53
8. BHIDAYASIRI, Roongroj; REICHMANN, Heinz. Different diagnostic criteria for Parkinson disease: what are the pitfalls?, *Journal of Neural Transmission*, 2013, 120, str. 619-625
9. BINDER, H.; OTT, E. Monoaminoxidase (MAO) B inhibitor, *Neuropsychiatrie*, 1995, 9, str. S20-S22
10. BIUNDO, Roberta; WEIS, Luca; PILLERI, Manuela; FACCHINI, Silvia; FORMENTO-DOJOT, Patrizia; VALLELUNGA, Annamaria; ANTONINI, Angelo. Diagnostic and screening power of neuropsychological testing in detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease, *Journal of Neural Transmission*, 2013, 120, str. 627-633

11. BONIFATI, Vincenzo; MECO, Giuseppe. New, Selective Catechol-O-Methyltransferase Inhibitors as Therapeutic Agents in Parkinson's Disease, *Pharmacology and Therapeutics*, 1999, 81, str. 1-36
12. BROOKS, David J.; PAVESE, Nicola. Imaging biomarkers in Parkinson's disease, *Progress in Neurobiology*, 2011, 95, str. 614-628
13. CANO-DE-LA-CUERDA, Roberto; VELA-DESOJO, Lydia; MIANGOLARRA-PAGE, Juan Carlos; MACÍAS-MACÍAS, Yolanda; MUNOZ-HELLÍN, Elena. Axial rigidity and quality of life in patients with Parkinson's disease: a preliminary study, *Quality of Life Research*, 2011, 20, str. 817-823
14. CLARKE, C. E.; DAVIES, P. Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2000, 69, str. 590-594
15. COOLS, Roshan. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2006, 30, str. 1-23
16. CROXFORD, J. Ludovic. Therapeutic Potential of Cannabinoids in CNS Disease, *CNS Drugs*, 2003, 17, str. 179-202
17. DAHODWALA, Nabila; SIDEROWF, Andrew; BAUMGARTEN, Mona; ABRAMS, Aaron; KARLAWISH, Jason. Screening questionnaires for parkinsonism: A systematic review, *Parkinsonism and Related Disorders*, 2012, 18, str. 216-224
18. DARVAS, Martin; HENSCHEN, Charles W.; PALMITER, Richard D. Contributions of signaling by dopamine neurons in dorsal striatum to cognitive behaviors corresponding to those observed in Parkinson's disease, *Elsevier*, 2014, 65, str. 112-132
19. DEL TREDICI, Kelly; BRAAK, Heiko. Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2013, 84, str. 774-783
20. DELEU, Dirk; HANSSENS, Yolande; NORTHWAY, Margaret G. Subcutaneous Apomorphine, An Evidence-Based Review of its Use in Parkinson's Disease, *Drugs Aging*, 2004, 21, str. 687-709

21. DEVOS, David; MOREAU, Caroline; DELVAL, Arnaud; DUJARDIN, Kathy; DEFEBVRE, Luc; BORDET, Regis. Methylphenidate: A Treatment for Parkinson's Disease?, *CNS Drugs*, 2013, 27, str. 1-14
22. DINELEY, Jude. MRI tracks Parkinson's progression. [online]. 2013 [cit. 2014-06-27]. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.597. Dostupné z: <http://medicalphysicsweb.org/cws/article/research/52130>
23. DROBNÝ, Michal; KURČA, Egon. Possible extrapyramidal system degradation in Parkinson's disease, *Brain Research Bulletin*, 2000, 53, str. 425-430
24. DOHERTY, Karen M.; VAN DE WARRENBURG, Bart P.; CECILIA PERALTA, Maria; et al. Postural deformities in Parkinson's disease, *Lancet Neurology*, 2011, 10, str. 538-549
25. DYLEVSKÝ, Ivan. *Speciální kineziologie*. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, a.s., 2009. ISBN 978-80-247-1648-0
26. ESTÉVEZ, Susana; PEREZ-LLORET, Santiago; MERELLO, Marcelo. Does clinical intolerance to a diagnostic acute levodopa challenge differentiate multiple system atrophy from PD?, *International Journal of Neuroscience*, 2009, 119, str. 2257-2261
27. FENG, Tao; LI, Wei; LU, Linlong; WANG, Yilong; SHI, Weixiong; ZHANG, Jianguo; WANG, Yongjun; CHAN, Piu. Acute stepwise challenge test with levodopa in treated patients with parkinsonism, *Parkinsonism and Related Disorders*, 2009, 15, 354-358
28. FOCKE, Paul J.; WANG, Xiaoyu; LARSSON, H. Peter. Neurotransmitter Transporters: Structure Meets Function, *Cell Press*, 2013, 21, str. 694-705
29. FOLEY, P.; GERLACH, M.; YODIM, M. B. H.; RIEDERER, P. MAO-B inhibitors: multiple roles in the therapy of neurodegenerative disorders?, *Parkinsonism and Related Disorders*, 2000, 6, str. 25-47
30. FOX, Susan H. Non-dopaminergic Treatments for Motor Control in Parkinson's Disease, *Drugs*, 2013, 73, str. 1405-1415
31. GANONG, F. W. *Přehled lékařské fyziologie*. 20. Vydání. Praha: Grada Publishing, a. s., 2001. ISBN 80-7262-3110-7

32. GARCÍA-ARENCIBIA, Moisés; GONZÁLEZ, Sara; LAGO, Eva de; RAMOS, José A.; MECHOULAM, Raphael; FERNÁNDEZ-RUIZ, Javier. Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: Importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties, *Brain Research*, 2007, 1134, str. 162-170
33. GAZEWOOD, John D.; RICHARDS, D. Roxanne; CLEBAK, Karl. Parkinson Disease: An Update, *American Family Physician*, 2013, 87, str. 267-273
34. GHAFFARI, Bijan D.; KLUGER, Benzi. Mechanisms for Alternative Treatments in Parkinson's Disease: Acupuncture, Tai Chi, and Other Treatments, *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2014, 14, str. 451
35. GILL, David J.; FRESHMAN, Arielle; BLENDER, Jennifer A.; RAVINA, Bernard. The Montreal Cognitive Assessment as a Screening tool for Cognitive Impairment in Parkinson's Disease, *Movement Disorders*, 2008, 23, str. 1043-1046
36. GIOVANNI, Giuseppe Di. Dopamine Interaction with other Neurotransmitter Systems: Relevance in the Pathophysiology and Treatment of CNS Disorders, *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2010, 16, str. 125-126
37. GUTTMAN, Mark; KISH, Stephen J.; FURUKAWA, Yoshiaki. Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease, *Canadian Medical Association Journal*, 2003, 168, str. 293-301
38. HALBERSTADT, Craig; EMERICH, Dwaine F. *Cellular Transplantation: From Laboratory to Clinic*. 1. vydání. Academic Press, 2011. ISBN 978-0-12-369415-7
39. HANNA-PLADDY, B.; ENSLEIN, A.; FRAY, M.; GAJEWSKI, B. J.; PAHWA, R. Utility of the NeuroTrax Computerized Battery for Cognitive Screening in Parkinson's Disease: Comparison with the MMSE and the MoCA, *International Journal of Neuroscience*, 2010, 120, STR. 538-543
40. HEINZ, Lüllmann; KLAUS, Mohr; LUTZ, Hein. *Barevný atlas farmakologie*. 4. vydání. Praha: Grada Publishing, a.s., 2012. ISBN 978-80-247-3908-3
41. HEWITT, John. Deep brain stimulation: The bleeding edge of neurohacking and transhumanism. [online]. 2013 [cit. 2014-07-05]. Dostupné z: <http://www.extremetech.com/extreme/160203-deep-brain-stimulation-the-bleeding-edge-of-neurohacking-and-transhumanism>

42. HIPKISS, Alan R. Aging risk factors and Parkinson's disease: contrasting roles of common dietary constituents, *Elsevier*, 2014, 35, str. 1469-1472
43. CHEN, Ye; STORRS, Judd; TAN, Lirong; MAZLACK, Lawrence J.; LEE, Jing-Huei; LU, Long J. Detecting brain structural changes as biomarker from magnetic resonance images using a local feature based SVM approach, *Journal of Neuroscience Methods*, 2014, 221, str. 22-31
44. ITALIEN NEUROLOGICAL SOCIETY. Glossary of the clinical manifestations of Parkinson's disease, *Neurological sciences*, 2003, 24, str. s214-s215
45. JANKOVIC, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79, str. 368-376
46. JASINSKA-MYGA, Barbara; PUTZKE, John D.; WIDER, Christian; WSZOLEK, Zbigniew K.; UITTI, Ryan J. Depression in Parkinson's Disease, *The Canadian journal of neurological science*, 2010, 37, str. 61-66
47. KALBE, Elke; CALABRESE, Pasquale; FENGLER, Sophie; et al. DemTect, PANDA, EASY, and MUSIC: Cognitive Screening Tools with Age Correction and Weighting of Subtests According to Their Sensitivity and Specificity, *Journal of Alzheimers disease*, 2013, 34, str. 813-834
48. KALBE, Elke; CALABRESE, Pasquale; KOHN, Nils; HILKER, Rüdiger; RIEDEL, Oliver; WITTCHEN, Hans-Ulrich; DODEL, Richard; OTTO, Jörg; EBERSBACH, Georg; KESSLER, Josef. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument, *Parkinsonism and Related Disorders*, 2008, 14, str. 93-101
49. KIM, Ji-Won; KWON, Yuri; KIM, Yu-Mi; CHUNG, Hong-Young; EOM, Gwang-Moon; JUN, Jae-Hoon; LEE, Jeong-Whan; KOH, Seong-Beom; PARK, Kyu Byung; KWON, Dae-Kyu. Analysis of lower limb bradykinesia in Parkinson's disease patients, *Geriatrics Gerontology International*, 2012, 12, str. 257-264
50. KIM, Ji-Won; LEE, Jae-Ho; KWON, Yuri; KIM, Chul-Seung; EOM, Gwang-Moon; KOH, Seong-Beom; KWON, Do-Young; PARK, Kun-Woo. Quantification of bradykinesia during clinical finger taps using a gyrosensor in patients with Parkinson's disease, *Springer*, 2011, 49, str. 365-371

51. KIM, Samuel D.; ALLEN, Natalie E.; CANNING, Colleen G.; FUNG, Victor S. C. Postural Instability in Patients with Parkinson's Disease, *CNS Drugs*, 2013, 27, str. 97-112
52. KO, Wai Kin D.; PIOLI, Elsa; LI, Qin; MCGUIRE, Steve; DUFOUR, Audrey; SHERER, Todd B.; BEZARD, Erwan; FACHERIS, Maurizio F. Combined Fenobam and Amantadine Treatment Promotes Robust Antidyskinetic Effects in the 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6 Tetrahydropyridine (MPTP)-Lesioned Primate Model of Parkinson's Disease, *Movement Disorders*, 2014, 29, str. 772-779
53. KONDO, Tomoyoshi. Initial therapy for Parkinson's disease: levodopa vs. dopamine receptor agonists, *Journal of Neurology*, 2002, 249, str. s25-s29
54. KORCZYN, Amos D.; NUSSBAUM, Miri. Emerging Therapies in the Pharmacological Treatment of Parkinson's Disease, *Drugs*, 2002, 62, str. 775-786
55. KRIKMANN, Ülle; TABA, Pille; LAI, Taavi; ASER, Toomas. Validation of an Estonian version of the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39), *Health and Quality of Life Outcomes*, 2008, 6, str. 1-7
56. LEE, Jong Moon; KOH, Seong-Beom; CHAE, Sung Won; SEO, Woo-Keun; KWON, Do Young; KIM, Ji Hyun; OH, Kyungmi; BAIK, Jong Sam; PARK, Kun Woo. Postural Instability and Cognitive Dysfunction in Early Parkinson's Disease, *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2012, 39, str. 473-482
57. LEE, Seon-Min; KIM, Minjik; LEE, Hye Mi; KWON, Kyum-Yil; KIM, Hee-Tae; KOH, Seong-Beom. Differential diagnosis of parkinsonism with visual inspection of posture and gait in the early stage, *Gait & Posture*, 2014, 39, str. 1138-1141
58. LEENDERS, K. L.; PALMER, A. J.; QUINN, N.; CLARK, J. C.; FIRNAU, G.; GARNETT, E. S.; NAHMIAS, C.; JONES, T.; MARSDEN, C. D. Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson's disease measured with positron emission tomography, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1986, 49, str. 853-860
59. LOTHARIUS, Julie; BRUNDIN, Patrik. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and α -synuclein, *Nature Reviews*, 2002, 3, str. 1-13
60. MARJAMA-LYONS, Jill; KOLLER, William. Tremor-Predominant Parkinson's Disease, *Drugs & Aging*, 2000, 16, str. 273-278

61. MEIRELES, Joana; MASSANO, João. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: clinical features, diagnosis, and management, *Frontiers in neurology*, 2012, 3, str. 1-16
62. MISSALE, Cristina; NASH, S. Russel; ROBINSON, Susan W.; JABER, Mohamed; CARON, Marc G. Dopamine Receptors: From Structure to Function, *American Physiological Society*, 1998, 78, str. 189-225
63. NAMBU, Atsushi. Somatotopic organization of the primate basal ganglia, *Frontiers in neuroanatomy*, 2011, 5, str. 1-9
64. OSSIG, C.; REICHMANN, H. Treatment of Parkinson's disease in the advanced stage, *Journal of Neural Transmission*, 2013, 120, str. 523-529
65. OSSOLA, Bernardino; SCHENDZIELORZ, Nadia; CHEN, Shih-Heng; BIRD, Gary S.; TUOMINEN, Raimo K.; MÄNNISTÖ, Pekka T.; HONG, Jau-Shyong. Amantadine protects dopamine neurons by a dual action: Reducing activation of microglia and inducing expression of GDNF in astroglia, *Neuropharmacology*, 2011, 61, str. 574-582
66. OZANSOY, Mehmet; BASAK, A. Nazli. The Central Theme of Parkinson's Disease: α -Synuclein, *Springer*, 2013, 47, str. 460-465
67. PIERCE, R. Christopher; VASSOLER, Fair M. Deep brain stimulation for the treatment of addiction: basic and clinical studies and potential mechanisms of action, *Psychopharmacology*, 2013, 229, str. 487-491
68. PILLERI, Manuela; FACCHINI, Silvia; GASPAROLI, Elisabetta; BIUNDO, Roberta; BERNARDI, Laura; MARCHETTI, Mauro; FORMENTO, Patrizia; ANTONINI, Angelo. Cognitive and MRI correlates of orthostatic hypotension in Parkinson's disease, *Journal of Neurology*, 2013, 260, str. 253-259
69. POLITIS, Marios; WU, Kit; LOANE, Clare; BROOKS, David J.; KIFERLE, Lorenzo; TURKHEIMER, Federico E.; BAIN, Peter; MOLLOY, Sophie; PICCINI, Paola. Serotonergic mechanisms responsible for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease patients, *The Journal of Clinical Investigation*, 2014, 124, str. 1340-1349

70. POULOGIANNIS, George; MCLNTYRE, Rebecca E.; DIMITRIADI, Maria; APPS, John R.; WILSON, Catherine H.; ICHIMURA, Koichi; LUO, Feijun; CANTLEY, Lewis C.; WYLLIE, Andrew H.; ADAMS, David J.; ARENDS, Mark J. PARK2 deletions occur frequently in sporadic colorectal cancer and accelerate adenoma development in Apc mutant mice, *Pnas*, 2010, 107, str. 15145-15150
71. PRASHANTH, R.; ROY, Sumantra Dutta; MANDAL, Pravat K.; GHOSH, Shantanu. Automatic classification and prediction models for early Parkinson's disease diagnosis from SPECT imaging, *Expert Systems with Applications*, 2014, 14, str. 3333-3342
72. PRODOEHL, Janey; BURCIU, Roxana G.; VAILLANCOURT, David E. Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging in Parkinson's Disease, *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2014, 14, str. 448
73. RANA, Abdul Qayyum; CHAUDRY, Zishan M.; BLANCHET, Pierre J. New and emerging treatments for symptomatic tardive dyskinesia, *Dove medical press*, 2013, 7, str. 1329-1340
74. RODRIGUEZ-OROZ, MC; JAHANSHAHI, M.; KRACK, P.; LITVAN, I.; MACIAS, R.; BEZARD, E.; OBESO, JA. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms, *Lancet neurology*, 2009, 8, str. 1128-39
75. ROTH, Jan; SEKYROVÁ, Marcela; RŮŽIČKA, Evžen a kol. *Parkinsonova nemoc*. 4. vydání. Praha: Maxdorf s.r.o., 2009. ISBN 978-80-7345-178-3
76. RUDZINSKA, Monika; SZCZUDLIK, Andrzej. Apomorphine in off state – clinical experience, *Neurologia I Neurochirurgia Polska*, 2007, 41, str. S40-S48
77. RUONALA, V.; MEIGAL, A.; RISSANEN, S. M.; AIRAKSINEN, O.; KANKAANPÄÄ, M.; KARJALAINEN, P. A. EMG signal morphology and kinematic parameters in essential tremor and Parkinson's disease patients, *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 2014, 24, str. 300-306
78. SABBATINI, Renato M. E. The PET Scan A New Window Into the Brain [online]. 1997 [cit. 2014-06-27]. Dostupné z: <http://www.cerebromente.org.br/n01/pet/pet.htm>
79. SALAWU, F.; OLOKOBA, A.; DANBURAM, A. Current management of Parkinson's disease, *Annals of African Medicine*, 2010, 9, str. 55-61

80. SALVATORE C.; CERASA, A.; CASTIGLIONI, I.; GALLIVANONE, F.; AUGIMERI, A.; LOPEZ, M.; ARABIA, G.; MORELLI, M.; GILARDI, M. C.; QUATTRONE, A. Machine learning on brain MRI data for differential diagnosis of Parkinson's disease and Progressive Supranuclear Palsy, *Journal of Neuroscience Methods*, 2014, 222, str. 230-237
81. SETTHAWATCHARAWANICH, Suwanna; SATHIRAPANYA, Pornchai; PHABPHAL, Kanitpong; LIMAPICHAT, Kitti. Short questionnaire for Parkinson's disease as a screening instrument, *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2011, 113, str. 885-888
82. SHARMA, Sushil; MOON, Carolyn Seungyouun; KHOGALI, Azza; HAIDOUS, Ali; CHABENNE, Anthony; OJO, Comfort; JELEBNIKOV, Miriana; KURDI, Yousef; EBADI, Manuchair. Biomarkers in Parkinson's disease (recent update), *Neurochemistry International*, 2013, 63, str. 201-229
83. SHINER, Tamara; SEYMOUR, Ben; SYMMONDS, Mkael; DAYAN, Peter; BHATIA, Kailash P.; DOLAN, Raymond J. The Effect of Motivation on Movement: A Study of Bradykinesia in Parkinson's Disease, *Plos one*, 2012, 7, str. 1-8
84. SIRIANNI, Rachael W.; ZHENG, Ming-Qiang; SALTZMAN, W. Mark; HUANG, Yiyun; CARSON, Richard E. Direct, Quantitative, and Noninvasive Imaging of the Transport of Active Agents Through Intact Brain with Positron Emission Tomography, *Molecular Imaging and Biology*, 2013, 15, str. 596-605
85. SOMMERAUER, Christian; REBERNIK, Patrick; REITHER, Harald; NANOFF, Christian; PIFL, Christian. The noradrenaline transporter as site of action for the anti-Parkinson drug amantadine, *Neuropharmacology*, 2012, 62, str. 1708-1716
86. SONG, In-Uk; CHUNG, Yong-An; HUH, Ryoong. Brain Perfusion SPECT can Differentiate Clinical Subtypes of Parkinson's Diseases, *Wiley Periodicals*, 2013, 23, str. 222-226
87. STEIGER, M. J.; QUINN, N. P. Levodopa challenge test in Parkinson's disease, *Lancet*, 1992, 339, str. 751-752
88. STOESSL; A. Jon. Functional imaging studies of non-motoric manifestations of Parkinson's Disease, *Parkinsonism and Related Disorders*, 2009, 15S3, str. S13-S16

89. SUWIJN, Sven R.; BRUIN, Kora de; BIE, Rob M. A. de; BOOIJ, Jan. The role of SPECT imaging of the dopaminergic system in translational research on Parkinson's disease, *Parkinsonism and Related Disorders*, 2014, 20S1, str. S184-S186
90. ŠEVČÍK, Jan; MAŠEK, Karel. Potential Role of Cannabinoids in Parkinson's Disease, *Drugs and Aging*, 2000, 16, str. 391-395
91. VINISH, Monika; PRABHAKAR, Sudesh; KHULLAR, Madhu; VERMA, Indu; ANAND, Akshay. Genetic screening reveals high frequency of PARK2 mutations and reduced Parkin expression conferring risk for Parkinsonism in North West India, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2010, 81, str. 166-170
92. VLAAR, Annemarie; HOVESTADT, Ad; LAAR, Teus van; BLOEM, Bastiaan R. The treatment of early Parkinson's disease: levodopa rehabilitated, *Practical Neurology*, 2011, 11, str. 145-152
93. WAKABAYSHI, Koichi; TANJI, Kunikazu; ODAGIRI, Saori; MIKI, Yasuo; MORI, Fumiaki; TAKAHASHI, Hitoshi. The Lewy Body in Parkinson's Disease and Related Neurodegenerative Disorders, *Springer*, 2013, 47, str. 495-508
94. WOOD, Lindy D. Clinical Review and Treatment of Select Adverse Effects of Dopamine Receptor Agonists in Parkinson's Disease, *Drugs and Aging*, 2010, 27, str. 295-310
95. WOOD-KACZMAR, A.; GANDHI, S.; WOOD, N. W. Understanding the molecular causes of Parkinson's disease, *Elsevier*, 2006, 12, str. 521-528
96. WORTH, Paul F. When the going gets tough: how to select patients with Parkinson's disease for advanced therapies, *Practical Neurology*, 2013, 13, str. 140-152